

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, Россия)
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, Нидерланды)
Румянцев А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Сайганов С.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Стародубов В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Стукус Д., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Тутельян В.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Фисенко А.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хаитов М.Р., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
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)
Яцки 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.

Подписка

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

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

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

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

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

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

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

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

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

Материалы, переданные в редакцию, не возвращаются, не рецензируются.

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

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

Журнал включен с 2018 года в Российский индекс научного цитирования, импакт-фактор за 2 года — 0,800.

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

Все права защищены. 2024 г.

Дата выхода журнала: август — сентябрь 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

ООО «Оппонент»



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.

Subscribe

Pressa Rossii catalogue index: 79620.

Editorial: redopponent@mail.ru.

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

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

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

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

No part of this issue may be reproduced without permission of the ООО «Оппонент».

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

Advertisers are responsible for the content of advertisements.

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

The editorial standpoint may not correspond with authors' opinions.

All incoming manuscripts are subject to review.

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

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

ISSN: 2619-0001 (Print),

2713-0444 (Online).

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

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

All rights reserved. 2024.

Date of Issue: August — September 2024.

Printing — 35 000 copies.

© ООО «Оппонент», 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)
Aleksееva E.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B., PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhin O.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhina I.A., PhD, professor (Moscow, Russia)
Arutyunov G.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Ashrafyan L.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Balabolkin I.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Baranov A.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Borovik T.E., PhD, professor (Moscow, Russia)
Brico N.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
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)
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)
Ebert A., PhD, professor (Berlin, Germany)
Elger K., PhD, professor (Bonn, Germany)
Fisenko A.P., PhD, professor (Moscow, Russia)
Gorelov A.V., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Gotye S.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Ilina N.I., PhD, professor (Moscow, Russia)
Indolfi G., PhD, professor (Florence, Italy)
Jenkins R.L., PhD, professor (Boston, USA)
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)
Khaitov R.M., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Khokhlova S.V., PhD (Moscow, Russia)
Khubutia M.Sh., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Lobzin Yu.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Maev I.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Martin B., PhD, professor (Ohio, USA)
Nazarova N.M., PhD (Moscow, Russia)
Nenasheva N.M., PhD, professor (Moscow, Russia)
Nikiforov V.S., PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Ostromova 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, Netherlands)
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)
Shestakova M.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Shlyakhto E.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Tutelyan V.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Valenta R., PhD, professor (Vienna, Austria)
Wolf F.W., PhD, professor (Regensburg, Germany)
Yureneva S.V., PhD (Moscow, Russia)
Yatsik S.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Zaharova I.N., PhD, professor (Moscow, Russia)

ОТ РЕДАКЦИИ

5 Г.Т. Сухих

ПЕРСПЕКТИВА

НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕШЕНИЯ

- 6–10 **Экспрессия ZEB1 у пациенток с глубоким эндометриозом: пилотное исследование**
М.А. Варданын, А.С. Бадлаева, А.В. Асатурова, В.Д. Чупрынин, С.В. Павлович, Н.А. Буралкина
- 11–15 **Вертикальные роды: базовая технология успешных родов или современный миф?**
К.А. Горина, О.Р. Баев
- 16–20 **Интеграция омиксных технологий и технологий машинного обучения в диагностику рака яичников**
М.В. Юрова, А.О. Токарева

ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

- 21–25 **Особенности подхода к выбору хирургической коррекции пролапса гениталий**
В.В. Чурсин, М.М. Черемин, Н.А. Буралкина, Т.Ю. Смольнова, В.Д. Чупрынин
- 26–30 **Опыт применения высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции у женщин с недержанием мочи**
П.О. Львова, И.А. Аполихина, И.И. Дементьева, А.С. Саидова, Т.А. Тетерина, А.Е. Бычкова

QUANTUM SATIS

ПРОВЕРЕНО НА ПРАКТИКЕ

- 31–35 **Преграavidарная подготовка: от планирования беременности к счастливому материнству**
М.В. Юрова, А.А. Кордыс, М.А. Белавина, А.У. Исраилова, А.В. Аксенова
- 36–42 **Пищевые волокна — важный компонент оптимального питания**
Е.А. Бурляева

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР

ПЛАНЫ, ВИДЫ, АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

- 43–47 **Вульвовагинальная атрофия и проблемы диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и влагалища у женщин старшего возраста**
Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, Т.Ю. Горлова, Д.Д. Мухамбеталиева, А.Н. Мгерян
- 48–52 **Роль дисбиоза влагалища и локального воспаления в реализации преждевременных родов**
М.К. Меджидова, В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан, А.Е. Донников, Ю.И. Тарасенко, О.И. Михайлова

АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС

МНЕНИЯ, ОБСУЖДЕНИЯ, ВЕРСИИ

- 53–58 **Опыт работы консультантов по поддержке грудного вскармливания в мире, перспективы для Российской Федерации**
О.Б. Ладодо, А.А. Олина, В.В. Зубков, С.Г. Макарова, Д.А. Чуткова, Д.А. Борис, Т.В. Гуторова
- 59–64 **Предикторы прогрессирования хронической болезни почек у детей с САКУТ**
Т.С. Курсова, С.Л. Морозов, О.Р. Пирузиева, С.В. Байко

EDITORIAL

5 G.T. Sukhih

PERSPECTIVE

NEW OPENINGS, RESEARCH, SOLUTIONS

6–10 **ZEB1 expression in patients with deep endometriosis: A pilot study**

M.A. Vardanyan, A.S. Badlaeva, A.V. Asaturova, V.D. Chuprynin, S.V. Pavlovich, N.A. Buralkina

11–15 **Vertical birth position: basic technology for successful birth or a modern fable?**

K.A. Gorina, O.R. Baev

16–20 **Integration of complex technologies and machine learning technologies in the diagnosis of ovarian cancer**

M.V. Iurova, A.O. Tokareva

PROVEN AND PROVED

SCIENTIFIC EVIDENCE OF MEDICAL INTERVENTIONS

21–25 **Features of the approach to the choice of surgical correction of genital prolapse**

V.V. Chursin, M.M. Cheremin, N.A. Buralkina, T. Yu. Smolnova, V.D. Chuprynin

26–30 **Experience of using high-intensity pulsed magnetic stimulation in women with urinary incontinence**

P.O. Lvova, I.A. Apolikhina, I.I. Dementyeva, A.S. Saidova, T.A. Teterina, A.E. Bychkova

QUANTUM SATIS

TESTED IN PRACTICE

31–35 **Pre-pregnancy preparation: from pre-conception to successful Motherhood**

M.V. Iurova, A.A. Kordys, M.A. Belavina, A.U. Israilova, A.V. Aksenova

36–42 **Dietary fiber is an important component of optimal nutrition**

E.A. Burlyaeva

CLINICAL CHOICE

PLANS, KINDS, ALGORITHMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTICS

43–47 **Vulvovaginal atrophy and problems of diagnosis of HPV-associated diseases of the cervix and vagina in older women**

N.M. Nazarova, V.N. Prilepskaya, T. Yu. Gorlova, D.D. Mukhambetalieva, A.N. Mgeryan

48–52 **Role of vaginal dysbiosis and local inflammation in premature birth**

M.K. Medzhidova, V.L. Tyutyunnik, N.E. Kan, A.E. Donnikov, Yu.I. Tarasenko, O.I. Mikhailova

ACTUAL QUESTION

OPINIONS, DISCUSSIONS, VERSIONS

53–58 **Work experience of consultants in supporting breastfeeding in the world, prospects for the Russian Federation**

O.B. Ladodo, A.A. Olina, V.V. Zubkov, S.G. Makarova, D.A. Chutkova, D.A. Boris, T.V. Gutorova

59–64 **Predictors of progression of chronic kidney disease in children with CAKUT**

T.S. Kursova, S.L. Morozov, O.R. Piruzieva, S.V. Bayko

Уважаемые коллеги!

Современная медицина требует от нас серьезного коллегиального подхода к каждой возникающей проблеме и патологии, новых технологий и решений. Сплоченность и совместная работа врачей разных специальностей — единственный путь к здоровому будущему россиян. Именно этому посвящена деятельность журнала «Медицинский оппонент».

В преддверии осенних мероприятий мы представляем статьи по темам акушерства и гинекологии, онкологии, гастроэнтерологии и диетологии, педиатрии, эстетической медицины, инфекционных болезней.

В этом выпуске акушеры много новых материалов посвятили теме родов: методам ведения, таким как вертикальные роды, предотвращению патологических состояний, профессиональной прегравидарной подготовке с выполнением всех необходимых тестов и исследований. Чрезвычайно важно учитывать эти аспекты при наличии у беременных сопутствующих патологий, как хронических, так и острых заболеваний. Онкологические заболевания, осо-



бенно рак яичников, требуют особого подхода, и здесь биомаркеры и омиксные технологии приходят на помощь врачам всех специализаций. При выборе лечения пролапса гениталий и недержания мочи врач должен серьезно подходить к выбору тактики ведения пациенток: от эстетических методов коррекции до радикального хирургического вмешательства. И конечно, самые лучшие российские специалисты расскажут вам на страницах номера о лечении ВПЧ-инфекций, климактерических расстройств и глубокого эндометриоза.

Наш Центр совместно с Министерством здравоохранения РФ традиционно поддерживает тему грудного вскармливания, а коллеги из НИКИ педиатрии и детской хирургии представили новые исследования по лечению нефрологических заболеваний у детей в сочетании с врожденными аномалиями.

Желаем читателям успехов в научной и практической деятельности!

С уважением,

академик РАН Г.Т. Сухих

В РАМКАХ ФОРУМА

- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»
 - XVI Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»
 - Конференция «Междисциплинарные аспекты женского детского здоровья»
 - V Юбилейный национальный конгресс с международным участием «ЛАБРИН'24»
 - Конференция «Лига акушеров России»
- XXVI Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии
Охрана здоровья матери и ребенка – 2024



XXV ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ
Мать и Дитя

1–3 октября 2024 года

Технопарк Сколково
г. Москва, территория
инновационного центра Сколково,
Большой бульвар, д. 42, стр. 1

ОРГАНИЗАТОРЫ

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



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

МЕДИ Экспо



УДК 616

Экспрессия ZEB1 у пациенток с глубоким эндометриозом: пилотное исследование

М.А. Варданыч, А.С. Бадлаева, с.н.с., А.В. Асатунова, В.Д. Чупрынин, к.м.н., С.В. Павлович, к.м.н., доцент, Н.А. Буралкина, д.м.н., с.н.с

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

РЕЗЮМЕ. Цель исследования — оценить экспрессию ZEB1 в эу- и эктопическом эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом. Исследование позволяет сделать заключение, что в эндометриоидных кистах происходят более глубокие изменения (гиперэкспрессия ZEB1 способствует ранним мезенхимальным изменениям в эндометриоидных клетках), чем в других эктопических поражениях глубоким эндометриозом, и более высокая вероятность прогрессирования и углубления процесса поражения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД, ZEB1, ГЛУБОКИЙ ЭНДОМЕТРИОЗ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Варданыч М.А., Бадлаева А.С., Асатунова А.В. и соавт. Экспрессия ZEB1 у пациенток с глубоким эндометриозом: пилотное исследование. Медицинский оппонент. 2024; 2 (26): 6–10. [Vardanyan M.A., Badlaeva A.S., Asaturova A.V. ZEB1 expression in patients with deep endometriosis: A pilot study. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 2 (26): 6–10. (In Russ.)].

UDC 616

ZEB1 Expression in Patients with Deep Endometriosis: A Pilot Study

М.А. Vardanyan, А.С. Badlaeva, А.В. Asaturova, V.D. Chuprynin, S.V. Pavlovich, N.A. Buralkina

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 aim of the study was to evaluate the expression of ZEB1 in eu- and ectopic endometrium in patients with deep endometriosis. The study allows us to conclude that endometrioid cysts undergo more profound changes (overexpression of ZEB1 promotes early mesenchymal changes in endometrioid cells) than other ectopic lesions of deep endometriosis and have a higher probability of progression and deepening of the lesion process.

KEYWORDS: EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION, ZEB1, DEEP ENDOMETRIOSIS

Введение

Эндометриоз — это заболевание, характеризующееся наличием эндометриеподобного эпителия и (или) стромы вне полости матки, обычно с сопутствующим воспалительным процессом [1]. Точная распространенность эндометриоза неизвестна, но имеются сведения, что частота варьирует от 2 до 10% среди женского населения в целом и до 50% у бесплодных женщин. Несмотря на широкое распространение и непрерывное изучение эндометриоза, способы диагностики и лечения остаются недостаточно эффективными. Один из диагностических критериев эндометриоза — определение молекулярных маркеров, среди которых наиболее распространенными в клинической практике являются повышение уровня карбогидратных антигенов СА-125 и СА 19-9.

Одно из предположений развития эндометриоза — дисрегуляция феномена эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Считается, что ЭМП помогает миграции и способности клеток эндометрия к инвазии. На сегодняшний день существует много исследований, которые показывают, что ЭМ-подобные процессы могут быть вовлечены в патогенез эндометриоза [2]. Эндометриоз же является доброкачественным заболеванием, которое имеет некоторые общие черты со злокачественными процессами, такими как активная пролиферация клеток, инвазивный рост, неогангиогенез, метастазирование, рецидивирующее течение.

Эпителиально-мезенхимальный переход — это клеточный процесс, в ходе которого подавляются функции

эпителия и эпителиальные клетки приобретают фенотип и поведение мезенхимальных [3]. Этот процесс является очень важной и неотъемлемой частью развития, дифференцировки эмбриональных стволовых клеток, заживления ран, а также играет большую роль в развитии таких патологических процессов, как фиброз и прогрессирование злокачественных новообразований. Снижение уровня E-кадгерина в эпителиальных клетках — один из первых шагов при ЭМП. ЭМП индуцируется при помощи транскрипционных факторов, таких как Snail, Slug, Twist, ZEB1, ZEB2 и др. [4]. Snail, Slug и ZEB1 индуцируют ЭМП путем прямого подавления экспрессии E-кадгерина (связываясь с промотором E-кадгерина), а Twist подавляет транскрипцию E-кадгерина косвенно.

ZEB1 — это транскрипционный фактор с доменами типа цинковые пальцы, который принадлежит к семейству ZEB человека. Он также известен как dEF1, ZFNХ1А, Nil-2-а, TCF8, AREB6 или BZP [5–15].

Цель исследования — оценить экспрессию рецептора ZEB1 в эу- и эктопическом эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 пациенток, прошедших оперативное лечение в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России в период с января 2018 г. по октябрь 2019 г. Диагноз «эндометриоз» был подтвержден

ден во время лапароскопии и по результатам гистологического исследования. Пациентки были разделены на две группы. Первую группу (основная) составила 51 женщина с ГЭ. Во вторую группу (группа сравнения) вошли девять женщин без эндометриоза. Все пациентки были репродуктивного возраста с регулярными менструальными циклами. Стадия эндометриоза определялась согласно пересмотренной классификации Американского общества репродуктивной медицины (1996), локализация эндометриозидных инфильтратов — согласно классификации Enzian.

Критерии включения в исследование: возраст пациенток 19–45 лет, наличие гистологически подтвержденного эндометриоза, отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст женщин моложе 19 и старше 45 лет; воспалительные заболевания таза в остром периоде; наличие тяжелой соматической патологии; злокачественных новообразований.

На первом этапе нами был изучен клинико-анамнестический анамнез пациенток и проведен сравнительный анализ между группами исследования. Во время оперативного вмешательства были собраны образцы эутопического и эктопического эндометрия.

У пациенток с ГЭ были взяты и исследованы образцы эндометриозидных инфильтратов различной локализации: очаги брюшины малого таза ($n = 29$), колоректальный инфильтрат ($n = 16$); капсула эндометриозидных кист ($n = 32$); также была взята и исследована эутопическая ткань эндометрия ($n = 40$). У всех пациенток группы сравнения были взяты образцы эндометрия ($n = 9$). Эутопическая ткань эндометрия получена во время гистероскопии при биопсии эндометрия. Образцы эутопического и эктопического эндометрия отправлялись на патоморфологическое исследование в 1-е патологоанатомическое отделение ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

После взятия полученных образцов соскобов из полости матки и образцов гетеротопического эндометрия проведена химическая фиксация материала в 10%-ном нейтральном забуференном формалине в течение 24 ч, после чего материал был обработан по стандартной методике и залит в парафин. Далее из парафиновых блоков получены срезы толщиной 5 мкм, которые были нанесены на предметные стекла и окрашены гематоксилином и эозином.

Для проведения ИГХ-исследования с парафиновых блоков были изготовлены срезы толщиной 5 мкм, которые наносили на предметные стекла с положительным зарядом поверхности SuperFrost Plus (Thermo Scientific). Микропрепараты окрашивали при помощи иммуностейнера BenchMark XT (Ventana, Roche, Швейцария) с использованием стандартного протокола (температура инкубации — 37 °C, продолжительность инкубации — 20 мин), панели детекции DAB Universal ultraView (Ventana, Roche) и первичного моноклонального антитела к ZEB1 (abcam, ab203829, клон EPR17375, концентрация 1/100). На начальном этапе проводилась отработка титра использованного антитела.

С помощью сканирующего микроскопа Aperio AT2 (Leica Biosystems) получены цифровые изображения окрашенных микропрепаратов (формат изображений sv). Уровень иммуногистохимической экспрессии ZEB1 оценивался в цифровых копиях микропрепа-

ратов посредством показателя оптической плотности в программе QuPath 0.3.2.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 9 и MS Office Excel, результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения. При распределении, отличном от нормального, данные описывались с помощью медианы с интерквартильным размахом. Анализ качественных переменных проводился с вычислением абсолютных значений и долей (в процентах). Для оценки различий в группах применялись методы непараметрической статистики (тест Манна — Уитни). Различия между статистическими величинами считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 12 от 01.12.2022). У всех пациенток получено письменное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Результаты

Средний возраст пациенток основной группы составил 31 ± 5 лет (в диапазоне 21–40 лет), в контрольной группе — $33,7 \pm 5$ лет (в диапазоне 23–40 лет). Основными жалобами пациенток с ГЭ были дисменорея 32/51 (62,7%), боли внизу живота 30/51 (58,8%), диспареуния 17/51 (33,3%), бесплодие 25/51 (49%). В анамнезе у 3/51 (5,9%) были неуспешные попытки ЭКО. Гастроинтестинальные симптомы зарегистрированы у 18/51 (35,3%) пациенток: диарея — 12/51 (23,5%), метеоризм — 5/51 (9,8%), дисхезия — 4/51 (7,8%), примесь крови — 3/51 (5,9%) и наличие слизи 3/51 (5,9%) в кале. Пациентки группы сравнения предъявляли жалобы на бесплодие — 9/9 (100%) и боли внизу живота — 5/9 (55,6%).

При анализе менструальной функции отмечено, что продолжительность цикла женщин основной группы составила $27,7 \pm 1,8$ дня (в диапазоне от 21 до 34 дней), длительность менструального кровотечения — $5,3 \pm 1,3$ дня (в диапазоне от 3 до 10 дней), что не было отлично от пациенток группы сравнения. Обильные менструации отмечали 24/51 (47,0%) пациенток с ГЭ, умеренные — 25/51 (49,0%), скудные — 1/51 (2,0%). В группе сравнения обильные менструации отмечали 4/9 (44,4%), умеренные — 5/9 (55,6%). Дисменорея встречалась значительно чаще у женщин основной группы в отличие от пациенток группы сравнения (32/51 (62,7%) против 3/9 (33,3%) соответственно при $p = 0,005$).

В анамнезе 26/51 (51%) пациенток с ГЭ имели операции по поводу эндометриоза. В анамнезе у 4/9 (44,4%) женщин группы сравнения были ранее перенесенные операции (аппендэктомия, миомэктомия и др.). В нашем исследовании 16/51 (31,4%) пациенток основной группы получали различную противорецидивную терапию в течение $7 \pm 3,32$ мес. (длительность гормональной терапии составила от 2 до 12 мес.) (диеногест — 9/51 (17,6%), КОК 4/51 (7,8%), ГнРГ 3/51 (5,9%).)

У 11/51 (64,7%) пациенток основной группы был выявлен ретроцервикальный эндометриоз, у 9/51 (17,6%) эндометриоз крестцово-маточных связок, у 1/51 (2,0%) эндометриоз мочевого пузыря, у 13/51 (25,5%) — мочеочников. Сочетание ГИЭ с односторонними кистами

яичников наблюдалось у 25/51 (49%), с двусторонними — у 19/51 (37,3%). У пациенток с колоректальным эндометриозом выполнялось иссечение очагов эндометриоза с использованием техники *shaiving* 14/51 (27,5%), дисковидной 1/51 (2,0%) или сегментарной 15/51 (29,4%) резекции.

На следующем этапе выполнено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого в железах эндометрия пациенток группы сравнения экспрессия белка ZEB1 не наблюдалась. В образцах ткани эндометрия у 6/40 (15%) пациенток с ГЭ была обнаружена экспрессия ZEB1. В стромальных клетках эндометрия экспрессия ZEB1 наблюдалась во всех группах пациенток без значимой разницы. При сравнительном анализе выявлено значимое увеличение экспрессии ZEB1 эпителиальными клетками в ткани капсулы эндометриоидной кисты яичника у пациенток с ГИЭ в сравнении с эндометрием группы сравнения ($p = 0,048$). Экспрессия ZEB1 также выявлена в стромальных клетках эндометриоидных инфильтратов различной локализации без значимых различий между группами и аутопическим эндометрием группы сравнения.

Таким образом, мы предполагаем, что экспрессия ZEB1 может быть индикатором миграционного и инвазивного потенциала при эндометриозе, доброкачественном заболевании.

Обсуждение

Несмотря на то что патогенез эндометриоза остается в значительной степени неясным, все больше данных свидетельствует о том, что нарушение регуляции феномена ЭМП может иметь важное значение в развитии заболевания. В прогрессировании ЭМП ключевую роль играют транскрипционные факторы, включая ZEB1. ZEB1 является фактором транскрипции, который ингибирует экспрессию E-кадгерина и участвует в прогрессии злокачественных эпителиальных опухолей. Аберрантная экспрессия ZEB1 при раке шейки матки, раке легких и колоректальном раке, по данным многих исследований, была связана с агрессивным течением заболевания и плохим клиническим прогнозом [16]. Гипоксия и среда с высоким содержанием эстрогена — два стимулирующих сигнала, действующих при эндометриоидных поражениях, которые могут способствовать процессу ЭМП. Гипоксические условия вызывают избыточную экспрессию факторов, индуцируемых гипоксией, которые связаны с изменениями в клетках, вызванными ЭМП. В нашем исследовании продемонстрировано, что ZEB1 экспрессировался в эпителиальных клетках эктопического эндометрия (колоректальный инфильтрат, эндометриоз брюшины, эндометриоидные кисты) у пациенток с ГЭ. Так как эпителий нормального эндометрия не экспрессирует ZEB1, экспрессия ZEB1 с локализацией в эпителии желез, по-видимому, характерна для эндометриоза.

Исследования экспрессии ZEB1 в тканях при эндометриозе малочисленны и разрозненны. Furuya M. et al. (2017) продемонстрировали повышенную экспрессию ZEB1 в эндометриоидных очагах крестцово-маточных связок ($n = 5$), аденомиоза ($n = 6$) и эндометриоидных поражениях яичников ($n = 6$) методом ИГХ. В вышеуказанном исследовании также была изучена экспрессия E-кадгерина, виментина и факторов транскрипции, таких как Snail, уровень CA125 в сыворотке крови. E-кадгерин, виментин и Snail экспрессировались в эпи-

телии нормального эндометрия и эндометриоидных поражениях, а ZEB1 экспрессировался только в эпителии эктопических очагов и чаще наблюдался в эпителиальных клетках ГЭ. У пациенток с эндометриозом и высоким уровнем CA125 в сыворотке крови чаще наблюдались ZEB1-позитивные поражения.

Wu R.F. et al. (2018) отметили, что экспрессия белка ZEB1 с помощью различных методов исследования (ПЦР, ИГХ и вестерн-блоттинг) была оценена у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием. Выявлено повышение маркера в тканях эктопического эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием у пациенток без эндометриоза. По мнению авторов, высокая экспрессия ZEB1 в аутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом индуцирует феномен ЭМП, а затем дополнительно обеспечивает клеткам повышенную миграцию и инвазию для роста за пределы матки. Уровни белка E-кадгерина и кератина 18, наоборот, снизились в тканях эндометриоза. Между тем экспрессия ZEB1, виментина и N-кадгерина в тканях эндометриоза была значительно повышена. Данные результаты подтверждают, что высокая экспрессия ZEB1 играет важную роль в патогенезе эндометриоза и может служить потенциальной терапевтической мишенью при эндометриозе.

Konrad L. et al. (2019) оценили эпителиальный фенотип в очагах эндометриоза (очаги эндометриоза яичников, брюшины и ГЭ) с помощью эпителиальных (СК18, СК19 и MUC1) и мезенхимальных маркеров (виментин и ZEB1) методом ИГХ (HSCORE). Для сравнительного анализа образцы эндометрия были получены у пациенток после выполненной гистерэктомии. В очагах эндометриоза экспрессия СК19 и MUC1 была значительно снижена по сравнению с эндометрием. Сохраняемая экспрессия эпителиальных маркеров во всех исследуемых тканях, независимо от патологического состояния, однозначно свидетельствует об отсутствии потери эпителиального фенотипа. Это также подтверждается снижением присутствия эпителиального виментина при эндометриоидных поражениях с одновременным увеличением стромального виментина в эктопическом эндометрии, особенно при эндометриозе яичников. Есть предположение, что более высокая экспрессия стромального виментина, особенно при эндометриозе яичников, может быть связана с ролью виментина в обеспечении механической целостности и формы клеток, так как при кистах яичников клетки подвергаются воздействию высокого давления, вызванного кровью внутри, в отличие от желез. ZEB1 не экспрессировался в аутопическом эндометрии, очень слабо экспрессировался при эндометриозе яичников, но высоко экспрессировался в эндометриоидных очагах ГЭ. В целом авторы предполагают, что ЭМП не является основным фактором патогенеза эндометриоза.

В полученных нами образцах тканей эндометриоидных кист яичников наблюдалось увеличение экспрессии ZEB1 в железистом эпителии у пациенток с ГЭ по сравнению с нормальным эндометрием контрольной группы. Межгрупповых различий в экспрессии ZEB1 в стромальных клетках выявлено не было. Полученные сведения не противоречат данным других авторов.

Ntzeros K. et al. (2023) [17] сравнили уровни экспрессии ZEB1 методом ПЦР при разных типах эндометриоидных поражений. Были изучены 19 образцов тканей у пациенток с эндометриозом (9 — с эндометриоидными кистами без ГЭ, 10 — с эндометриомиами и ГЭ) и восемь у пациенток группы сравнения (4 — па-

циентки без эндометриоза, 4 — с доброкачественными кистами яичников). Авторы предположили, что более инвазивные формы эндометриоза могут иметь другой профиль экспрессии ZEB1 по сравнению с менее агрессивными типами заболевания. Поэтому целью данного исследования было изучение экспрессии фактора транскрипции ZEB1 при различных формах эндометриоза, таких как эндометриомы и ГЭ.

Экспрессия мРНК ZEB1 в эутопическом эндометрии женщин только с эндометриомами значительно занижена (примерно в 4,5 раза) по сравнению с нормальным эндометрием ($p = 0,001$). По сравнению с женщинами с эндометриомами экспрессия ZEB1 в эутопическом эндометрии женщин с ГЭ повышена в 9,4 раза. Кроме того, не было обнаружено существенных различий в экспрессии ZEB1 между эутопическим эндометрием пациенток без эндометриоза, женщин с эндометриоидными кистами и с ГЭ. Таким образом, принимая во внимание сниженную экспрессию ZEB1 в эутопическом эндометрии у пациенток без ГЭ, можно предположить, что при глубоком эндометриозе ZEB1 избыточно экспрессируется даже в эутопическом эндометрии этих пациенток, что способствует ранним мезенхимальным изменениям в клетках эндометриоза.

В исследованиях Furuya M. и соавт. (2017), Konrad L. и соавт. (2019) получены аналогичные наши результаты, где также описана повышенная экспрессия ZEB1 в эндометриоидных очагах по сравнению с эутопическим эндометрием. Результаты исследования Ntzeros K. et al. (2023) [17], Wu R.F. et al. (2018) противоречат полученным нами данным. У авторов показана высокая экспрессия ZEB1 при ГЭ как в эндометриоидных очагах, так и в эутопической эндометрии, в отличие от наших результатов о повышении экспрессии маркера в очагах ГЭ, в большей степени в капсулах эндометриоидных кист. Схожие результаты получили Ntzeros K. и соавт. (2023) [17], Furuya M. и соавт. (2017), указывающие, что экспрессия ZEB1 сравнительно выше в других очагах ГЭ, чем в эндометриоидных кистах (у пациенток имеющих ГЭ). Возможно, противоречия друг другу исследования являются результатом разрозненных групп (разного отбора контрольных и групп исследования), малой выборки пациенток, что требует дальнейших исследований.

ZEB1 — регулятор ЭМП, который играет важную роль в резистентности к апоптозу, инвазии и метастазированию при нескольких видах рака, в том числе и при эндометриозе [18]. Эндометриоз демонстрирует схожие характеристики с инвазивными видами рака. Ссылаясь на полученные нами результаты (повышенная экспрессия ZEB1 в эндометриоидных кистах) и на результаты схожих исследований, мы можем сделать вывод, что в эндометриоидных кистах яичников происходят более глубокие изменения, чем в эндометриоидных поражениях других локализаций. Таким образом, мы можем предполагать, что в определенных условиях под воздействием токсичной среды в эндометриоидных кистах яичников могут происходить изменения/мутации на молекулярном уровне. Нашим выводам не противоречит генетико-эпигенетическая теория [19], согласно которой эктопические эндометриотические поражения различного происхождения, несущие генетические и эпигенетические стигматы, станут заболеванием после воздействия токсичной среды, которая нанесет дальнейшие критические удары и принесет молекулярные изменения. Специфичная для данного поражения (яичник, брюшная полость, забрюшинное

пространство) среда проявляет различные гормональные, цитокиновые, гипоксические и иммунологические свойства, что может приводить к изменению поведения пораженной за счет молекулярных изменений, включая процесс ЭМТ.

Исследования, характеризующие морфологию ткани эндометрия, показали большое сходство в типовом составе клеток эутопического и эктопического эндометрия различной локализации (эндометриоидные очаги брюшины описываются как фрагмент ткани эндометрия, идентичный эутопическому эндометрию). Авторы в своем исследовании оценили поражения брюшины и яичников с разрешением одноклеточного транскриптома и сравнили с соответствующим эутопическим эндометрием, контрольным эндометрием и органоидами из этих тканей, получив данные о более чем 122 000 клеток у 14 человек. Исследователями выделены пять основных типов клеток: эпителиальные, стромальные, эндотелиальные, лимфоцитарные и миелоидные. Продемонстрировано, что эндометриомы характеризовались обширными и отчетливыми различиями в составе и экспрессии генов по сравнению с поражениями брюшины [20]. Эктопические поражения яичников (справа) показывают значительное увеличение доли стромальных клеток и уменьшение присутствия эндометриальных (эндометриоподобных) эпителиальных клеток. При поражениях яичников регуляция ангиогенеза характеризуется снижением количества эндотелиальных клеток и формированием зрелой сосудистой сети.

Таким образом, в эндометриоидных кистах могут активироваться изменения на различных молекулярных уровнях, включая процесс ЭМП с aberrантной экспрессией ZEB1, и возможно более тяжелое течение заболевания.

Выводы

У пациенток без эндометриоза наблюдается отсутствие экспрессии ZEB1 в эпителиальных клетках эндометрия, что предполагает отсутствие у них мезенхимального фенотипа. И наоборот, у пациенток с ГЭ эпителий эндометрия обладает характеристиками мезенхимальных клеток. В связи с этим ZEB1 можно рассмотреть в качестве потенциального индикатора инвазивности или тяжести заболевания.

Кроме того, у пациенток с ГЭ по сравнению с нормальным эндометрием контрольной группы в эндометриоидных кистах яичников наблюдалось увеличение экспрессии ZEB1, а межгрупповых различий в экспрессии ZEB1 в стромальных клетках выявлено не было. Данный факт позволяет говорить о том, что в эндометриоидных кистах происходят более глубокие изменения (сверхэкспрессия ZEB1 способствует ранним мезенхимальным изменениям в эндометриотических клетках), чем в других эктопических поражениях ГЭ, и имеется более высокая вероятность прогрессирования и углубления процесса поражения. Отсюда aberrантная экспрессия ZEB1 в эндометриоидных кистах может рассматриваться как индикатор заболевания, и подавление экспрессии ZEB1 будет иметь перспективное значение для таргетной терапии.

Экспрессия ZEB1 в эндометриоидных инфильтратах может спровоцировать «злокачественные» характеристики, которые способствуют развитию эндометриоза. Таким образом, экспрессию белка ZEB1 можно рассматривать как индикатор глубокого эндометриоза (потенциальный прогностический маркер).

Литература/References

- Tomassetti C., Johnson N.P., Petrozza J. et al. International Working Group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES. An international terminology for endometriosis, 2021. Hum Reprod Open. 2021; 2021: hoab029.
- Bartley J., Julicher A., Hotz B. et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) seems to be regulated differently in endometriosis and the endometrium Arch Gynecol Obstet. 2014; 4 (289): 871–881.
- Yang J., Antin P., Bex G. et al. EMT International Association (TEMTIA). Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020; 6 (21): 341–352. DOI: 10.1038/s41580-020-0237-9
- Matysiak M., Kapka-Skrzypczak L., Jodlowska-Jedrych B. et al. EMT promoting transcription factors as prognostic markers in human breast cancer. Arch Gynecol Obstet. 2017; 295: 817–825.
- Gheldof A. et al. Evolutionary functional analysis and molecular regulation of the ZEB transcription factors. Cell Mol Life Sci. 2012; 15 (69): 2527–2541.
- Lazarova D., Bordonaro M. ZEB1 mediates drug resistance and EMT in p300-deficient CRC. J Cancer. 2017; 8: 1453–1459.
- Fukagawa A., Ishii H., Miyazawa K. et al. δ EF1 associates with DNMT1 and maintains DNA methylation of the E-cadherin promoter in breast cancer cells. Cancer Med. 2015; 4: 125–35.
- Sakamoto K., Endo K., Sakamoto K. et al. EHF suppresses cancer progression by inhibiting ETS1-mediated ZEB expression. Oncogenesis. 2021; 10: 26.
- Okugawa Y. et al. Clinical significance of zinc finger E-box binding homeobox 1 (ZEB1) in human gastric cancer. J Surg Oncol. 2012; 3 (106): 280–285. DOI: 10.1002/jso.22142
- Wu D.W. et al. DDX3 enhances oncogenic KRAS-induced tumor invasion in colorectal cancer via the beta-catenin/ZEB1 axis. Oncotarget. 2016; 7 (16): 22687–22699.
- Zhou Y.M. et al. Clinicopathological significance of ZEB1 protein in patients with hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol. 2012; 5 (19): 1700–1706.
- Bronsert P. et al. Prognostic significance of zinc finger E-box binding homeobox 1 (ZEB1) expression in cancer cells and cancer-associated fibroblasts in pancreatic head cancer. Surgery. 2014; 1 (156): 97–108. DOI: 10.1016/j.surg.2014.02.018
- Goscinski M.A. et al. Nuclear, cytoplasmic, and stromal expression of ZEB1 in squamous and small cell carcinoma of the esophagus. APMIS. 2015; 123 (12): 1040–1047.
- Yao X. et al. Clinicopathological significance of ZEB-1 and E-cadherin proteins in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. Onco Targets Ther. 2017; 10: 781–790.
- Terashita K. et al. ZEB1 expression is associated with prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Pathol. 2016; 7 (69): 593–599. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203115
- Takeyama Y., Sato M., Horio M. et al. Knockdown of ZEB1, a master epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) gene, suppresses anchorage-independent cell growth of lung cancer cells. Cancer Lett. 2010; 296: 216–224.
- Ntzeros K., Mavrogianni D., Blontzos N. et al. Expression of ZEB1 in different forms of endometriosis: A pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023; 286: 121–125. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.05.022
- Caramel J., Ligier M., Puisieux A. Pleiotropic Roles for ZEB1 in Cancer. Cancer research. 2018; 1 (78): 30–5.
- Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L. et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory Fertil Steril. 2019; 2 (111): 327–340.
- Tan Y., Flynn W.F., Sivajothi S. et al. Single-cell analysis of endometriosis reveals a coordinated transcriptional programme driving immunotolerance and angiogenesis across eutopic and ectopic tissues. Nat Cell Biol. 2022; 8 (24): 1306–1318. DOI: 10.1038/s41556-022-00961-5
- Дробин О.Ю., Попов А.А., Щукина Н.А. и соавт. Применение лазерных технологий в эндохирургии гиперпластических процессов эндометрия (обзор литературы). Медицинский оппонент. 2022; 4 (20): 76–80. [Drobin O.Y., Popov A.A., Shchukina N.A. et al. Application of laser technologies in endosurgery of endometrial hyperplastic processes (literature review). Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 4 (20): 76–80. (In Russ.)].

Вклад авторов. Н.А. Буралкина, А.В. Асатурова: концепция и дизайн исследования; А.В. Асатурова, М.А. Варданян, А.С. Бадлаева: сбор и обработка материала, М.А. Варданян: статистическая обработка данных, написание текста статьи, Н.А. Буралкина, В.Д. Чупрынин, С.В. Павлович: редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Одобрение этического комитета. Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от 01.12.2022).

Согласие пациентов на публикацию. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Authors contributions. N.A. Buralkina, A.V. Asaturova: study concept and design; A.V. Asaturova, M.A. Vardanyan, A.S. Badlaeva: data collection and processing, M.A. Vardanyan: statistical data processing, writing the article, N.A. Buralkina, V.D. Chuprynin, S.V. Pavlovich: editing the manuscript.

Conflict of interest. The authors declare no potential conflicts of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Ethics committee approval. The study was approved by the Ethics Committee of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 12 dated 01.12.2022).

Patients consent for publication. Patients signed informed consent for publication of their data.

Статья поступила: 12.08.2024.

Принята к публикации: 29.08.2024.

Accepted for publication: 12.08.2024.

Article received: 29.08.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Варданян Мариам Ашотовна, аспирант кафедры общей хирургии*. ORCID: 0009-0002-4619-1431.

Бадлаева Алина Станиславовна, старший научный сотрудник, врач-патологоанатом 1-го патологоанатомического отделения*. ORCID: 0000-0001-5223-9767.

Асатурова Александра Вячеславовна, заведующая 1-м патолого-анатомическим отделением*. ORCID: 0000-0001-8739-5209.

Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением*. ORCID: 0000-0002-2997-9019.

Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., доцент, ученый секретарь*. ORCID: 0000-0002-1313-7079.

Буралкина Наталья Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения отделения оперативной гинекологии и общей хирургии*. ORCID: 0000-0001-5109-6725.

* 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

Vardanyan Mariam Ashotovna, Postgraduate student of the Department of General Surgery*. ORCID: 0009-0002-4619-1431.

Badlaeva Alina Stanislavovna, Senior researcher, Pathologist of the 1st Pathological anatomy department*. ORCID: 0000-0001-5223-9767.

Asaturova Alexandra Vyacheslavovna, Head of the 1st Pathological anatomy department*. ORCID: 0000-0001-8739-5209.

Chuprynin Vladimir Dmitrievich, PhD, Head of the surgical department*. ORCID: 0000-0002-2997-9019.

Pavlovich Stanislav Vladislavovich, Candidate of medical sciences, associate professor, scientific secretary*. ORCID: 0000-0002-1313-7079.

Buralkina Natalya Aleksandrovna, MD, Senior Researcher of the Surgical Department of the Department of Operative Gynecology and General Surgery*. ORCID: 0000-0001-5109-6725.

*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 618.4-089.166-083.94

Вертикальные роды: базовая технология успешных родов или современный миф?

К.А. Горина¹, к. м. н., О.Р. Баев^{1, 2}, д. м. н., профессор

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

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

РЕЗЮМЕ. Статья посвящена современному состоянию проблемы ведения родов, в частности свободному положению роженицы с преимущественной вертикализацией. Облегчение состояния женщины, а также ее эмоциональный и физиологический опыт переживания родов — то, на что может воздействовать современный акушер. В статье описаны исторические предпосылки ведения родов в положении на спине, а также приведены данные современных исследований, в том числе систематических обзоров, о преимуществе вертикальных поз в родах. В обзоре представлены данные относительно применения современных устройств, поддерживающих вертикальное положение роженицы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВЕРТИКАЛЬНЫЕ РОДЫ, ПОЛОЖЕНИЕ НА СПИНЕ, ПОЛОЖЕНИЕ ЛИТОТОМИИ, ФИТБОЛ, КОМПЛЕКС ДЛЯ ВЕРТИКАЛЬНЫХ РОДОВ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Горина К. А., Баев О.Р. Вертикальные роды: базовая технология успешных родов или современный миф? Медицинский оппонент. 2024; 2 (26): 11–15. [Gorina K. A., Baev O. R. Vertical birth position: basic technology for successful birth or a modern fable? Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 2 (26): 11–15. (In Russ.)].

UDC 618.4-089.166-083.94

Vertical Birth Position: Basic Technology for Successful Birth or a Modern Fable?

K. A. Gorina¹, O. R. Baev^{1, 2}

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

² FSAE Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY. The article is devoted to the current state of the problem of birth management, in particular the free position of the woman in labor with predominant verticalization. Relief of the woman's condition, as well as her emotional and physiological experience of childbirth, is what a modern obstetrician can influence. The article describes the historical background of birth management in the supine position, and also provides data from modern studies, including systematic reviews, on the advantages of vertical positions in labor. The review provides data on the use of modern devices that support the vertical position of the woman in labor.

KEYWORDS: VERTICAL BIRTH, SUPINE POSITION, LITHOTOMY POSITION, FITBALL (BIRTH BALL), VERTICAL BIRTH COMPLEX

Введение

К винтэссенция беременности и самое долгожданное ее событие — появление новой жизни. Роды — процесс физиологический, который существует с начала времен. Тем не менее в акушерстве не стихают диспуты на тему, как женщине лучше рожать.

Акушерство — одна из древнейших специальностей, в которой множество применяемых практик часто имеют не столько научно обоснованный и доказанный характер, сколько передачу навыков от старшего поколения к более молодым врачам. Именно поэтому даже простые и на первый взгляд безвредные манипуляции должны подвергаться критическому анализу, чтобы передаваться далее или, наоборот, быть забытыми как неэффективные и, возможно, потенциально опасные.

Немного истории, или почему роженицам пришлось лечь

В древние времена большинство культур по всему миру использовали вертикальные позы для родов, такие как на коленях, на корточках, сидя и стоя [1]. Доказательством тому является барельеф (рис. 1) в храме Эсны в Египте, который изображает Клеопатру на коленях, окруженную пятью женщинами-служанками, одна из которых принимает роды. Или родильное кресло (рис. 2), которое восходит к вавилонской культуре [2]. Engelmann & Jarcho заметили, что женщины, не подверженные влиянию современных социальных условностей, привнесенных развитием западной цивилизации, в родах не лежат на спине, а, наоборот, меняют положение и часто занимают вертикальную позицию [3].

Рисунок 1. Египетский барельеф, изображающий рожавшую на коленях Клеопатру

Figure 1. Bas-relief in Egypt depicts Cleopatra in a kneeling position giving birth



Рисунок 2. Родильное кресло, I–XIV вв.

Figure 2. 2–14th century birthing stool



Отметим, что и на Руси повитухи догадывались, что свободное положение женщины и вертикализация облегчают и ускоряют течение родов. Так, в поверьях на зачатие и легкие роды, описанных в учебнике по фольклору, есть такие наставления: «Когда рожает и не рожается, женщина должна ходить через порог. Через все пороги взад и вперед» [4].

В чем же причина трансформации или перехода от свободного, преимущественно вертикального положения к сохраняющейся по сей день практике рожать в положении лежа на спине? Исторический поиск показывает, что немалый вклад в подобную практику внес ведущий акушер Европы XVII в., всем известный по приему выведения головки при ее запрокидывании в родах в тазовом предлежании, Франсуа Морисо. Он утверждал, что положение полулежа будет как более комфортным для роженицы, так и более удобным для акушера. В своем трактате от 1668 г. Морисо обосновывал это тем, что лучше и надежнее всего рожать в своей кровати, «чтобы избежать неудобств и хлопот», связанных с необходимостью принимать горизонтальное положение в момент рождения головки, и далее описывает классическое положение литотомии [5]. Можно сделать вывод, что с момента формирования акушерства как специальности, а ранее помощь в родах оказывали повитухи и даже цирюльники, удобство врача и акушерки начинает выходить на первый план. Еще одной исторической личностью, возможно внесшей вклад в «горизонтализацию родильниц», был современник и соотечественник Морисо — король Людовик XIV. Некоторые источники утверждают, что ему нравилось наблюдать за рожавшими женщинами и он был огорчен тем, что роды были не видны, когда происходили на родильном стуле. Он также настаивал на том, чтобы роды принимали мужчины-акушеры [6]. Так или иначе, горизонтальное положение женщины в XVII–XVIII вв. вошло в западную культуру как стандартное положение во время родов [7].

Неудивительно, что с появлением и внедрением методов оценки состояния плода, в первую очередь аускультации и кардиотокографии, особенно до эры дистанционных датчиков, положение на спине и литотомическое становятся приоритетными [8, 9].

В размыкание этого порочного круга большой вклад внесла Всемирная организация здравоохранения, способствовавшая возвращению к традиционным родам с привлечением партнера, созданию родильного зала «домашнего» типа, уважительному принципу отношения к женщине [10].

Существует даже классификация положений в родах по Atwood [11].

После исторического экскурса обратимся к доказанным и научно обоснованным фактам, подтверждающим эффективность и безопасность свободного положения и вертикализации в родах.

Первый период родов

С физиологической точки зрения положение лежа на спине связано со сдавливанием кровеносных сосудов брюшной полости и нарушением питания и оксигенации плода [13].

Кохрейновский обзор, ведущий и наиболее надежный источник доказательных данных, заключая в метаанализе 25 исследований с оценкой течения родов у более чем 5 000 женщин, показал, что ходьба и вертикальное положение в первом периоде родов сокращают их продолжительность, уменьшают риск кесарева сечения и необходимость эпидуральной анестезии, не связаны с негативным влиянием на благополучие матерей и здоровье младенцев [14].

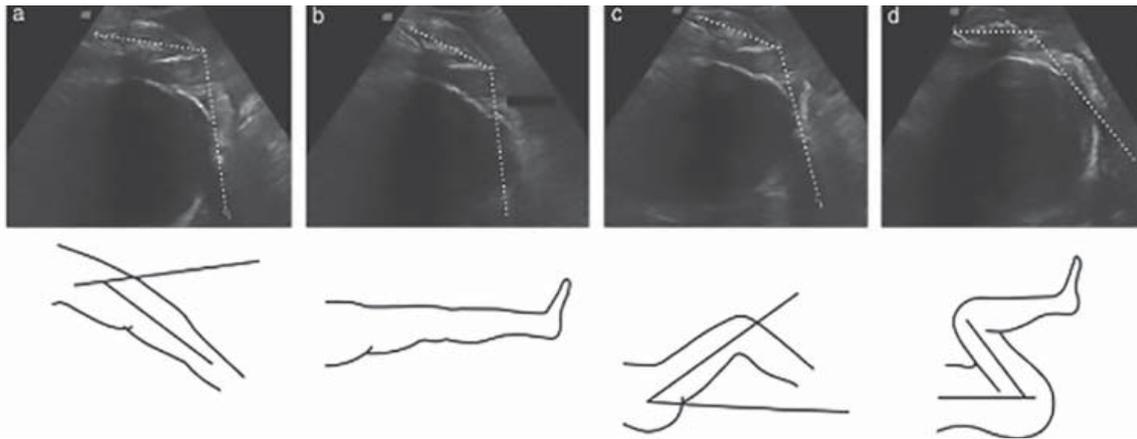
Еще в 1980-е гг. было проведено исследование с участием 369 женщин, показавшее, что вертикальное положение роженицы может сократить продолжительность первого периода родов на 25%, а второго — до 34%, что способствует снижению необходимости применения акушерских щипцов, но не влияет на частоту спонтанного разрыва плодных оболочек, а также перинатальную смертность [7].

В рандомизированном исследовании, проведенном на базе Университетской больницы Женевы (4 000 родов в год) с участием 438 перво- и повторнородящих женщин с одноплодной доношенной беременностью в 1-м периоде родов, авторы сделали вывод, что у пациенток, которые находились в коленно-локтевом положении, не уменьшалась частота неправильных положений плода (в частности, заднего вида), однако в ходе анкетирования отмечалось статистически значимое повышение уровня комфорта ($p = 0,02$) [15].

В 2021 г. в Саудовской Аравии в госпитале East Jeddah было проведено исследование с участием 300 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, целью которого было оценить влияние вертикального положения на ход родов. В качестве методов сбора и оценки данных использовались три инструмента: структурированный опросник (интервьюирование), модифицированная партограмма ВОЗ и шкала оценки боли, или шкала Вонга — Бейкера (face scale). Результаты показали, что у рожениц в вертикальном положении роды протекали быстрее, длительность родов была меньше, болевые ощущения были менее выражены, а удовлетворенность родами выше, чем в положении лежа. Авторы настоятельно рекомендуют внедрять данный подход в рутинный интранатальный уход, а также проводить образовательные программы не только для акушерок, но и для пациенток [16].

Второй период родов

Заключения кохрейновской библиотеки относительно второго периода родов созвучны с данными,

Рисунок 3. Изменение угла прогрессии при различных бедренно-тазовых углах**Figure 3.** Change in the angle of progression at different femoropelvic angles

полученными в первом периоде. По сравнению с положением лежа на спине вертикальное положение было связано с сокращением продолжительности второго периода родов, снижением числа эпизиотомий и нарушений частоты сердечных сокращений у плода [21]. Последний систематический обзор библиотеки Кохрейна подтвердил эти результаты [22].

В качестве вероятного нежелательного явления вертикализации авторы отмечают более высокий риск послеродового кровотечения объемом более 500 мл [23]. Данный фактор многие используют как весомый аргумент, чтобы рутинно вести роды на спине, тем не менее он не является достаточно доказательным [24, 25]. Так, следует отметить, что рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Швеции с участием 1 002 женщин, показало, что вертикализация не была связана с увеличением кровопотери объемом более 1 000 мл (ОР 1,13, 95%; ДИ 0,94–1,47) [26].

Родить без разрывов тканей родового канала — желание каждой женщины, вступающей в роды, поэтому оценка влияния положения женщины в родах на состояние тазового дна является предметом активного изучения. В этом контексте позиция литотомии сопряжена с более высоким риском разрывов промежности. Эти данные были получены в исследовании, в котором участвовало более 10 000 итальянок [27]. Еще одним неблагоприятным вариантом признано положение сидя «на корточках» [28], которое, вероятно, также может увеличивать акушерскую травму анального сфинктера [29]. Наиболее благоприятным с точки зрения профилактики разрывов авторы выделяют различные модификации боковых положений [28, 30], а также позы «на коленках» и «на четвереньках» [31–33].

Облегчение боли — еще одна важнейшая задача родовспоможения и еще одно желание рожениц. Боль в родах неизбежно испытывают практически все женщины, однако восприятие ее различно и зависит как от физических, так и от психологических факторов. До 25–30% женщин характеризуют родовую боль как сильную и даже чрезмерную, что требует эффективного обезболивания [17]. Эпидуральная анальгезия используется для обезболивания родов у 78% женщин во Франции [18]. Одним из следствий этого способа анальгезии является моторный блок, который по очевидным причинам безопасности (све-

сти к минимуму риск падений) ассоциируется с горизонтальным положением в родах [19]. Вероятно существует связь между положением и эпидуральной анальгезией, что частично объясняет низкую распространенность вертикальных положений во многих странах с высокими показателями эпидуральной анальгезии [20].

Убедительных данных относительно преимуществ вертикального положения в плане снижения болевых ощущений нет, однако вертикализация помогает женщинам с самоопределением в выборе предпочтительной позиции во время родов [34, 35]. В китайском исследовании, в котором авторы были сосредоточены на оценке положения «сидя с поддержкой и наклоном вперед», в конце активной фазы первого периода и в начале второго периода отмечают, что женщины, принявшие это положение, испытывали меньше боли при родах, чем те, кто находился в положении лежа на спине [25]. Надо сказать, что литотомическое положение ассоциировано с наиболее выраженными болевыми ощущениями, которые имеют как физиологическую (прямое давление головки плода на стенку влагалища), так и психологическую (женщина может чувствовать себя беспомощной, в частности, из-за ограничения возможности свободно двигаться) основу [32].

Следует отметить, что ходьбу нельзя сравнивать со статичными положениями, поскольку она сочетает в себе эффект вертикального положения и движений таза, что сложнее анализировать [20].

При опускании головки с целью увеличения некоторых размеров таза часто используют положение на спине, при котором тазобедренные суставы находятся в позиции гиперфлексии, или прием Мак-Робертса [36]. Однако рентгенологические исследования, изучающие движение таза во время маневра Мак-Робертса, показывают, что это положение не изменяет диаметра таза [37]. В качестве контраргумента этому результату выступает тот факт, что исследование проведено не на беременных, а значит, не учитывались физиологические эффекты расслабления связочного аппарата во время периода гестации [38]. В этом вопросе окончательного вердикта пока нет, но современные исследования с ультразвуковой оценкой положения головки плода говорят о значимом увеличении угла прогрессии в положении женщины с флексией тазобедренных суставов (рис. 3 [39]).

Современные устройства, поддерживающие вертикальное положение роженицы

Роды — длительный процесс, в течение которого женщина может быть значительно утомлена, и просто сохранять вертикальное положение бывает очень тяжело, особенно нетренированным пациенткам, представляющих большинство. В этом случае на помощь приходят различные средства, поддерживающие вертикальное положение и одновременно позволяющие передохнуть и разделить нагрузку и напряжение с поддерживающим устройством. Наиболее распространенным и заслужившим почетное место в родильном зале является фитбол, или родильный мяч. Исследования показывают, что положение женщины на фитболе способствует уменьшению болевых ощущений во время активной фазы 1-го периода родов [40, 41], ряд авторов утверждает, что он также положительно влияет на скорость опускания головки плода [42].

Однако фитбол не единственный помощник в родах, активно разрабатываются новые современные системы поддержки женщин в родах, например различные модификации родовых стульев, выполненных из мягких материалов, в том числе надувные (*Comfortable Upright Birth*), с возможностью изменения поз и положений тела.

В нашей стране также разработаны и применяются системы многофункционального назначения, позволяющие обеспечить эмоциональный и физический комфорт рожениц, снизить болевые ощущения, благоприятно влияя на родовый процесс в целом. Также эти устройства помогают медицинскому персоналу, в первую очередь акушеркам, а также мужу роженицы оказывать ей помощь. Запатентованной системой является комплекс для вертикальных родов (рис. 4), который представляет собой набор устройств, позволяющих женщине выбрать наиболее удобное для нее положение. Большой выбор и разнообразие поз возможны благодаря комбинированию различных составляющих комплекса, таких как табурет, ложемент, сиденье для ассистента, канат для упора и несколько модификаций матов. Использование такого комплекса позволяет роженице свободно выбирать положение (сидя, стоя, опираясь на канат, на коленях). При этом персонал не теряет возможности контролировать процесс родов.

Литература/References

1. Thoms H. Postures and Practices During Labor Among Primitive Peoples. *Yale J Biol Med*.
2. Dundes L. The evolution of maternal birthing position [Electronic resource]. *Am J Public Health*. 1987; 5 (77): 636–41. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3551639>.
3. Naroll F., Naroll R., Howard F.H. Position of women in childbirth [Electronic resource]. *Am J Obstet Gynecol*. 1961; 4 (82): 943–54. Access mode: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937816361725>.
4. Аникин В. Русское устное народное творчество. Учебник. 3-е изд. М., 2009. [Anikin V. Russian oral folklore. Textbook. 3rd ed. Moscow, 2009. (In Russ.)].
5. Mauriceau F. The diseases of women with child and in child-bed. London: Print by John Darby, 1683.
6. Male R.M. Practice: How Doctors Manipulate Women. 1982.
7. Díaz A.G., Schwarcz R., Fescina R. et al. Vertical position during the first stage of the course of labor, and neonatal outcome [Electronic resource]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1980; 1 (11): 1–7. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7193605>.
8. Spiby H., Slade P., Escott D. et al. Selected coping strategies in labor: an investigation of women's experiences [Electronic resource]. *Birth*. 2003; 3 (30): 189–94. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12911802>.
9. Müller M. Risk and error management: can medicine benefit from lessons learned in aviation? [Electronic resource]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2015; 1 (58): 95–9. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385041>.
10. WHO. Appropriate technology for birth [Electronic resource]. *Lancet* (London, England). 1985; 2 (8452): 436–7. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2863457>.

Рисунок 4. Комплекс для вертикальных родов «Деметра»

Figure 4. Vertical birth complex Demetra



Выводы

Вертикальное положение женщины в родах, согласно данным современных исследований, безусловно, имеет ряд значимых преимуществ по сравнению с положением лежа на спине. Современные устройства, которые не только разгружают женщину физически и позволяют ей расслабиться, но также отвлекают и заинтересовывают, а значит и воздействуют на эмоциональный компонент боли, должны активно использоваться в акушерстве. Формирование положительного опыта родов является необходимым элементом воздействия на демографическую ситуацию. Хотелось бы также отметить, что роды — это фундаментальный этап в жизни каждой женщины, и современная женщина, безусловно, должна быть активным участником этого процесса, окончательный выбор позиции должен быть основан на ее запросе и с ней согласован. Отметим, что Российское общество акушеров-гинекологов поддерживает рекомендацию подвижности и свободного положения роженицы в течение как 1-го, так и 2-го периода родов [12].

11. Atwood R.J. Parturitional posture and related birth behavior [Electronic resource]. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1976; 57: 1–25. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1070902>.
12. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «РОАГ. Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)». 2021. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «ROAG. Singleton birth, spontaneous delivery in occipital presentation (normal birth)». 2021. (In Russ.)].
13. Abitbol M.M. Supine position in labor and associated fetal heart rate changes [Electronic resource]. Obstet Gynecol. 1985; 4 (65): 481–6. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3982722>.
14. Lawrence A., Lewis L., Hofmeyr G.J. et al. Maternal positions and mobility during first stage labour [Electronic resource]. Cochrane database Syst Rev. 2013; 10: CD003934. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105444>.
15. Guittier M., Othenin-Girard V., de Gasquet B. et al. Maternal positioning to correct occiput posterior fetal position during the first stage of labour: a randomised controlled trial [Electronic resource]. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2016; 13 (123): 2199–207. Access mode: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.13855>.
16. Al Aryani Z., Orabi A., Fouly H. Examining the impact of upright and recumbent positions on labor outcomes in Saudi Arabia: A quasi-experiment [Electronic resource]. Belitung Nurs J. 2022; 4 (8): 316–24. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37546496>.
17. Куликов А., Шифман Е. Обезболивание родов. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013; 4. [Kulikov A., Shifman E. Pain relief during labor. Regional anesthesia and treatment of acute pain. 2013; 4. (In Russ.)].
18. Blondel B., Lelong N., Kermarrec M. et al. National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys [Electronic resource]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2012; 4 (41): e1–15. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22613118>.
19. Page L.J., Young K.R. Uterine activity in the second stage of labour and the effect of epidural analgesia [Electronic resource]. Br J Obstet Gynaecol. 1986; 9 (93): 1017–8. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3768283>.
20. Desseauve D., Fradet L., Lacouture P. et al. Position for labor and birth: State of knowledge and biomechanical perspectives [Electronic resource]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 208: 46–54. Access mode: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211516310181>.
21. Gupta J.K., Hofmeyr G.J., Shehmar M. Position in the second stage of labour for women without epidural anaesthesia [Electronic resource]. Cochrane database Syst Rev. 2012; 5: CD002006. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592681>.
22. Zang Y., Lu H., Zhang H. et al. Benefits and risks of upright positions during the second stage of labour: An overview of systematic reviews [Electronic resource]. Int J Nurs Stud. 2021; 114: 103812. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33217662>.
23. Deliktas A., Kukul K. A meta-analysis of the effect on maternal health of upright positions during the second stage of labour, without routine epidural analgesia [Electronic resource]. J Adv Nurs. 2018; 2 (74): 263–78. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881046>.
24. De Jonge A., Teunissen T.A.M., Lagro-Janssen A.L.M. Supine position compared to other positions during the second stage of labor: a meta-analytic review [Electronic resource]. J Psychosom Obstet Gynecol. 2004; 1 (25): 35–45. Access mode: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01674820410001737423>.
25. Huang J., Zang Y., Ren L.H. et al. A review and comparison of common maternal positions during the second-stage of labor [Electronic resource]. Int J Nurs Sci. 2019; 4 (6): 460–7. Access mode: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352013219301309>.
26. Thies-Lagergren L., Kvist L.J., Christensson K. et al. No reduction in instrumental vaginal births and no increased risk for adverse perineal outcome in nulliparous women giving birth on a birth seat: results of a Swedish randomized controlled trial [Electronic resource]. BMC Pregnancy Childbirth. 2011; 11: 22. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21435238>.
27. Frigerio M., Manodoro S., Bernasconi D.P. et al. Incidence and risk factors of third- and fourth-degree perineal tears in a single Italian scenario [Electronic resource]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018; 221: 139–43. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29304391>.
28. Elvander C., Ahlberg M., Thies-Lagergren L. et al. Birth position and obstetric anal sphincter injury: a population-based study of 113 000 spontaneous births [Electronic resource]. BMC Pregnancy Childbirth. 2015; 15: 252. Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26453177>.

(Полный список литературы вы можете запросить в редакции.)

Вклад авторов. К.А. Горина, О.Р. Баев: 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. K.A. Gorina, O.R. Baev: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

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: 30.07.2024.

Принята к публикации: 29.08.2024.

Accepted for publication: 30.07.2024.

Article received: 29.08.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Горина Ксения Алексеевна, к.м.н., научный сотрудник первого акушерского отделения патологии беременности*. ORCID: 0000-0001-6266-2067.

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель первого родильного отделения*; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ 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.

ORCID: 0000-0001-8572-1971.

* 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

Gorina Kseniya Alekseyevna, researcher the Department of Pregnancy Pathology*. ORCID: 0000-0001-8572-1971.

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, 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). Address: 2–4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, Russian Federation. Phone: +7 (495) 609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0001-8572-1971.

* 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 618.11-007.6

Интеграция омиксных технологий и технологий машинного обучения в диагностику рака яичников

М.В. Юрова, к.м.н., А.О. Токарева, к.ф.-м.н.

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

РЕЗЮМЕ. Злокачественные новообразования (ЗНО) яичников представляют собой сложную и гетерогенную группу опухолей, которые сложно обнаружить и лечить, и поэтому являются одними из самых смертоносных онкологических заболеваний у женщин. Отсутствие специфических симптомов, особенно на начальных стадиях развития заболевания, в сочетании с гистологической гетерогенностью снижают продолжительность жизни пациентов. С целью повышения показателей выживаемости в клиниках все чаще используются диагностические и прогностические биомаркеры, что предоставляет гинекологам и онкологам новые инструменты для принятия решений о прогнозе и тактике ведения пациента. Несмотря на огромное количество исследований, по-прежнему существует острая необходимость в поиске новых маркеров, специфичных для ранних стадий ЗНО яичников, а также других опухолей и опухолевидных образований в области придатков, точная диагностика которых позволит более персонализированно подходить к лечению пациентов, в частности женщин репродуктивного возраста, для которых критично сохранение овариальной ткани для полноценной реализации фертильной функции, а также для женщин с тубоовариальными образованиями в пери- и постменопаузе с позиции онконастороженности. На сегодняшний день в этом направлении клинический интерес вызывают возможности таких высокопроизводительных технологий, как масс-спектрометрия. Метод характеризуется потенциальными неинвазивной предикции опухолевого клеточного ландшафта и описания новых злокачественных фенотипов на основании молекулярных компартментов, которые могли бы еще больше улучшить классификацию пациентов при помощи машинного обучения и технологий статистического анализа. В этом обзоре будут приведены последние достижения в поиске биомаркеров ЗНО яичников и новейших методов повышения диагностической точности полученных экспериментальных данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БИОМАРКЕРЫ, ДИАГНОСТИКА, МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ, ПРОТЕОМИКА, РАК ЯИЧНИКОВ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Юрова М.В., Токарева А.О. Интеграция омиксных технологий и технологий машинного обучения в диагностику рака яичников. Медицинский оппонент. 2024; 2 (26):16–20. [Iurova M.V., Tokareva A.O. Integration of complex technologies and machine learning technologies in the diagnosis of ovarian cancer. Meditsinskiy opponet = Medical Opponent. 2024; 2 (26): 16–20. (In Russ.).]

UDC 618.11-007.6

Integration of Complex Technologies and Machine Learning Technologies in the Diagnosis of Ovarian Cancer

M.V. Iurova, A.O. Tokareva

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

SUMMARY. Malignant tumors of the ovaries (MOT) are a complex and heterogeneous group of tumors that are difficult to detect and treat, therefore MOT are among the deadliest cancers in women. The absence of specific symptoms, especially in the early stages of the disease, combined with histological heterogeneity, reduces the life expectancy of patients. In order to improve survival rates, diagnostic and prognostic biomarkers are increasingly being used in clinics, which provides gynecologists and oncologists with new tools for making decisions about prognosis and patient management tactics. Despite the huge number of studies, there is still an urgent need to search for new markers specific to the early stages of ovarian cancer, as well as other tumors and tumor-like formations in the appendage area, the accurate diagnosis of which will allow a more personalized approach to the treatment of patients, in particular women of reproductive age, for whom it is critical to preserve ovarian tissue for full implementation fertility function, as well as for women with tumors in peri- and postmenopausal from the position of cancer alertness. To date, the possibilities of such high-performance technologies as mass spectrometry are of clinical interest for this purpose. The method is characterized by the potentials of noninvasive prediction of the tumor cell landscape and description of new malignant phenotypes based on molecular compartments, which could further improve the classification of patients using machine learning and statistical analysis technologies. This review will present the latest achievements in the search for biomarkers of ovarian cancer and the latest methods to improve the diagnostic accuracy of the experimental data obtained.

KEYWORDS: BIOMARKERS, DIAGNOSTICS; MACHINE LEARNING, OVARIAN CANCER, PROGNOSIS, PROTEOMICS

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) яичников представляют собой сложную и гетерогенную группу опухолей, которые тяжело обнаружить и лечить. Хотя заболеваемость раком

яичников относительно низкая (2,5% всех злокачественных новообразований у женщин) [1], по прогнозам, в 2040 г. выявление во всем мире ЗНО яичников увеличится почти на 42%, в результате чего общее число новых случаев превысит 445 000 [2].

Выраженные сложности ранней и дифференциальной диагностики ЗНО яичников являются причиной, по которой опухоли данной локализации занимают пятую позицию в структуре причин женской смертности [3, 4]. Для наглядного сравнения следует привести показатели пятилетней выживаемости при ранней и прогрессирующих стадиях заболевания: 93,1% для локализованного рака яичников (РЯ) (РЯ — термин, группирующий ЗНО яичников, маточной трубы и первичный рак брюшины [5]) и 30,8% для метастатического процесса [6]. Причем 70–80% в структуре смертности при ЗНО яичников занимает гистотип серозного РЯ высокой степени злокачественности [7, 8]. Исходя из сказанного, усилия исследователей направлены на поиск маркеров выявления заболевания на более ранней, курабельной и прогностически благоприятной стадии, а также на изучение молекулярных механизмов патогенеза заболевания.

Поиск новых маркеров является направлением по разработке тераностических платформ путем объединения задач терапии и диагностики [9]. Традиционное лечение рака яичников включает мульти-модальный подход, использующий хирургию, химиотерапию, таргетную терапию и в некоторых случаях иммунотерапию [10]. Решения о лечении принимаются на основе диагностики и визуализации, интегрируя такие факторы, как стадия заболевания, гистологический подтип, возраст и общее состояние здоровья пациента, а также наличие специфических молекулярных маркеров.

В настоящее время широко признано, что ЗНО инициируются и сопровождаются метаболическими изменениями [11]. С момента открытия данного постулата метаболомика и липидомика занимают одно из центральных мест в изучении биологии и диагностики рака яичников. Метаболомика и липидомика позволяют измерять и идентифицировать низкомолекулярные метаболиты или липиды в различных клинических образцах крови и тканях [12]. На сегодняшний день данные о метаболическом течении ЗНО яичников крайне ограничены, особенно на ранних стадиях заболевания. Метаболические перестройки играют ключевую роль в межклеточной коммуникации и при опухолевом росте [13].

Также дополнительные меры предосторожности необходимы как при вычислительном анализе метаболических и других омикс-данных, так и при интерпретации результатов. В последние годы различные вычислительные методы, включая машинное обучение (МО), применялись в попытках идентифицировать закономерности, встроенные в большие наборы данных омики (например, геномные/протеомные/метаболомные), которые могут представлять собой точную диагностику рака. Перспективным представляется изучение изменений липидома крови с одномоментным использованием современного высокоточного оборудования и МО [14, 15]. Эксперименты в метаболомике обычно проводятся с использованием спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и (или) масс-спектрометрии (МС) и позволяют обнаруживать тысячи метаболитов/липидов, при этом также есть возможность таргетного выявления наборов/панелей субстратов. Для более углубленного изучения целевые подходы фокусируются на известном наборе целевых видов. Обычно первым шагом являются ориентировочные поисковые процессы, которые приводят к генерации большого объема данных, это требует оптимизации как на этапе получения информации, так и на этапе последующего анализа — на сегодняшний день активно

изучаются возможности машинного обучения. Эти методы являются подмножеством искусственного интеллекта, включающим разработку систем, которые могут (само-) обучаться и (само-) совершенствоваться [16]. Цель проведенного обзора литературы — анализ современных достижений в области метаболомики и искусственного интеллекта для ранней и дифференциальной диагностики, а также прогнозирования клинического течения при новообразованиях яичников.

Машинное обучение

Несмотря на неотъемлемые преимущества метаболических моделей в качестве биомаркеров рака и других заболеваний, требуется чрезвычайная осторожность как при выборе, так и при анализе метаболомных наборов данных. Так, потенциальные технические несоответствия в получении данных (например, различия в чувствительности между приборами/лабораториями и (или) аналитический дрейф, связанный с одним и тем же прибором с течением времени) могут легко поставить под угрозу надежность полученных наборов данных, если на протяжении всего аналитического процесса не применяется частая стандартизация с контрольными образцами. В связи с этим внедрение МО призвано повысить точность исследований. Несмотря на эти проблемы, использование метаболомных и других омикс-профилей в качестве ранних индикаторов рака не является непреодолимым и может предоставить врачам мощный и высокоточный инструмент для персонализированной диагностики рака при правильном подходе. В целом существует множество подходов МО к анализу омикс-данных, и каждый из них связан с индивидуальными сильными и слабыми сторонами.

Углубленный анализ липидома сыворотки крови может быть достигнут при помощи следующих шагов: 1) методы неконтролируемого машинного обучения и одномерный статистический анализ для картирования глобальных изменений липидома; 2) иерархический кластерный анализ для выявления изменений липидома в ответ на прогрессирование HGSC; 3) множественные алгоритмы машинного обучения с различными индуктивными смещениями для выявления эволюции HGSC с временным разрешением; 4) оценки Каплана — Майера и анализ ограниченного среднего времени выживания для поиска прогностических кандидатов на роль циркулирующих липидных маркеров [4].

Одним из наиболее современных исследований в данном направлении является работа ученого из Китая Y. Feng, целью которой было создание диагностической модели МО, интегрирующей методы снижения размерности признаков и классификаторы искусственных нейронных сетей, с целью разработки значения клинических рутинных показателей крови для усовершенствования диагностики РЯ [17]. В исследование были включены 185 пациенток в возрасте от 16 до 83 лет с первичным РЯ, контрольную группу составили 569 случаев ЗНО экстраовариальной локализации, были созданы три контрольные подгруппы (в том числе 138 женщин 27–85 лет с ЗНО головы и шеи, 92 женщины без заболеваний в возрасте 20–84 лет). Для достижения поставленной цели также были получены данные о потенциальных маркерах РЯ: в модель включались 28 гематологических показателей (в том числе те, которые связаны со степенью прогрессирования или метастазирования РЯ),

которые были отобраны и классифицированы в шесть категорий: (1) восемь пунктов опухолевых маркеров, включая СА 125, антиген, ассоциированный с плоскоклеточным раком (SSC); (2) четыре параметра, связанных с клетками крови, (3) пять пунктов половых гормонов, включая β -хорионический гонадотропин (β -ХГЧ), эстрадиол, прогестерон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон; (4) пять биохимических показателей, включая альбумин, глобулин, преальбумин, С-реактивный белок и глюкозу плазмы натощак; (5) четыре показателя липидного обмена, включая триацилглицерол (TG). Статистические параметры, полученные в результате, были следующими: средний коэффициент сходства Дайса, средняя чувствительность, средняя специфичность (специфичность) и среднее расстояние Хаусдорфа предлагаемых результатов сегментации сети достигли 83,62; 89,11; 96,37 и 8,50% соответственно, что лучше, чем метод сегментации на основе U-net. Для областей интереса, содержащих опухолевую ткань, чем меньше размер, тем лучше эффект сегментации. Несколько функций потерь не сильно отличаются. Площадь под ROC-кривой диагностической модели машинного обучения достигла 0,948 с чувствительностью 91,9% и специфичностью 86,9%, а ее диагностическая эффективность была значительно лучше, чем у традиционного способа обнаружения только СА125 (AUC диагностической модели машинного обучения по сравнению с одним СА125 составил 0,948 и 0,746 ($p < 0,01$), чувствительность составила 91,9 и 74,2%, а специфичность 86,9 и 73,3% соответственно, что значительно улучшило диагностическую эффективность рака яичников в сочетании с моделью машинного обучения с несколькими индикаторами по сравнению с традиционной СА125). Модель смогла точно диагностировать РЯ на разных стадиях заболевания и показала определенную дискриминационную способность для рака яичников во всех трех контрольных подгруппах.

Липиды

К наиболее часто идентифицируемым классам липидов относят: триацилглицерины (TG; TAG), жирные кислоты (ЖК), гексозилцерамиды (HexCer), лизофосфатидилхолины (LPC), лизофосфатидилэтаноламины (LPE), фосфатидилхолины (PC), эфирные фосфатидилхолины (PC-O), фосфатидилэтаноламины (PE), эфирные фосфатидилэтаноламины (PE-O), фосфатидилинозитолы (PI), церамиды (Cer), стерин и сфингомиелины (SM) [4].

Фосфолипиды, в частности эфирные и сложноэфирные фосфолипиды, безусловно, являются преобладающими классами липидов, поскольку PC составляют приблизительно 40–50% всех общих клеточных фосфолипидов [18]. Уже в 2010 г. Iorio и соавт. сообщили об активации ферментов фосфатидилхолинового цикла в клетках рака яичников человека [19]. Также известно, что раковым клеткам требуется повышенная генерация и поддержание клеточных мембран, в основном состоящих из фосфолипидов [20]. Ими было показано повышение уровней фосфохолина (Pcho) и регуляции фосфорилирования, опосредованного холинкиназой (ChoK), что может быть объяснено повышением регуляции пути Кеннеди [21] с преобладанием генерации PC [22].

Следующим значимым для канцерогенеза ЗНО яичников является класс фосфатидилинозитолов (PI). PI преобразуется в фосфатидилинозитол-4-фосфат (PI4P), который далее преобразуется

в фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) с помощью различных фосфокиназ. PIP2 — это компонент пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), который широко вовлечен в канцерогенез [23]. PI3K представляет собой липидные киназы, которые фосфорилируют PIP2 по группе инозитола 3-ОН, образуя фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3). PIP3 активирует серин/треониновую протеинкиназу, которая играет ключевую роль в канцерогенезе. Изменение уровней PI при РЯ ВСЗ можно объяснить повышенной активностью фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-киназы) из-за увеличения числа копий каталитической субъединицы p110 α фермента при РЯ [24]. Этот измененный сигнальный путь связан с пролиферацией клеток, метаболизмом глюкозы и различными типами онкогенных трансформаций [4]. Кроме того, изменение уровней PI было описано в липидном исследовании и предложено в качестве потенциального признака ранней стадии РЯ [25].

Церамиды являются важными промежуточными продуктами в метаболизме сфинголипидов, выступая в качестве субстратов для более сложных сфинголипидов или продуктов распада. Например, HexCer и сфингомиелины (SM) происходят из Cer, тогда как SM и HexCer могут быть разрушены до Cer сфингомиелиназами (SMAse) и цереброзидазами соответственно. Показаны изменения метаболизма сфинголипидов при лейкемии, гепатоцеллюлярном, колоректальном раке и ЗНО яичников [4, 26]. Длинныецепочечные церамиды были идентифицированы как возможные диагностические биомаркеры РЯ [26]. Метаболизм сфинголипидов также участвует в регуляции аутофагии, основная роль которой заключается в регуляции клеточного гомеостаза путем удаления поврежденных органелл и агрегированных белков; однако на ранних стадиях рака аутофагия обладает антиканцерогенной функцией, пытаясь поддерживать нормальные клеточные операции, но в то же время на поздних стадиях развития рака аутофагия наделяет опухолевые клетки функциями выживания для противодействия метаболическому стрессу, что позволяет назвать механизм аутофагии при канцерогенезе «парадоксальным» [27].

Раковые клетки могут трансформировать энергию метаболизма глюкозы в синтез жирных кислот [28]. Ферменты, связанные с синтезом липидов, такие как ацетил-КоА-карбоксилаза (ACC) и АТФ-цитратлиаза (ACL), сверхэкспрессируются и участвуют в опухолеобразовании в различных типах опухолевых клеток. Также было обнаружено, что синтазы жирных кислот (FAS), многоферментного белка, основная роль которого заключается в синтезе пальмитата из ацетил-КоА и малонил-КоА, активируются в тканях РЯ и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом заболевания [29]. Кроме того, стеароил-КоА-десатураза-1 (SCD1), фермент, катализирующий выработку насыщенных жирных кислот из мононенасыщенных жирных кислот, активируется в стволовых клетках РЯ. Также в канцерогенезе играет важную роль экзогенный метаболизм жирных кислот [28]. Например, белок, связывающий жирные кислоты (FABP4), был идентифицирован на границе адипоцитов и клеток опухоли яичников в метастазах сальника [30].

Триглицериды используются для хранения энергии, которая крайне необходима для поддержки роста клеток по мере прогрессирования рака. Это предполагает повышение регуляции путей моноацилглицерина и глицеролфосфата. Эстрогены, чья значи-

тельная роль в развитии и метастазировании рака яичников хорошо документирована, были связаны с повышенным уровнем ТГ у мышей и людей [4]. Это обеспечивает биологическую связь между эстрогенами и ТГ в патогенезе рака яичников. Кроме того, в метаболическом исследовании, которое включало более 100 тысяч субъектов и десятилетний период наблюдения, было показано, что сывороточный ТГ положительно коррелирует с риском гинекологического (яичников, эндометрия, шейки матки) рака.

Результаты исследований

В работе Gaul и соавт. посредством различий 16 метаболитов (14 из которых липиды) сыворотки крови пациентов с серозным РЯ (n = 46) от группы контроля (здоровые добровольцы, n = 49) с применением метода опорных векторов точность дискриминации групп достигла 100% [25].

Braicu и соавт. провели исследование метаболизма сыворотки, подтверждающее глубокие изменения липидного метаболизма в результате сравнения образцов крови 147 пациенток с РЯ и 98 пациентов (группа контроля) с доброкачественными опухолями яичников и неопухолевыми заболеваниями. Улучшенные прогностические значения были достигнуты при дополнительном включении в диагностическую модель данных о маркере СА 125 [31].

По данным исследования O. Bifarin и соавт., проведенного на специальных моделях мышей [4], для РЯ ВСЗ на ранних стадиях характерно повышение уровней фосфатидилхолинов и фосфатидилэтаноламинов, а на поздних стадиях наблюдаются более разнообразные изменения липидов (жирные кислоты и их производные, триглицериды, церамиды, гексозилцерамиды, сфингомиелины, лизофосфатидилхолины и фосфатидилинозитолы), что отображает уникальные нарушения стабильности клеточной мембраны, пролиферации и выживаемости клеток на разных этапах канцерогенеза, открывая потенциальные возможности для выявления заболевания на более ранних стадиях и изучения изменения метаболизма на прогрессирующих этапах. Авторы использовали модель мышей ДКО (Dicer1 flox/flox Pten flox/flox Amhr² +/+), для которой характерно фенотипическое, гистопатологическое и молекулярное сходство течения РЯ ВСЗ со сценарием канцерогенеза в организме человека, однако изучению подлежит не стадия заболевания, а стадия жизни животного (суммарно пять стадий), т. е. временной аналог прогрессирования болезни. Используя кратность изменений между средними показателями содержания липидов (Log₂ [ДКО/контроль]), иерархическая кластеризация применялась для идентификации четырех основных кластеров изменения липидов: значительная перестройка липидома сыворотки была очевидна с прогрессированием заболевания, как показано кластерным анализом, при этом на ранних стадиях в основном нарушались РС и РС-О, а на поздних стадиях — HexCer и Cer. В результате дальнейшего использования методов глубокого машинного обучения в условиях пятикратной перекрестной проверки, в то время как для целей дифференциальной диагностики этапов канцерогенеза использовался отдельный тестовый набор, авторами было отмечено повышение при начальных этапах заболевания уровней фосфолипидов, в частности РС и РС-О, тогда как на более поздних стадиях были отмечены более разнообразные изменения липидов, включая сфинголипиды, жирные

ацилы, глицеролипиды, стероидные липиды и фосфолипиды. Помимо фосфолипидов, сфинголипиды были наиболее представленной категорией липидов на стадиях IV и V, состоящей в основном из HexCer, Cer и SM. Таким образом, для изучения метаболических процессов, сопряженных с прогрессированием РЯ ВСЗ, авторы использовали многоэтапный подход (пять стадий жизни животного с РЯ ВСЗ) и показали статистически значимые изменения сфинголипидов, фосфолипидов, РС, РС-О. Как было сказано выше, доминирующим классом в организме человека являются фосфолипиды. Авторами было показано, что самый высокий процент дискриминантных липидов на всех стадиях жизни мышшиной модели относится именно к фосфолипидам, с отмеченной тенденцией к снижению LPE и LPC по мере прогрессирования РЯ ВСЗ. Это открытие предполагает, что фосфолипиды LPE (18:1), LPC (20:4/0:0) и LPC (20:5/0:0) могут играть меньшую роль на прогрессирующих стадиях РЯ ВСЗ и выступать в качестве маркеров прогрессирующих стадий. Данные липиды образуются на первом этапе в цикле Лэнда, в биохимическом пути, участвующем в ремоделировании РС и РЕ [32]. LPC и LPE в основном образуются в результате частичного гидролиза РС и РЕ соответственно через фосфолипазу А 1 и А 2 (PLA 1 и PLA 2) [33] — это может объяснить повышение РС и снижение LPC на V стадии жизни мышшиной модели, т. е. стадии прогрессирующего РЯ ВСЗ. Сопоставимые данные о распределении LPC и LPE на ранних и поздних стадиях заболевания получены в исследовании С. Ке и соавт. [34]. Кроме того, в представленном исследовании O. Bifarin и соавт. три вида РС (РС (39:4), РС (37:2) и РС (40:7)) идентифицированы как потенциальные прогностические циркулирующие липиды. Также в исследовании была показана вовлеченность сфинголипидов в маркирование поздней стадии РЯ ВСЗ. В иерархическом кластерном временном анализе результатов показано, что к концу жизненного цикла животного (V стадия) характерен всплеск церамидов (Cer) и гексозилцерамидов (в частности, HexCer (d34:1)) и Cer. Эта метаболическая тенденция предполагает преобразование SM в Cer через SMAse для поддержания постоянного пролиферативного эффекта Cer в опухолевых клетках [27]. Алгоритм машинного обучения выбрал несколько ЖК в качестве дискриминантных на всех стадиях жизни животного: пять из них (в частности, 3-гидроксифенилвалерат, FA (26:1) и FA (18:3)) претерпевают изменения по мере развития опухоли вследствие, вероятнее всего, взаимодействия между синтезом ЖК и поглощением ЖК клетками, сопутствующее метаболизму ЖК, связанному с синтезом сложных липидов.

Аналогичные исследования по метаболомному профилированию образцов сыворотки крови мышей были проведены Джонс и соавт. для выявления особенностей метаболома при ранних стадиях РЯ ВСЗ. Ими было идентифицировано 18 дифференцирующих групп метаболитов, включая липиды в классах фосфатидилэтаноламина (PE), триглицерида (TG), лизофосфатидилэтаноламина (LysoPE) и фосфатидилинозитола (PI) [35].

D. Van и соавт. было проведено сравнительное исследование, включившее 431 пациентку с серозным папиллярным РЯ и 133 женщины без каких-либо установленных патологий [36]. Исследование образцов крови было проведено при помощи ультраэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии высокого разрешения в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

Методология прободоподготовки, анализа и МО подробно изложены в самой статье. Одним из ценных выводов исследования, на наш взгляд, помимо диагностических достижений, является вывод о том, что возраст не оказывает статистически значимого влияния на эффективность классификации (было показано путем присвоения дополнительных баллов для лиц младше/старше 50 лет). Кроме различий образцов крови пациентов с ЗНО с образцами крови добровольцев также были получены данные о внутрigrупповом подразделении образцов крови пациентов с ранними и прогрессирующими стадиями заболевания (точность предсказания классификатора достигает 98 и 92,7% соответственно).

Выводы

Таким образом, показано, что прогностические модели, полученные на основе анализа метаболических профилей сыворотки крови с помощью машинного обучения, могут точно выявлять ЗНО яичников, дифференцируя их от других новообразований, а также кластеризируя ранние и прогрессирующие стадии. Также объединение машинного обучения с метаболомикой и липидомикой является мощным подходом к изучению биологии рака, предоставляя уникальную возможность для открытия потенциальных прогностических и предиктивных биомаркеров.

Литература/References

1. Torre L.A. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J. Clin. 2018; 68: 284–296. DOI: 10.3322/caac.21456
2. Zoi A., Bednarek I. Cisplatin in ovarian cancer treatment — known limitations in therapy force new solutions. Int. J. Mol. Sci. 2023; 6 (24): 7585. DOI: 10.3390/ijms24087585
3. Arora T., Mullangi S., Lekkala M.R. Ovarian cancer. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
4. Bifarin O.O., Sah S., Gaul D.A. et al. Machine Learning Reveals Lipidome Remodeling Dynamics in a Mouse Model of Ovarian Cancer. bioRxiv [Preprint]. J Proteome Res. 2023; 6 (22): 2092–2108. DOI: 10.1021/acs.jproteome.3c00226
5. Клинические рекомендации «Рак яичников / рак маточной трубы / первичный рак брюшины», 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/547_3. [Clinical guidelines «Ovarian cancer / fallopian tube cancer / primary peritoneal cancer», 2024. Access mode: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/547_3. (In Russ.)].
6. Surveillance E., and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, 2022.
7. Liso M.A., Fu L., Goyeneche A. et al. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. Int J Mol Sci. 2019; 20.
8. Kim J., Park E.Y., Kim O. et al. Cell Origins of High-Grade Serous Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2018; 10.
9. Rajapaksha W., Khetan R., Johnson I.R. D. et al. Future theranostic strategies: emerging ovarian cancer biomarkers to bridge the gap between diagnosis and treatment. Sec. Technological and Methodological Advances in Drug Delivery. 2024; 4. DOI: 10.3389/fddev.2024.1339936
10. Agyemang A.F., Lele S. The use of immunotherapy for treatment of gynecologic malignancies. Ovarian cancer. Editor S. Lele. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022.
11. Cantor J.R., Sabatini D.M. Cancer cell metabolism: one hallmark, many faces. Cancer Discov. 2012; 2: 881–898.
12. Nicholson J.K., Lindon J.C. Systems biology: Metabonomics. Nature. 2008; 455: 1054–1056.
13. Deberardinis R.J., Sayed N., Ditsworth D. et al. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. Curr Opin Genet Dev. 2008; 18: 54–61.
14. Shreve J.T., Khanani S.A., Haddad T.C. Artificial intelligence in oncology: current capabilities, future opportunities, and ethical considerations. Amer.Soc. Clin. Oncol. Edu. Book. 2022; 42: 1–10. DOI: 10.1200/EDBK_350652
15. McDonald J.F. Back to the future — the integration of big data with machine learning is re-establishing the importance of predictive correlations in ovarian cancer diagnostics and therapeutics. Gynecol. Oncol. 2018; 149: 230–231. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.053
16. Jordan M.I., Mitchell T.M. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. Science. 2015; 349: 255–260.
17. Feng Y. An integrated machine learning-based model for joint diagnosis of ovarian cancer with multiple test indicators. J Ovarian Res. 2024; 17: 45. DOI: 10.1186/s13048-024-01365-9
18. van der Veen J.N., Kennelly J.P., Wan S. et al. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. Biochim Biophys Acta Biomembr. 2017; 1859: 1558–1572.
19. Iorio E., Ricci A., Bagnoli M. et al. Activation of phosphatidylcholine cycle enzymes in human epithelial ovarian cancer cells. Cancer Res. 2010; 70: 2126–2135.
20. Stoica C., Ferreira A.K., Hannan K. et al. Bilayer Forming Phospholipids as Targets for Cancer Therapy. Int J Mol Sci. 2022; .

(Полный список литературы вы можете запросить в редакции.)

Вклад авторов. М.В. Юрова, А.О. Токарева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, редактирование финального текста.

Authors contributions. M.V. Iurova, A.O. Tokareva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, editing the final text.

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 выполнено в рамках гранта РФФИ «Новые подходы применения возможностей искусственного интеллекта к дифференциальной диагностике доброкачественных опухолей и злокачественных новообразований яичников на основании особенностей метаболома крови, определенных при помощи физических методов».

Financing. The study was carried out within the framework of the Russian Academy of Sciences Grant «New approaches to the application of artificial intelligence capabilities to the differential diagnosis of benign tumors and malignant neoplasms of the ovaries based on the characteristics of the blood metabolome determined using physical methods».

Статья поступила: 20.08.2024.

Принята к публикации: 03.09.2024.

Accepted for publication: 20.08.2024.

Article received: 03.09.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юрова Мария Владимировна, к. м. н., врач — акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник научно-поликлинического отделения*. ORCID: 0000-0002-0179-7635.

Токарева Алиса Олеговна, к. ф.-м. н., специалист лаборатории клинической протеомики*. ORCID: 0000-0001-5918-9045.

* 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

Iurova Maria Vladimirovna, Candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist, oncologist, Researcher of the Scientific polyclinic department*. ORCID: 0000-0002-0179-7635.

Tokareva Alisa Olegovna, Ph. D., Specialist of the Laboratory of Clinical Proteomics*. orcid.org/0000-0001-5918-9045 ORCID: 0000-0001-5918-9045.

* 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 618.1-089

Особенности подхода к выбору хирургической коррекции пролапса гениталий

В.В. Чурсин, М.М. Черемин, Н.А. Буралкина, д.м.н., с.н.с., Т.Ю. Смольнова, д.м.н., с.н.с., В.Д. Чупрынин, 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. Распространенность пролапса гениталий в женской популяции достигает 41–50%. Как правило, пациенты обращаются к врачу с жалобами на выпадение гениталий в сочетании с нарушением функции тазовых органов на поздних стадиях. Цель настоящей статьи определить тактику ведения пациенток с пролапсом гениталий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРОЛАПС ГЕНИТАЛИЙ, ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Чурсин В.В., Черемин М.М., Буралкина Н.А. и соавт. Особенности подхода к выбору хирургической коррекции пролапса гениталий. Медицинский оппонент. 2024; 3 (25): 21–25. [Chursin V.V., Cheremin M.M., Buralkina N.A. et al. Features of the approach to the choice of surgical correction of genital prolapse. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 3 (25): 21–25. (In Russ.).]

UDC 618.1-089

Features of the Approach to the Choice of Surgical Correction of Genital Prolapse

V.V. Chursin, M.M. Cheremin, N.A. Buralkina, T. Yu. Smolnova, V.D. Chuprynin

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 prevalence of genital prolapse in the female population reaches 41–50%. As a rule, patients seek medical attention with complaints of genital prolapse combined with dysfunction of the pelvic organs at later stages. The purpose of this article is to determine the tactics of managing patients with genital prolapse.

KEYWORDS: GENITAL PROLAPSE, SURGICAL CORRECTION

Введение

Распространенность пролапса гениталий (ПГ), выявляемого при осмотре, в женской популяции достигает 41–50%, однако симптоматически ПГ распространен среди 3–6% пациенток, что говорит о бессимптомности течения заболевания на ранних стадиях [1, 2]. Как правило, пациентки обращаются к врачу с жалобами на выпадение гениталий в сочетании с нарушением функции тазовых органов на более поздних стадиях.

Наибольшая частота встречаемости ПГ отмечается у женщин в возрасте 50–79 лет: в 34% пролапс гениталий проявляется формированием цистоцеле, в 19% — ректоцеле, а в 14% — маточного пролапса, однако в последнее время фиксируется увеличение доли ПГ в молодой возрастной группе пациенток [3, 4].

Цель исследования — определить тактику ведения пациенток с пролапсом гениталий.

Материалы и методы

Проанализирована хирургическая активность хирургического отделения НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова за период 2011–2022 гг.

Подходы к лечению пролапса гениталий

Классификация ПГ в России, как и за рубежом, имеет промежуточную систему стадирования, одна-

ко в ней присутствует ряд существенных недостатков, которые были решены при создании системы POP-Q. В отличие от старых систем стадирования классификация POP-Q отвечает критерию детальности, что не свойственно другим системам.

Стадии определяются по максимальной степени пролапса относительно девственной плевы в одном или нескольких отделах [5].

Стадия 0: пролапс отсутствует; передняя и задняя точки составляют –3 см, а С или D находятся между –TVL и –(TVL – 2) см.

Стадия I: критерии стадии 0 не выполняются, и наиболее дистальное выпадение превышает уровень девственной плевы более чем на 1 см (менее –1 см).

Стадия II: самое дистальное выпадение находится на расстоянии от 1 см выше и 1 см ниже девственной плевы (по крайней мере 1 балл равен –1, 0 или +1).

Стадия III: наиболее дистальное выпадение более чем на 1 см ниже девственной плевы, но не более чем на 2 см ниже TVL.

Стадия IV: представляет собой полную пролапсию или выворот свода; наиболее дистальная часть пролапса выступает не менее чем на (TVL – 2) см.

Система POP-Q интересна прежде всего для хирургов-гинекологов, поскольку дает более четкое представление о самом пролапсе и его прогрессировании в той или иной точке. Все имеющиеся плюсы данной классификации были обусловлены ее громоздкостью, что создавало трудности для рутинного применения, поэтому в 2013 г. эту систему упростили, не снижая ее эффективности [6]. На данный момент она требует оценки всего четырех параме-

тров — Ва, Вр, С и D. В данном аспекте система имеет актуальность, поскольку пациентки далеко не сразу идут оперироваться и скорость прогрессирования ПГ при повторном визите может повлиять на тактику оперативного лечения.

Достаточная оценка ПГ, как говорилось выше, обуславливает и объем оперативного лечения, если оно требуется. До определенного момента пациентка может вестись консервативно либо прибегать к «косметическим» методам коррекции. К консервативным подходам относится введение в повседневность пациентки применения упражнений Кегеля, а также ношение гинекологического pessaria. И лишь при недостаточном эффекте от проведения консервативной терапии решается вопрос об оперативном лечении.

При этом особая роль отводится физическим упражнениям. До начала тренировки необходимо научить пациентку, как «найти» мышцы, которые нужно сокращать. В результате тренировки мышц промежности улучшается кровоснабжение и тонус мышечно-связочного аппарата. Тренировки мышц тазового дна в послеродовом периоде эффективно снижают риск раннего развития пролапса гениталий и недержания мочи при напряжении [7].

Показанием для использования pessarium является симптоматический пролапс любой степени, когда хирургическое вмешательство невозможно (нежелание пациентки, наличие противопоказаний) [8].

Отдельного внимания заслуживают модифицируемые факторы риска развития симптоматического ПГ (хронический кашель, запоры, ожирение и т. д.), так как снижение этих факторов может уменьшить риск развития или прогрессирования ПГ [9].

Есть основания предполагать, что культурно спроецированные негативные интерпретационные предубеждения в отношении внешнего вида гениталий могут вызывать самооценку проблемы, вынуждающую пациентов обращаться за пластической хирургией женских половых органов и влагалища. Несмотря на то что хирургическое лечение показано проводить при опущении матки и стенок влагалища IIb по классификации POP-Q, пациентки часто прибегают к «эстетическим» методам коррекции при ранних стадиях ПГ, таким как лазерное и радиочастотное воздействие, введение объемообразующих средств, PRP-терапия, плацентотерапия, карбокси-терапия, перинеопластика биодegradуемыми нитями, физиотерапия [10].

Показаниями для подобных подходов являются: начальные степени опущения органов малого таза, синдром широкого влагалища, рубцовая деформация промежности, синдром вагинальной релаксации, стрессовое недержание мочи легкой степени (когда не показано применение операции с установкой сетчатого импланта), коррекция возрастных изменений вульвы и влагалища, эстетическая коррекция при липодистрофии, гипотрофии вульвы [10].

Как правило, данные методики направлены на избавление пациенток от жалоб на подтекание мочи при кашле и чихании, дискомфорт при половой жизни.

Было показано, что люди, демонстрирующие позитивную генитальную самооценку, имеют более высокий уровень сексуальной самооценки, что, как правило, заставляет их чувствовать себя более сексуально привлекательными [11].

В корне от «эстетических» подходов отличается хирургия реконструкции тазового дна при бо-

лее тяжелых степенях пролапсов. Более тяжелые формы имеют и характерную картину жалоб: проктогенные запоры, ощущение инородного тела во влагалище, ощущение неполного опорожнения кишечника и мочевого пузыря, затрудненное мочеиспускание, оказание ручного пособия при дефекации или мочеиспускании, недержание газов и жидкого стула и т. д.

Для определения тактики хирургической коррекции нами проведен анализ динамики выбора лапароскопического и влагалищного доступа при лечении пролапса гениталий (ПГ) за 12 лет в период с 2011 по 2022 г.

Анализ способов хирургического лечения ПГ в отделении хирургии Центра показал, что в период с 2011 по 2015 г. использование сетчатых имплантов лапароскопическим доступом составило 10,6–19,7%, влагалищному доступу отдавалось предпочтение в 80,3–89,4%.

С 2016 по 2019 г. отмечается практически двукратный рост применения лапароскопических техник коррекции ПГ, составивших 23,7–44,7%, и снижение частоты использования влагалищного доступа до 69,6–76,8%. В то же время прослеживается рост частоты использования сакроспинальной фиксации (ССФ) с 3–7,6 до 12,2–13,1% за аналогичные периоды при влагалищном доступе.

В 2020–2022 гг. в хирургическом отделении Центра выполнено 5312 операций, при этом 227 по поводу ПГ. Из них лапароскопическим доступом прооперировано 83 (36,6%) пациентки, влагалищным — 144 (63,4%) пациентки соответственно.

Из 83 операций у пациенток с апикальными формами ПГ вариантами объема вмешательства лапароскопическим доступом были: надвлагалищная гистерэктомия в сочетании с цервикопексией сетчатым имплантом — 17 (20,5%) (данный объем обусловлен сопутствующей патологией: миома матки, рецидивирующая патология эндометрия), гистеропексия/кольпопексия с использованием сетчатого импланта — 66 (79,5%). Данным объемам сопутствовали: передняя кольпоррафия у шести (7,2%) пациенток; задняя кольпоррафия с перинеолевавторопластикой у четырех (4,8%) пациенток; передняя, задняя кольпоррафия с перинеолевавторопластикой у 70 (84,3%) пациенток, пластика шейки матки при элонгации применялась у девяти (10,8%) пациенток.

Средний возраст пациенток, прооперированных лапароскопическим доступом, составил 51,6 ($\pm 7,2$) года. Средняя интраоперационная кровопотеря — 155,5 мл. Среднее время операции — 103 мин. Среднее количество послеоперационных койко-дней — 5,2.

Из 144 операций 95 пациенток оперированы по поводу апикального пролапса влагалищным доступом: передняя и задняя кольпоррафия с перинеолевавторопластикой в сочетании с сакроспинальной фиксацией — у 95 (66%) пациенток (из них у 29 (30,5%) использовался сетчатый имплант). Данным объемам сопутствовала влагалищная гистерэктомия у 29 (20,1%) пациенток: по тяжести ПГ у 18 (12,5%) пациенток и у 11 (7,6%) пациенток по сопутствующей патологии (миома матки, диффузная форма аденомиоза, рецидивирующая патология эндометрия), пластика шейки матки при элонгации у 18 (12,5%) пациенток, TVT-O — у 23 (16%) пациенток.

У остальных 49 пациенток ПГ был представлен локальными формами ПГ в виде цисто-, ректоцеле II–III степени. В этих случаях выполнялась передняя кольпоррафия — у 8 (5,5%) пациенток; задняя кольпоррафия с перинеолевавторопластикой — у четырех (2,8%) пациенток; передняя и задняя кольпоррафия с перинеолевавторопластикой — у 37 (46,5%) пациенток.

В структуре влагалищных операций средний возраст пациенток составил 60,3 ($\pm 5,6$) года. Средняя интраоперационная кровопотеря составила 110 мл. Среднее время операции — 72 мин. Среднее количество послеоперационных койко-дней — 4,1.

На выбор методики также влияли возраст, сопутствующие экстрагенитальные заболевания, предшествующие оперативные вмешательства.

Осложнения

В структуре лапароскопических вмешательств были выявлены и интраоперационно устранены 3 (3,6%) случая повреждения мочевого пузыря (пациентки ранее переносили операцию кесарево сечение). При наблюдении в позднем послеоперационном периоде у одной (1,2%) пациентки выявлено инфицирование фрагмента сетчатого импланта с формированием абсцесса передней брюшной стенки в месте его выхода, которое потребовало повторной операции и иссечения фрагмента импланта; в одном (1,2%) случае выявлена эрозия сетчатого импланта, потребовавшая иссечения фрагмента импланта.

В структуре влагалищных операций интраоперационно были выявлены и устранены два случая ране-

ния стенки мочевого пузыря и один случай ранения стенки прямой кишки (у всех трех пациенток ранее производилась коррекция ПГ). В раннем послеоперационном периоде после выполнения сакроспинальной гистеропексии сетчатым имплантом был случай сдавления мочеточника, потребовавший повторной операции лапароскопическим доступом и иссечения фрагмента импланта; в трех случаях выявлена задержка мочи, которая была разрешена консервативно (медикаментозно в сочетании с физиолечением).

Анатомический результат

Данные до- и послеоперационных стадий ПГ, представлены после оценки результатов через 1 год с использованием классификации POP-Q.

Исследования показали, что частота рецидива (стадия POP-Q > IIb) апикального компартмента в группе лапароскопических операций достигала 6%, тогда как при влагалищной сакроспинальной пексии с использованием импланта достигала 6,8% и статистически не отличалась ($p = 1,000$). В то же время была выявлена достоверная разница между результатами апикальной поддержки между лапароскопической пексией с использованием импланта и сакроспинальной фиксацией без использования импланта ($p = 0,002$); достоверность разницы при применении импланта при сакроспинальной фиксации и без него составила 0,052.

Частота рецидива в переднем отделе при влагалищных операциях между собой не отличалась и достигала 17% по сравнению с операциями, выполненными лапароскопическим доступом, — 10,5%

БОС-тренировки мышц тазового дна как инструмент восстановления и поддержания женского здоровья

Статистические исследования отечественных и мировых научно-медицинских центров предоставляют информацию о росте числа женщин, страдающих заболеваниями репродуктивной и мочеполовой систем, нарушением сексуальных функций, которые напрямую или опосредованно связаны с дисфункцией мышц тазового дна (МТД).

Среди таких заболеваний указывают пролапс органов малого таза, потерю контроля работы сфинктера уретры и прямой кишки, снижение местного иммунитета, аноргазмию, дизоргазмию, снижение либидо и др. Для точной и безопасной работы с этими заболеваниями применяется метод Pelvic Health.

Целью применения данной методики укрепления МТД является поддержание и улучшение качества функционирования репродуктивной, гормональной, сексуальной систем посредством фитнес-тренинга с применением БОС-оборудования:

- 1. Аппарат видеотестирования**, обеспечивающий визуальный контроль промежуточных результатов.
- 2. Тренажер** для реализации индивидуальной программы развития с функцией визуализации процесса тренировки.
- 3. Персональный ЭМГ-датчик**, обеспечивающий прием сигнала. Электростимуляция не применяется.

Применение фитнес-тренинга положительно влияет на психоэмоциональное и физическое состояние женщин и мужчин.

Данное оборудование обеспечивает безопасное и эффективное выполнение упражнений (исключающее пагубное влияние повышения внутрибрюшного давления). Реализация методики начинается с диагностического этапа, в рамках которого проводится собеседование, видеотестирование и диагностический замер качества осознанного управления МТД. Далее разрабатывается и реализуется индивидуальный план развития. Для контроля результата фитнес-тренинга сопоставляются данные первого и последующих видеотестирований и анализ ЭМГ-показателей проведенных занятий.



Наталья РОМАНОВА
Автор и разработчик
метода Pelvic Health
и оборудования для
укрепления мышц
тазового дна

($p = 0,329$). Вероятная связь более высокого показателя рецидива в группе с влагалищными операциями обусловлена смещением оси влагалища, повышающим давление на переднюю стенку, что не противоречит данным литературы [12]. Показатели по рецидивам со стороны заднего компартмента сильно не отличались и составили в группе лапароскопии 5,4%, влагалищной — 9,1%. При этом в группе влагалищных операций с использованием сетчатого импланта данный показатель не превышал 3,4%. Более высокий показатель рецидива в группе без использования импланта может быть связан с более тяжелыми предоперационными степенями ректоцеле.

Литература/References

1. Wu J.M., Vaughan C.P., Goode P.S. et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol.* 2014; 123: 141–148.
2. Barber M.D., Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2013; 24: 1783–1790.
3. Gutman R., Maher C. Uterine-preserving POP surgery. *Int Urogynecol J.* 2013; 11 (24): 1803–13. DOI: 10.1007/s00192-013-2171-2
4. Смольнова Т.Ю., Чупрынин В.Д. Пропалс гениталий: взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология.* 2018; 10: 33–40. DOI: 10.18565/aig.2018.10.33-40
5. Boyles S.H., Weber A.M., Meun L. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979–1997. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 108–115.
6. Дикке Г.Б. Ранняя диагностика и консервативное лечение пролапса гениталий. *Главный врач Юга России.* 2017; 1 (53): 21–25. [Dikke G.B. Early diagnostics and conservative treatment of genital prolapse. Chief physician of the South of Russia. 2017; 1 (53): 21–25. (In Russ.)].
7. Harmanli O. POP-Q 2.0: its time has come! *Int Urogynecol J.* 2014; 4 (25): 447–9. DOI: 10.1007/s00192-013-2252-2
8. Manchana T., Bunyavejchevin S. Impact on quality of life after ring pessary use for pelvic organ prolapse. *International Urogynecological Journal.* 2012. 7 (23): 873–877.
9. Vergeldt T.F., Weemhoff M., IntHout J. et al. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2015; 26: 1559–1573.
10. Аполихина И.А., Уруймагова А.Т., Тетерина Т.А. Современные возможности и перспективы развития эстетической гинекологии. *Медицинский оппонент.* 2019; 3 (7): 63–69. [Apolikhina I.A., Uruymagova A.T., Teterina T.A. Modern opportunities and prospects for the development of aesthetic gynecology. *Meditsinskiy opponant = Medical opponant.* 2019; 3 (7): 63–69. (In Russ.)].
11. Amos N., McCabe M. Positive perceptions of genital appearance and feeling sexually attractive: Is it a matter of sexual esteem? *Arch Sex Behav.* 2016; 45: 1249–1258.
12. Wu C.J., Chang W.C., Huang K.J. et al. Long-term follow-up of 453 patients with pelvic organ prolapse who underwent transvaginal sacrospinous colpopexy with Veronikis ligature carrier. *Sci Rep.* 2020; 10: 4997. DOI: 10.1038/s41598-020-61995-z

Вклад авторов. В.В. Чурсин, М.М. Черемин, Н.А. Буралкина, Т.Ю. Смольнова, В.Д. Чупрынин: 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. V.V. Chursin, M.M. Cheremin, N.A. Buralkina, T. Yu. Smolnova, Doctor of Medical Sciences, V.D. Chuprynin: 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: 20.07.2024.

Принята к публикации: 25.08.2024.

Accepted for publication: 20.07.2024.

Article received: 25.08.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чурсин Вячеслав Владимирович, врач хирургического отделения*.

Черемин Михаил Михайлович, врач — акушер-гинеколог, аспирант*. ORCID: 0000-0002-8600-068X.

Выводы

В последнее время наметилась тенденция к увеличению количества влагалищных операций с использованием ССФ у пациенток старшей возрастной группы по отношению к лапароскопическому доступу при коррекции ПГ. Для более молодых пациенток методом выбора остается лапароскопический доступ при выполнении кольпопексии и гистеропексия с использованием сетчатого импланта. Частота успеха апикулярной поддержки при влагалищных пексиях с использованием сетчатого импланта не уступала по эффективности лапароскопическим пексиям с использованием импланта.

Буралкина Наталья Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии*.

Смольнова Татьяна Юрьевна, д.м.н., старший научный сотрудник отделения общей хирургии*. ORCID: 0000-0003-3543-651X.

Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., руководитель хирургического отделения*. ORCID: 0009-0003-7856-2863.

* 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

Chursin Vyacheslav Vladimirovich, doctor of the surgical department*.

Cheremin Mikhail Mikhailovich, obstetrician-gynecologist, graduate student*. ORCID: 0000-0002-8600-068X.

Buralkina Natalya Aleksandrovna, MD, Senior Researcher of the Surgical Department of the Department of Operative Gynecology and General Surgery*.

Smolnova Tatyana Yurievna, MD, Senior Researcher, Department of General Surgery*. ORCID: 0000-0003-3543-651X.

Chuprynin Vladimir Dmitrievich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Surgical Department*. ORCID: 0009-0003-7856-2863.

* 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.



Эксклюзивный
дистрибьютор в России:
ООО «АСТРЕЯ ИМПЕКС»
+7 495 925 51 62
www.eva-rf.ru



eva
Enhancer of Vaginal Anatomy

БЕЗОПАСНО И ЭФФЕКТИВНО

DQRF

ДКРЧ - динамическая
квадриполярная
радиочастота

RF-ТЕХНОЛОГИЯ ДЛЯ ЖЕНСКОГО ИНТИМНОГО ЗДОРОВЬЯ

- Вульвовагинальная атрофия
- Стрессовое недержание мочи
- Синдром вагинальной релаксации
- Генитальные пролапсы I-II степени
- Подготовка к оперативному вмешательству и реабилитация после
- Цистоуретриты / Вагиниты
- Диспареуния / Вульводиния
- Дистрофические заболевания вульвы
- Эстетическая коррекция вульвы
- Улучшение качества интимной жизни

Уникальные запатентованные технологии



DQRF™
динамическая
квадриполярная
радиочастота



VDR™
вагинальная
динамическая
радиочастота



UPR™
ультраимпульсная
радиопорация



RSS™
трехуровневая
система
безопасности
радиочастоты



IoMT™
интернет
медицинских
вещей



Аппарат зарегистрирован на территории РФ для применения в гинекологии | РУ № РЗН 2018/7981

Опыт применения высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции у женщин с недержанием мочи

П.О. Львова, И.А. Аполихина, д.м.н., профессор, И.И. Дементьева, А.С. Саидова, к.м.н., Т.А. Тетерина, к.м.н., А.Е. Бычкова

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

РЕЗЮМЕ. Недержание мочи — распространенное заболевание, затрагивающее более 200 млн человек, преимущественно женщин. Терапия включает немедикаментозные методы, фармакотерапию и хирургическое вмешательство, причем немедикаментозные методы показали большую эффективность. В настоящее время одним из перспективных методов неинвазивного физиотерапевтического лечения у пациентов с недержанием мочи является применение высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции. В ходе исследования были оценены результаты применения полного курса высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции у пациенток с ургентным и стрессовым недержанием мочи. Результаты показывают положительный клинический эффект и улучшение качества жизни пациенток, что подтверждает целесообразность широкого применения метода в гинекологической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СТРЕССОВОЕ НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ, ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ИМПУЛЬСНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ, УРГЕНТНОЕ НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Львова П.О., Аполихина И.А., Дементьева И.И. и соавт. Опыт применения высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции у женщин с недержанием мочи. Медицинский оппонент. 2024; 2 (26): 26–30. [Lvova P.O., Apolikhina I.A., Demytyeva I.I. et al. Experience of using high-intensity pulsed magnetic stimulation in women with urinary incontinence. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 2 (26): 26–30. (In Russ.)].

Experience of Using High-intensity Pulsed Magnetic Stimulation in Women with Urinary Incontinence

P.O. Lvova, I.A. Apolikhina, I.I. Demytyeva, A.S. Saidova, T.A. Teterina, A.E. Bychkova

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. Urinary incontinence is a common disease affecting over 200 million people, predominantly women. Treatment includes non-pharmacological methods, pharmacotherapy, and surgical intervention, with non-pharmacological methods showing greater effectiveness. Currently, one of the promising methods of non-invasive physiotherapeutic treatment for patients with urinary incontinence is the use of high-intensity pulsed magnetic stimulation. The study assessed the results of a full course of high-intensity pulsed magnetic stimulation in patients with urge urinary incontinence and stress urinary incontinence. The results show a positive clinical effect and improvement in the quality of life for patients with urinary incontinence, confirming the expediency of widespread use of the method in gynecological practice.

KEYWORDS: STRESS URINARY INCONTINENCE, HIGH-INTENSITY PULSED MAGNETIC STIMULATION, URGE URINARY INCONTINENCE

Введение

Недержание мочи является широко распространенным заболеванием мочеполовой системы. Международное общество по проблемам недержания мочи (ISC) выделяет три типа данной патологии: стрессовое, ургентное, а также смешанное недержание мочи. Стрессовое недержание мочи (СНМ) ассоциировано с кашлем, чиханием, а также любой физической нагрузкой; ургентное недержание мочи (УНМ) определяется как произвольная потеря мочи, связанная с императивным позывом, а смешанный тип обусловлен совокупностью проявлений двух вышеуказанных.

Проблема недержания мочи, по данным ВОЗ, затрагивает более 200 млн человек во всем мире [1], преимущественно женщин [2]. Широкая распространенность недержания мочи влечет за собой высокие расходы на оказание медицинской помощи, а также ухудшение психологических, социальных, сек-

суальных и финансовых аспектов жизни у данной группы пациентов во всем мире [3]. А это в свою очередь приводит к снижению самооценки, социальной изоляции и, как следствие, ухудшению качества жизни [4].

Методы терапии данной патологии зависят от типа недержания мочи, а также степени выраженности симптомов и включают мероприятия по модификации образа жизни и тренировке мышц тазового дна, фармакотерапию и хирургическое лечение. Сегодня доказано, что немедикаментозные методы лечения являются мероприятиями первой линии и при высокой приверженности к лечению показывают более эффективные результаты, чем фармакологическая терапия [5–10].

В настоящее время одним из перспективных методов неинвазивного физиотерапевтического лечения у пациентов с недержанием мочи является применение высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции [11–14].

Рисунок 1. Стимулятор магнитный «Нейро-МС/Д» терапевтический расширенный с креслом терапевтическим медицинским «Элпида-4»

Figure 1. Magnetic stimulator «Neuro-MS/D» therapeutic extended with therapeutic medical chair «Elpida-4»



Магнитная стимуляция — это метод стимуляции, при котором переменное магнитное поле действует как передаточное звено между катушкой и биологическими тканями. Электрическая энергия накапливается в конденсаторах большой емкости, которые быстро разряжаются через катушку из токопроводящей проволоки, создавая импульс сильного тока и перпендикулярное ему магнитное поле с пиковым значением 2–3 Тл. При попадании биологических тканей организма в такое магнитное поле в этой среде индуцируется электрический ток. Далее механизм действия магнитной стимуляции не отличается от электрической стимуляции: происходит деполяризация клеточной мембраны, активируются потенциалзависимые Na^+ -каналы и получившийся электрический ток ведет к дальнейшей деполяризации мембраны в виде потенциала действия. В физиотерапии есть три вида магнитного воздействия: постоянное магнитное поле, магнитное поле в виде бегущей волны и импульсное интенсивное магнитное поле. Импульсное магнитное поле позволяет стимулировать поверхностные и глубинные возбудимые структуры, такие как мышцы и нервы. По действию оно похоже на электрическое воздействие, но имеет свои особенности, которые делают его более универсальным. Магнитная стимуляция не требует наложения электродов, поэтому она не раздражает кожные рецепторы и не вызывает боли. В отличие от электрической стимуляции магнитное поле может воздействовать на глубокие структуры до 10–15 см в зависимости от магнитного индуктора [15, 16].

Таким образом, потенциальная эффективность данного метода обусловлена повышением сократительной способности мышц тазового дна, а также

рефлекторным торможением сокращений детрузора мочевого пузыря [17–19]. Его преимуществами являются простота, неинвазивность, сочетание с другими методами лечения и экономическая выгода. По данным ряда исследований, применение метода высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции продемонстрировало улучшение показателей состояния у пациентов на 50–70%, а показателей полного излечения — в 15–30% случаев [20, 21].

Irina V. Borodulina и соавторы провели одиночное слепое проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование применения метода высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции у пациенток с идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем и установили, что данный метод достоверно эффективен у исследуемой группы пациентов в сравнении с плацебо, а также безопасен и хорошо переносится [22].

Таким образом, метод высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции соответствует принципам эффективного лечения пациенток с недержанием мочи и является актуальной темой для дальнейших исследований.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность метода высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции путем применения специального оборудования — терапевтического магнитного стимулятора у пациенток с недержанием мочи.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 82 женщины. Пациентки были разделены на две группы. Первую

Моснейро **Нейрософт**



Кресло терапевтическое медицинское «Элпида»

(ПУ №РЭН 2024/23256 от 01.08.2024)

Используется в качестве кресла пациента для лечения и нейрофизиологических исследований.

- плавная электрорегулировка угла положения спинки и ножной секции, высоты кресла с помощью ручного пульта управления
- ручная регулировка упора ног и подголовника
- съемные карманы для индукторов
- максимально равномерная распределенная нагрузка 225 кг.



Магнитный стимулятор «Нейро-МС/Д»

(ПУ № РЭН 2017/6130 от 23.08.2017)

для глубокой фокусированной стимуляции мышц тазового дна при лечении гинекологических и урологических заболеваний.

Области применения:

- недержание мочи;
- гиперактивный мочевой пузырь;
- синдром хронической тазовой боли;
- проблемы репродукции (при подготовке к ЭКО);
- женские сексуальные дисфункции, аноргазмия;
- укрепление и восстановление мышц тазового дна;
- эректильная дисфункция;
- энурез/энкопрез у детей;
- дисфункция тазового дна.

Email: com@mosnerv.ru
Тел.: +7 (929) 552-62-45



реклама

Рисунок 2. Результаты опросника ICIQ-SF

Figure 2. Results of the ICIQ-SF questionnaire

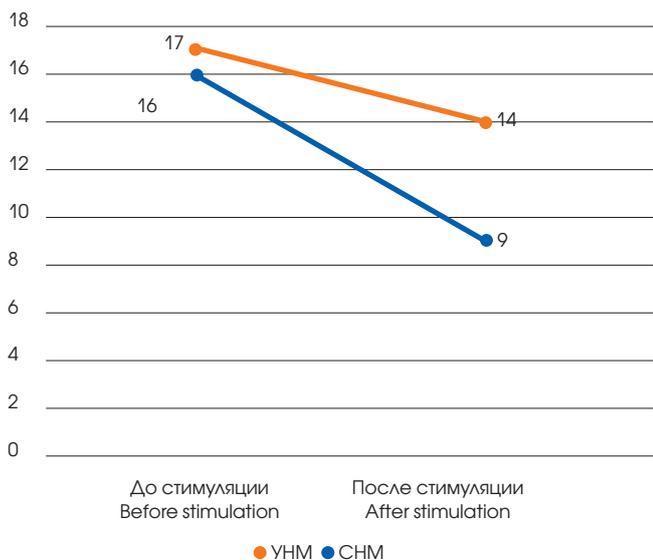
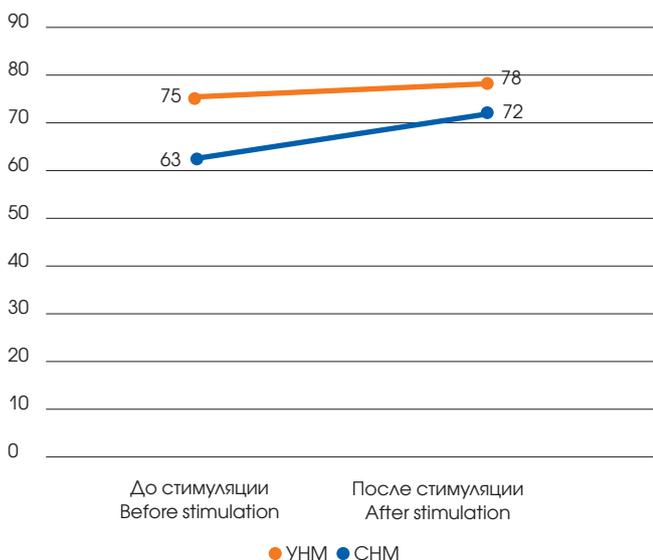


Рисунок 3. Результаты опросника ИЖСФ

Figure 3. Results of the questionnaire of the Institute of Housing and Communal Services



группу составили 42 женщины с признаками стрессового недержания мочи в возрасте от 28 до 72 лет. Во вторую группу вошли 40 женщин в возрасте от 26 до 49 лет, страдавшие ургентным недержанием мочи, сопоставимые по показателям с основной группой. Всем пациенткам проводилась высокоинтенсивная импульсная магнитная стимуляция с использованием стимулятора магнитного «Нейро-МС/Д» терапевтического расширенного с креслом терапевтическим медицинским «Элпида-4» 1 раз в день в течение 10 дней. Программа лечения подбиралась индивидуально путем выбора одного определенного режима высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции из перечня всех программных режимов терапии с мощностью 5 Гц. Критериями исключения являлись тяжелые психические и соматические заболевания.

Всем пациенткам было проведено детальное обследование. При этом учитывались следующие показатели: соматические заболевания, способствующие недержанию мочи при напряжении, акушерско-ги-

некологический анамнез и гинекологический статус. Особое внимание уделялось количеству и характеру родов, осложнениям, а также оперативным вмешательствам на органах малого таза в анамнезе и наличию опущения стенок влагалища.

Во время исследования все пациентки вели дневник мочеиспускания, где указывали общее количество мочеиспускания в день, количество недержания мочи и используемых прокладок за сутки. До и после прохождения магнитной стимуляции женщины заполняли опросник по влиянию недержания мочи на качество их жизни (ICIQ-SF), где по сумме баллов оценивалась степень тяжести заболевания.

Все пациентки заполняли опросник (ИЖСФ) для оценки влияния недержания мочи на их сексуальную функцию, в котором им предлагалось ответить на ряд вопросов и каждый ответ оценивался в балльной системе (максимальный балл — 110).

Статистические расчеты производились с помощью программы Excel и Statistica 10. Количественные признаки описывались как медиана и межквартильное расстояние. Для описания качественных признаков использовали абсолютные значения (n) и проценты (%). При сравнении групп применялся непараметрический критерий рангов Вилкоксона — Манна — Уитни. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-ный уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-ный уровень значимости).

Результаты

Большинство (72,1%) женщин с нарушениями мочеиспускания были в возрасте от 30 до 50 лет; 6,3% пациенток — от 26 до 29 лет; 21,6% пациенток — от 51 до 72 лет. Средний возраст составил 40 ± 7 лет. Роды через естественные родовые пути были у 38 пациенток (63,3%), у 10,5% пациенток при родах были разрывы от 1-й до 3-й степени, а у 13,1% — эпизиотомия в родах. Путем операции кесарева сечения были родоразрешены 17 пациенток (28,3%). У 50% всех пациенток наблюдалось опущение стенок влагалища: у 28% из них 1-й степени, у 16% — 2-й степени и у 6% — 3-й и более степени выраженности.

Как было указано ранее, у 51,2% ($n = 42$) женщин из выборки был диагноз «стрессовое недержание мочи», а у 48,7% ($n = 40$) — «ургентное недержание мочи».

При изучении анамнестических данных пациенток было проанализировано количество позывов на мочеиспускание в сутки и статистически выявлено, что у пациенток со стрессовым недержанием мочи количество походов в туалет составляло от 5 до 12 раз в день, при этом ноктурия наблюдалась лишь у 4% женщин. При ургентном недержании мочи количество походов в туалет составляло от 16 до 26 раз в день, у 45% пациенток наблюдалось частое мочеиспускание в ночное время суток. Также в исследовании было оценено количество используемых прокладок у пациенток в разных группах, что в среднем составило в двух группах от 1 до 6 в день.

Согласно дневнику мочеиспускания после проведения полного курса высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции у пациенток с ургентным недержанием мочи установлено статистически значимое снижение количества мочеиспусканий в день — до 15 ± 5 раз ($p = 0,015$), при этом у женщин со стрессовым недержанием мочи такой достовер-

Таблица. Результаты применения магнитной стимуляции у женщин со стрессовым и ургентным недержанием мочи

Table. Results of magnetic stimulation in women with stress and urge urinary incontinence

Характеристика Characteristic	Пациентки с СНМ (n = 42) Patients with SUI (n = 42)		Уровень значимости p Significance level p	Пациентки с УНМ (n = 40) Patients with UTI (n = 40)		Уровень значимости p Significance level p
	До	После		До	После	
Количество мочеиспусканий в день Number of urinations per day	15 [12; 20]	10 [9; 14]	0,4	25 [16; 40]	15 [10; 21]	0,015
Количество используемых прокладок в сутки Number of pads used per day	5 [1; 7]	4 [1; 7]	0,92	4 [1; 6]	2 [0; 5]	0,01
Эпизоды недержания мочи Episodes of urinary incontinence	3 [1; 3]	1 [0; 1]	0,05	5 [4; 7]	4 [2; 6]	0,9
Количество эпизодов noctурии Number of nocturia episodes	2 [1; 2]	1 [1; 2]	0,05	4 [1; 5]	3 [1; 4]	0,3
Опросник недержания мочи ICIQ-SF, баллы ICIQ-SF Urinary Incontinence Questionnaire, scores	16 [11; 18]	9 [7; 11]	< 0,001	17 [13; 20]	14 [11; 18]	0,045

но значимой корреляции выявлено не было. Количество используемых прокладок достоверно снизилось до 2 ± 2 штуки в день в группе с УНМ ($p = 0,01$). При оценке недержания мочи после использования импульсной магнитной стимуляции отмечалось снижение эпизодов потери мочи в группе СНМ до 1 ± 1 раз ($p = 0,05$), а также достоверно снижалось количество эпизодов noctурии до 1 ± 1 раз ($p = 0,05$), что не было замечено в группе с УНМ (см. таблицу).

Для оценки влияния недержания мочи на качество жизни использовался опросник ICIQ-SF, в котором оценивалось в баллах количество теряемой мочи и влияние недержания мочи на повседневную жизнь. По данным опросника, где максимальным баллом являлся 22, у женщин с СНМ до применения терапии сумма баллов составляла в среднем 16 ± 3 балла, а у пациенток с УНМ — 17 ± 3 балла, что и в том, и в другом случае соответствовало тяжелой степени недержания мочи. После полного курса магнитной стимуляции пациентки прошли тестирование повторно, и показатели в двух группах достоверно отличались: в группе СНМ — 9 ± 2 балла ($p < 0,001$), УНМ — 14 ± 3 балла ($p = 0,045$).

Для оценки влияния недержания мочи на качество жизни и сексуальную функцию применялось анкетирование (ИЖСФ). В нашем исследовании получены следующие результаты до физиотерапии у пациенток с СНМ: сумма баллов составила от 51 до 80, средняя сумма баллов — 63 ± 5 , при ургент-

ном недержании мочи сумма баллов составила от 56 до 92, средняя сумма баллов — 75 ± 8 . При СНМ у пациенток после проведенной высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции средние баллы статистически значимо ($p = 0,04$) увеличились до 72 ± 4 . При этом у пациенток с ургентным недержанием мочи также наблюдалась тенденция к повышению суммы баллов после прохождения терапии, но статистически значимых результатов не выявлено.

Выводы

Проведенное исследование демонстрирует, что метод высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции дает положительный клинический эффект, улучшение качества жизни у пациенток с недержанием мочи при использовании как в варианте монотерапии, так и в сочетании с другими консервативными методами. Также преимуществом применения данного физиотерапевтического метода является возможность его использования в амбулаторных условиях, психологический комфорт пациенток во время терапии и отсутствие побочных эффектов. Таким образом, метод высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции может быть рекомендован к широкому применению в гинекологической практике у пациенток с недержанием мочи.

Литература/References

1. Santiago S.K., Ariyanayagam M. et al. Urinary incontinence-pathophysiology and management outline. Aust Fam Phys. 2008; 3 (37): 106–110.
2. McKellar K., Abraham N. Prevalence, risk factors, and treatment for women with stress urinary incontinence in a racially and ethnically diverse population. Neurourol Urodyn. 2019; 3 (38): 934–940.

3. Turner D.A., Shaw C. et al. The cost of clinically significant urinary storage symptoms for community dwelling adults in the UK. *BJU Int.* 2004; 9 (93): 1246–1252.
4. Pizzol D., Demurtas J. et al. Urinary incontinence and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2021; 1 (33): 25–35.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary incontinence in women: management [CG171]. 2015.
6. Khedr E.M., Alkady E.A. et al. Repetitive lumbosacral nerve magnetic stimulation improves bladder dysfunction due to lumbosacral nerve injury: a pilot randomized controlled study. *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 2011; 6 (25): 570–576.
7. Perez-Martinez C., Vargas-Diaz I.B. Neuromodulation through electromagnetic wave therapy (Neotonus chair) for urge incontinence: an experience in Mexico. *Rev Mex Urol.* 2011; 3 (71): 156–159.
8. Melike D., Sevtap K. et al. Long-term effects of extracorporeal magnetic innervations in the treatment of women with urinary incontinence: results of 3-year follow-up. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 282: 49–53.
9. Seok Ho Kang, Jae Hyun Bae. Extracorporeal Magnetic Innervation Therapy in Children with Refractory Monosymptomatic Nocturnal Enuresis. *Urology.* 2007; 3 (70): 576–580.
10. Jin Ho Choe, Myung-Soo Choo. Symptom change in women with overactive bladder after extracorporeal magnetic stimulation: a prospective trial. *Int Urogynecol J.* 2007; 18: 875–880.
11. Borodulina I.V., Rachin A.P. et al. Peripheral repetitive magnetic stimulation for the treatment of neurogenic urinary disorders: literature review and investigational study. *Neuromuscular Diseases.* 2017; 2 (7): 54–66.
12. Suzuki T., Yasuda K. et al. Randomized, double-blind, sham-controlled evaluation of the effect of functional continuous magnetic stimulation in patients with urgency incontinence. *Neurourology and Urodynamics.* 2007; 6 (26): 767–772.
13. Rowe E., Smith C. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of pelvic electromagnetic therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome with 1 year of follow-up. *The Journal of Urology.* 2005; 173: 2044–2047.
14. Weber-Rajek M., Straczynska A. Assessment of the Effectiveness of Pelvic Floor Muscle Training and Extracorporeal Magnetic Innervation in Treatment of Stress Urinary Incontinence in Women: A Randomized Controlled Trial. *Hindawi BioMed Research International,* 2020.
15. Fomenko O.Yu., Titov A.Yu. et al. Magnetic stimulation is a method of physical therapy in coloproctology (review). *Koloproctologia.* 2017; 1 (59): 68–75.
16. Fomenko O.Yu., Morozov S.V. Interdisciplinary consensus on the use of high-intensity magnetic stimulation in the treatment of pelvic floor muscle dysfunction manifested by anal incontinence. *Koloproctologia.* 2022; 4 (21): 77–91.
17. Klimenko P.M., Chabanov V.A. et al. Use Of Extracorporeal Magnetic Stimulation In Therapy Of Patients With Syndrome Of A Chronic Pelvic Pain. *Herald of physiotherapy and health resort therapy.* 2019; 4: 90–93.
18. Yamanishi T., Yasuda K. et al. Biofeedback training for detrusor overactivity in children. *J Urol.* 2000; 164: 1686–1690.
19. de Groat W.C., Fraser M.O. et al. Neural control of the urethra. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2001; 207: 35–43.
20. Giovanni E., Arieh B. Pelvic muscle exercise: When do they work? *Obstet Gynecol.* 1993; 81: 283–286.
21. Bo K., Hagen R.H. et al. Pelvic floor muscle exercise for the treatment of female stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 1990; 9: 489–502.
22. Borodulina I.V. et al. Peripheral Sacral Magnetic Stimulation in Patients with Idiopathic Overactive Bladder: a Single Blind Prospective Randomized Comparative Clinical Study. *Bulletin of Rehabilitation Medicine,* 2023: 50–59.

Вклад авторов. П.О. Львова, И.А. Аполихина, И.И. Дементьева, А.С. Саидова, Т.А. Тетерина, А.Е. Бычкова: 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.O. Lvova, I.A. Apolikhina, I.I. Dementyeva, A.S. Saidova, T.A. Teterina, A.E. Bychkova: 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: 29.07.2024.

Принята к публикации: 22.08.2024.

Accepted for publication: 29.07.2024.

Article received: 22.08.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Львова Полина Олеговна, аспирант*, врач — акушер-гинеколог.

Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, врач — акушер-гинеколог высшей категории, физиотерапевт, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации*.

Дементьева Ирина Игоревна, ординатор*.

Саидова Айна Салавдиновна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, урогинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации*.

Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики отделения эстетической гинекологии и реабилитации*.

Бычкова Анастасия Евгеньевна, врач — акушер-гинеколог, физиотерапевт отделения эстетической гинекологии и реабилитации*.

* 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

Lvova Polina Olegovna, postgraduate student*, obstetrician-gynecologist.

Apolikhina Inna Anatolyevna, MD, professor, obstetrician-gynecologist of the highest category, physiotherapist, head of the department of aesthetic gynecology and rehabilitation*.

Dementyeva Irina Igorevna, resident*.

Saidova Aina Salavdinovna, MD, obstetrician-gynecologist, urogynecologist of the department of aesthetic gynecology and rehabilitation*.

Teterina Tatyana Aleksandrovna, MD, obstetrician-gynecologist, ultrasound diagnostics doctor of the department of aesthetic gynecology and rehabilitation*.

Bychkova Anastasia Evgenyevna, obstetrician-gynecologist, physiotherapist of the department of aesthetic gynecology and rehabilitation*.

* 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.

Преграavidарная подготовка: от планирования беременности к счастливому материнству

М.В. Юрова^{1,2}, К.М.Н., А.А. Кордыс¹, М.А. Белавина³, А.У. Исраилова¹, А.В. Аксенова²

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

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

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Подготовка к беременности (преграavidарная / прекоцепционная подготовка) — это комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на подготовку пары к успешному зачатию и на минимизацию рисков, сопряженных с предстоящей беременностью, а также на полноценное обеспечение безопасного течения беременности и лактации (грудное вскармливание). Оптимальным сроком начала действий в паре будущих родителей в рамках планирования беременности считается период длительностью 3 месяца и более до зачатия и в течение 12 недель беременности. Ключевой задачей преграavidарной подготовки является обследование женщины и ее лечение с позиций безопасности последующей реализации репродуктивной функции (зачатие, вынашивание беременности, роды, грудное вскармливание и далее, а также последующие беременности и роды). Полноценная подготовка к беременности призвана для снижения показателей предотвратимой заболеваемости и смертности как матери, так и ребенка и является существенным вкладом в демографический потенциал страны. Реализация в рутинной практике всех аспектов интенсивной программы преграavidарной подготовки, безусловно, позволит повысить информированность женщины о здоровье и увеличить показатели более раннего выявления для надлежащего лечения с улучшением вероятности благоприятного исхода последующей «запланированной» беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БЕРЕМЕННОСТЬ, ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ, ПЕРОРАЛЬНЫЙ ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНЫЙ ТЕСТ, ПОРОКИ РАЗВИТИЯ, ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА, ПРОФИЛАКТИКА, СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Юрова М.В., Кордыс А.А., Белавина М.А. и соавт. Преграavidарная подготовка: от планирования беременности к счастливому материнству. Медицинский оппонент. 2024; 2 (26): 31–35. [Iurova M.V., Kordys A.A., Belavina M.A. et al. Pre-pregnancy preparation: from pre-conception to successful motherhood. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 2 (26): 31–35. (In Russ.)].

Pre-pregnancy Preparation: from Pre-conception to Successful Motherhood

M.V. Iurova^{1,2}, A.A. Kordys¹, M.A. Belavina³, A.U. Israilova¹, A.V. Aksenova²

¹ 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

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

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Pregnancy preparation (pre-pregnancy / pre-conception preparation) is a set of diagnostic, preventive and therapeutic measures aimed at preparing a couple for successful conception and minimizing the risks associated with an upcoming pregnancy, as well as fully ensuring the safe course of pregnancy and lactation (breastfeeding). The optimal time for starting actions in a pair of expectant parents in the framework of pregnancy planning is considered to be a period of 3 months or more before conception and during 12 weeks of pregnancy. The key task of pre-pregnancy training is the examination of a woman and her treatment from the standpoint of the safety of the subsequent realization of reproductive function (conception, gestation, childbirth, breastfeeding and further, as well as subsequent pregnancies and childbirth). Full-fledged preparation for pregnancy is designed to reduce the rates of preventable morbidity and mortality of both mother and child, and is a significant contribution to the demographic potential of the country. The implementation of all aspects of an intensive pre-pregnancy training program in routine practice will certainly increase a woman's awareness of health and increase the indicators of earlier detection for appropriate treatment, with an improvement in the likelihood of a favorable outcome of a subsequent «planned» pregnancy.

KEYWORDS: GESTATIONAL DIABETES, HEALTH CARE ORGANIZATION, MALFORMATIONS, ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST, PREGNANCY, PREPARATION FOR PREGNANCY, PREVENTION, POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Введение

Материнская заболеваемость и перинатальные исходы являются индикаторами системы здравоохранения в целом. Необходимость преграavidарной подготовки продиктована прежде всего совокупностью таких высоко актуальных социодемографических проблем, как:

— смещение возраста вступления в беременность на более поздний период репродуктивной активности (30–35 лет и старше), на момент достижения которого у женщины накоплен перечень коморбидных состояний и рисков онкологических, кардиоваскулярных и прочих заболеваний,

— повышение частоты рождения детей с пороками развития в силу генетических и эпигенетиче-

ских аспектов с последующим выхаживанием, которое стало во многом доступно благодаря внедрению в ежедневную клиническую практику современного оборудования, а также воспитанием, социальной адаптацией и в ряде случаев пожизненной системой диагностики — лечения — мониторинга — сопровождения.

Состояние здоровья матери (отсутствие у женщины хронических заболеваний, особенно в состоянии декомпенсации, негативных факторов риска (вредные условия труда, пагубные привычки, чрезмерный физический или эмоциональный стресс, малоподвижный образ жизни, питание с редуцированным содержанием необходимых микро- и макроэлементов и проч.), нормальное функционирование органов репродуктивной системы) прямо коррелирует с вероятностью благополучного исхода беременности и формирования благоприятного опыта материнства, что косвенно повышает также шанс на вступление в последующие беременности [1, 2]. Все усилия медицинского сообщества должны быть направлены на реализацию превентивных стратегий с позиции профилактики, скрининга и своевременной высокоточной диагностики с последующим надлежащим лечением онкологических заболеваний. Таким образом, ниже будут рассмотрены аспекты здоровья женщины репродуктивного возраста (15–49 лет) в контексте обсуждения сохранения здоровья матери и здоровья новорожденных.

Прегавидарная подготовка (от лат. *gravida* — беременная, *pre* — предшествие) — это комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий по подготовке пары к зачатию, вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка [3].

Ведущую позицию в структуре заболеваемости женского населения на начало 2023 г. занимают состояния, манифестирующие в связи с беременностью, родами и послеродовым периодом. Второе место отведено нарушениям менструального цикла, а третье — злокачественным новообразованиям (ЗНО) различных локализаций, преимущественно молочной железы [4]. ЗНО при этом являются основной причиной смертности женского населения трудоспособного возраста [5]. По сравнению с 1990 г. в структуре заболеваемости женского населения России отмечен значительный прирост ЗНО шейки и тела матки (+84%), молочной железы (+126%), яичников (+46%) [6].

Нарушения менструального цикла представляют собой одну из самых распространенных причин в структуре заболеваемости женского населения. Одной из наиболее частых эндокринных причин олигоамеории с менархе является синдром поликистозных яичников (СПЯ) — полигенное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами и ассоциированное с повышенным риском бесплодия, нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет (СД) 2-го типа, гестационный сахарный диабет (ГСД)), дислипидемий, сердечно-сосудистой патологии, гиперпластических процессов эндометрия, нарушений психологического статуса (например, депрессия, тревожные расстройства, нарушения настроения), онкологических заболеваний, андрогензависимой дерматопатии (акне, гирсутизм, алопеция) [8]. Особенного внимания заслуживает тот факт, что при СПЯ у женщин репродуктивного возраста чаще, чем в общей популяции, развиваются нарушения углеводного обмена, даже независимо от наличия ожирения. Поэтому рекомендована оценка гликемического статуса путем проведения глюкозотолерантного те-

ста 2-часового перорального (ПГТТ) с 75 г глюкозы или исследование уровня гликированного гемоглобина в крови пациенткам с СПЯ без сахарного диабета, вне зависимости от ИМТ и других факторов риска, для выявления нарушений углеводного обмена, в последующем каждые 1–3 года с учетом индивидуальных факторов риска нарушений углеводного обмена. Оценку показаний к проведению ПГТТ у пациенток с СПЯ необходимо проводить на первичной консультации и на этапе прегавидарной подготовки. Тест толерантности к углеводам является оптимальным для скрининга и диагностики нарушения толерантности к глюкозе и СД2 у женщин с СПЯ и имеет преимущества над исследованием гликемии натощак и гликированного гемоглобина [9].

Также следует отметить, что тест выполняется непосредственно во время беременности для своевременного выявления инсулинорезистентности и ГСД — состояний, сопряженных с повышенным риском материнской и перинатальной заболеваемости (преэклампсия, послеродовые кровотечения, родовой травматизм матери или ребенка, самопроизвольный аборт, диабетическая фетопатия (макросомия, кардиомегалия, гепатомегалия, дистресс плода), риск последующего сахарного манифестного диабета) [10]. Проведение ПГТТ с 75 г глюкозы между 24-й и 28-й неделями рекомендуется всем беременным женщинам без прегестационного сахарного диабета, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена в первой половине беременности или не проводилось обследование на ранних сроках беременности для выявления ГСД [10]. ПГТТ — безопасный нагрузочный диагностический тест как до, так и во время беременности, однако перед проведением необходимо исключить следующие состояния, включенных в перечень противопоказаний к его выполнению, а именно:

- ГСД / манифестного сахарного диабета, установленного до 24 недель беременности;
- синдрома мальабсорбции (синдром резецированного желудка, бариатрические операции, демпинг-синдром);
- рвоты, тошноты;
- остро воспалительного или инфекционного заболевания;
- обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- строгого постельного режима в стационаре в связи с акушерскими осложнениями (угроза прерывания беременности, наложение швов на шейку матки, инфузии β2-адреномиметиков, профилактики дистресс-синдрома новорожденного).

Кроме того, всем женщинам, перенесшим ГСД, в последующем рекомендовано проведение ПГТТ через 4–12 недель после родов при уровне глюкозы венозной плазмы натощак < 7,0 ммоль/л для реклассификации степени нарушения углеводного обмена по категориям гликемии (норма, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, СД), разработка плана по модификации образа жизни и последующий тщательный мониторинг в связи с тем, что они составляют группу риска по сохранению и прогрессированию нарушений углеводного обмена [10].

Врожденный порок развития (ВПР) — это дефект строения и (или) функционирования органа, возникающий в результате нарушения внутриутробного развития эмбриона/плода и стойкого нарушения морфогенеза (органогенеза) [11]. ВПР — одна из ак-

туальных проблем здравоохранения и государства в целом, так как они имеют значимый удельный вес в структуре причин младенческой смертности и детской инвалидности [12, 13].

На настоящий момент доказано, что врожденные пороки развития являются мультифакторными заболеваниями: в структуре этиопатогенетических причин 20% ВПР ассоциированы с генетическими мутациями, 10% — с хромосомными aberrациями, 3–4% — с влиянием экзогенных факторов, и более чем в 60% случаев причина порока остается неустановленной [11, 14]. Также хронические заболевания матери, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринной и мочевыводящей систем могут быть возможной причиной формирования ВПР у плода [13].

В Российской Федерации регулярный учет ВПР проводится с 1999 г.; общая частота ВПР за 2000–2010 гг. в Российской Федерации составила 21,33 случая на 1 000 рождений [15]. Согласно данным международных организаций, осуществляющих сбор и анализ данных о частоте и структуре врожденных пороков развития, — EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) и ICBDSR (The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) [16], в эпидемиологической картине распространенности врожденных пороков развития наблюдается тенденция к неуклонному приросту на фоне отмеченного снижения рождаемости, что находится, в частности, отображение в структуре причин младенческой смертности в России.

За последние 5 лет, по информации ВОЗ, дети, рожденные с внутриутробными пороками развития, составляют 4–6%, а смертность среди этой категории новорожденных доходит до 40–50% [17]. К наиболее распространенным ВПР (данные по Курской [14], Новосибирской [11], Саратовской [15] областям) относятся пороки развития сердца и сосудов (представлены дефектами межжелудочковой и межпредсердной перегородки, атриовентрикулярной коммуникацией, транспозицией магистральных сосудов, стенозом аортального клапана и легочного ствола, общим артериальным стволом, сопровождающимися гипертрофией правого или левого отделов сердца, пороками Фалло), ЦНС (включают дефект нервной трубки (ДНТ, spina bifida), гидроцефалию, микроцефалию, анэнцефалию), желудочно-кишечного тракта (атрезия ануса и прямой кишки, стеноз проксимального отдела тонкой кишки, агенезия желчного протока, дивертикул Меккеля), пороки развития легких (бронхолегочная дисплазия, гипоплазия), костно-мышечной системы (диафрагмальная грыжа), пупочная грыжа, ВПР мочевыделительной системы (гидронефроз, гипоспадия, кистозная дисплазия почек), тимуса (аплазия) и прочих органов [13]. Также встречаются симультанные множественные пороки развития.

Профилактика осложненного течения ВПР заключается в совершенствовании методов антенатальной диагностики и скрининга беременных для исключения ВПР [18] и во внедрении современных перинатальных технологий — развитие данного направления станет залогом снижения показателей перинатальной смертности [13, 17]. В контексте текущей статьи следует подчеркнуть роль первичной профилактики ВПР, которая заключается в принятии ряда мер по улучшению состояния здоровья будущих родителей перед зачатием, а также в сохранении данных условий на протяжении всего периода вынашивания ребенка.

На этапе прегравидарной подготовки необходимо подвести некую скрининговую и более прицельную проверку состояния здоровья женщины: дать рекомендации по выполнению упущенных этапов диагностики (первичный скрининг, плановая диспансеризация, мониторинг по поводу уже установленного заболевания), а также по коррекции образа жизни [19], причем последний фактор во многом недооценен, хотя именно ежедневный рацион, интенсивность физических нагрузок, соблюдение режима сна и отдыха, гармоничное развитие человека в целом оказывают доминирующее воздействие на общее состояние здоровья. Именно этот постулат транслируется представителями Министерства здравоохранения (заместитель председателя правительства Российской Федерации Т.А. Голикова; министр здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко; руководитель Федерального медико-биологического агентства (ФМБА России) В.И. Скворцова, директор департамента медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Минздрава России Е.Л. Шешко и проч.) в различных форматах взаимодействия с обществом, в частности на форуме «Здоровое общество — 2024».

Сегодня меры программы подготовки к беременности регламентированы клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» в 2024 г., утвержденными Министерством здравоохранения [18], и охватывают программу скрининга наиболее распространенных состояний, сопряженных с негативным исходом для здоровья в целом и репродуктивной системы в частности, в том числе рекомендации созвучны с Приказом 1130н [20] и методическими рекомендациями по диспансеризации мужчин и женщин репродуктивного возраста с целью оценки репродуктивного здоровья [21].

ГЛЮКОЗА 75 г (МНН декстроза)
Порошок для приготовления раствора для приема внутрь для проведения ПГТТ

НАСЛАДИТЬСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

- Разрешен для проведения ПГТТ у беременных
- Удобен в применении (просто добавить воды)
- Три приятных фруктовых вкуса
- Только разрешенные компоненты и ароматизаторы
- Запатентованный состав препарата
- Лучшая переносимость по сравнению со стандартным препаратом*

*Среди пациентов, принимавших исследуемый препарат ГЛЮКОЗА, 89% пациентов отметили, что переносимость ПГТТ с исследуемым препаратом ГЛЮКОЗА намного лучше, чем со стандартным раствором.

Владелец РУ и патентовладатель ООО ПТТ, Россия. Производство ООО «ФармМентал групп»
Продажи и продвижение ООО Аксельфарм
117418, Россия, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Черемушки, Цюрихы ул., д. 28,
помещ.1/2, ком. 9А Телефон: +7 (495) 601-91-35. E-mail: info@axelpharm.ru Реклама

Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Полная информация находится в инструкции по применению.

Необходим контроль приверженности женщин, которые планируют беременность, всем вышеобозначенным этапам, в частности, в рекомендациях задокументирована необходимость периконцептуального применения фолиевой кислоты, целесообразного в рамках научно обоснованного подхода к популяционной профилактике ВПР ЦНС [18].

Другие преимущества приема фолиевой кислоты во время подготовки к беременности могут включать снижение риска преэклампсии, выкидыша, низкого веса при рождении, мертворождения, неонатальной смертности, преждевременных родов, врожденных пороков сердца, орофарингеальных дефектов и расщелин неба и аутизма у детей [22]. Рекомендуемая дозировка фолиевой кислоты для групп низкого риска составляет 400 мкг/день, для групп высокого риска — 4 000 мкг/день (4 мг). К группе высокого риска относятся женщины:

- у которых был обнаружен ДНТ во время предыдущей беременности или имеющие ДНТ в анамнезе;
- с ДНТ в анамнезе партнера;
- с ДНТ в анамнезе у родственника 1-й линии родства;
- с диабетом, выявленным до наступления беременности;
- которые принимают противосудорожную терапию (вальпроевая кислота, карбамазепин);
- которые принимают антагонисты фолатов (метотрексат, сульфаниламиды и т. д.);
- с синдромом мальабсорбции;
- с ИМТ > 30, при этом женщинам с ожирением рекомендуется повышать дозировку фолиевой кислоты до 5 мг в день;
- с мутациями фолатного цикла [23, 24].

Препараты железа (для женщин, не применявших препараты железа и не оценивавших его уровень в течение года) — 30–60 мг элементарного железа в день в течение 3 мес. до зачатия и по 30 мг в день или через день в течение беременности. В случае железодефицитной анемии дозировка увеличивается до 120 мг в день. При этом небольшие дозы усваива-

ются лучше, поэтому рекомендовано распределить суточную дозировку на несколько приемов [23, 25].

Препараты йода — для женщин и мужчин, проживающих в районах, эндемичных по дефициту, — в течение 3 мес. до зачатия. Оптимальной дозировкой считается 150 мкг йодида калия [26]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что добавление йода снижает вероятность послеродового тиреоидита, хотя убедительных доказательств пользы рутинного приема получено не было [27].

В связи с доказанным накоплением бремени заболеваний прогрессивно возрасту по-прежнему необходимы усилия медицинского сообщества на сдвиг тенденции в сторону более ранней реализации репродуктивной функции, при этом повышение информирования женщин более молодого возраста о преимуществах должно осуществляться аргументированно и без оказания так называемого репродуктивного давления, вызывающего скорее психологический дискомфорт, нежели принятие и готовность к коррекции поведенческих факторов, к осознанному и ответственному материнству.

Выводы

Преконцепционная оценка факторов риска и коррекция выявленных нарушений — наилучший доказанный способ снижения акушерских и перинатальных осложнений [29]: материнской и перинатальной смертности, материнской и неонатальной заболеваемости, распространенности ВПР, преждевременных родов, а также социальных и экономических последствий для общества, связанных с выживанием и реабилитацией недоношенных детей и детей-инвалидов. Выполнение всех этапов программы прегравидарной подготовки, изложенной в утвержденных клинических рекомендациях «Нормальная беременность», является условием для своевременной идентификации потенциальных точек профилактического и лечебного воздействия с целью достижения беременности и дальнейшего счастливого материнства.

Литература/References

1. Нацун Л.Н. Здоровье женщин репродуктивного возраста [Электронный ресурс]. Society and Security Insights. 2020; 3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zdorovie-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta> (дата обращения: 09.09.2024). [Natsun L.N. Health of women of reproductive age [Electronic resource]. Society and Security Insights. 2020; 3. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/zdorovie-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta> (accessed 09 September 2024). (In Russ.).]
2. Бреусов А.В., Коновалов О.Е., Харитонов А.К. и соавт. Социально-демографическая характеристика и состояние здоровья женщин фертильного возраста Московской области. Саратовский научно-медицинский журнал. 2019; 1 (15): 72–77. [Breusov A.V., Konovalov O.E., Kharitonov A.K. et al. Socio-demographic characteristics and health status of women of childbearing age in the Moscow region. Saratov Scientific Medical Journal. 2019; 1 (15): 72–77. (In Russ.).]
3. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2024: 124. [Pregavid preparation. Clinical protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists (MARS). Version 3.1. Moscow: Editorial Board of the StatusPraesens journal, 2024: 124. (In Russ.).]
4. Здравоохранение в России. Состояние здоровья женщин [Электронный ресурс]. Федеральная служба государственной статистики. 2023. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran_2023.htm (дата обращения: 12.07.2024). [Healthcare in Russia. Women's Health Status [Electronic resource]. Federal State Statistics Service. 2023. Access mode: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran_2023.htm (accessed: 12 July 2024). (In Russ.).]
5. Женщины и мужчины России — 2018 г. [Электронный ресурс]. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://gks.ru/bgd/regl/b18_50/Main.htm (дата обращения: 12.07.2024). [Women and Men of Russia — 2018 [Electronic resource]. Federal State Statistics Service. Access mode: https://gks.ru/bgd/regl/b18_50/Main.htm (accessed: 12 July 2024). (In Russ.).]
6. Заболеваемость женщин отдельными болезнями. Здравоохранение в России — 2019 [Электронный ресурс]. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://gks.ru/bgd/regl/b19_34/IssWWW.exe/Stg/02-32.doc (дата обращения: 12.07.2024). [Incidence of Individual Diseases in Women. Healthcare in Russia — 2019 [Electronic resource]. Federal State Statistics Service. Access mode: https://gks.ru/bgd/regl/b19_34/IssWWW.exe/Stg/02-32.doc (accessed: 12 July 2024). (In Russ.).]
7. Здравоохранение в России. Демографическая ситуация [Электронный ресурс]. Федеральная служба государственной статистики. 2023. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/2024/03-12/M7gjSlv7/Srornik_2023/Zdrav_01-2023.xlsx (дата обращения: 12.07.2024). [Healthcare in Russia. Demographic Situation [Electronic resource]. Federal State Statistics Service. 2023. Access mode: https://rosstat.gov.ru/storage/2024/03-12/M7gjSlv7/Srornik_2023/Zdrav_01-2023.xlsx (accessed: 12 July 2024). (In Russ.).]
8. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников» [Электронный ресурс]. Проект, 2024 г. Режим доступа: https://roag-portal.ru/projects_gynecology (дата обращения: 12.07.2024). [Clinical guidelines «Polycystic ovary syndrome» [Electronic resource]. Project, 2024. Access mode: https://roag-portal.ru/projects_gynecology (accessed: 12 July 2024). (In Russ.).]
9. Belsti Y., Enticott J., Azumah R. et al. Diagnostic accuracy of oral glucose tolerance tests, fasting plasma glucose and haemoglobin A1c for type 2 diabetes in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2024; 3 (18): 102970. DOI: 10.1016/j.dsx.2024.102970
10. Клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет» [Электронный ресурс]. Проект, 2024 г. Режим доступа: https://roag-portal.ru/projects_obstetrics (дата обращения: 12.07.2024). [Clinical guidelines «Gestational diabetes mellitus» [Electronic resource]. Project, 2024. Access mode: https://roag-portal.ru/projects_obstetrics (accessed: 12 July 2024). (In Russ.).]
11. Надеев А.П., Орынбасаров С.О., Жолмурзаев Б.Т. Нозологическая структура врожденных пороков развития плодов и детей в Приаралье (Республика Казахстан). Архив патологии. 2019; 4 (81): 48–52. DOI: 10.17116/patol2019810414 [Nadeev A.P., Orynbasarov S.O., Zholmurzaev B.T. Nosological structure of congenital malformations of fetuses and children in the Aral Sea region (Republic of Kazakhstan). Archives of Pathology. 2019; 4 (81): 48–52. DOI: 10.17116/patol2019810414 (In Russ.).]

12. Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Каткова Е.В. Врожденные пороки развития плода и новорожденного по данным Перинатального центра Саратовской обл. Саратовский научно-медицинский журнал. 2016; 3 (12): 393–398. [Chernenkov Yu.V., Nechaev V.N., Katkova E.V. Congenital malformations of the fetus and newborn according to the data of the Perinatal Center of the Saratov Region. Saratov Scientific Medical Journal. 2016; 3 (12): 393–398. (In Russ.)].
13. Зайцева О.А., Сергейчик Л.С. Сравнительный анализ структуры врожденных пороков развития у новорожденных. Проблемы здоровья и экологии. 2023; 4 (20): 35–44. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-4-04 [Zaitseva O.A., Sergeychik L.S. Comparative analysis of the structure of congenital malformations in newborns. Problems of health and ecology. 2023; 4 (20): 35–44. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-4-04 (In Russ.)].
14. Селюткина М.Ю., Евдокимов В.И., Сидоров Г.А. Врожденные пороки развития как показатель экологического состояния окружающей среды. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014; 11 (26): 173–177. [Selyutina M.Yu., Evdokimov V.I., Sidorov G.A. Congenital malformations as an indicator of the ecological state of the environment. Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy. 2014; 11 (26): 173–177. (In Russ.)].
15. Демикова Н.С., Лапина А.С. Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000–2010 гг.). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 2 (57): 91–98. [Demikova N.S., Lapina A.S. Congenital malformations in the regions of the Russian Federation (results of monitoring for 2000–2010). Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2012; 2 (57): 91–98. (In Russ.)].
16. Заева Е.Е., Андреева Е.Н., Демикова Н.С. Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития: данные регистра Московской области. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 3 (67): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-39-46 [Zayeva E.E., Andreeva E.N., Demikova N.S. Epidemiological characteristics of congenital malformations: data from the Moscow region registry. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2022; 3 (67): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-39-46 (In Russ.)].
17. Allanson E., Tuncalp O., Gardosi J. et al. Classifying the causes of perinatal death. Bulletin World Health Organization. 2016; 2 (94): 79.
18. Клинические рекомендации «Нормальная беременность» [Электронный ресурс]. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2024 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/288_2 (дата обращения: 12.07.2024). [Clinical guidelines «Normal pregnancy» [Electronic resource]. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. Access mode: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/288_2 (accessed: 12 July 2024). (In Russ.)].
19. Сивочалова О.В. Риск нарушений репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов. Журнал акушерства и женских болезней. 2005; 1 (54): 42–51. DOI: 10.17816/JOWD81466 [Sivochalova O.V. Risk of reproductive health disorders in women under the influence of harmful factors. Journal of obstetrics and women's diseases. 2005; 1 (54): 42–51. DOI: 10.17816/JOWD81466 (In Russ.)].
20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 20, 2020 No. 1130n «On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology». (In Russ.)].
21. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 апреля 2024 г. № 17–6/И/2–6434 «О направлении методических рекомендаций по диспансеризации мужчин и женщин репродуктивного возраста с целью оценки репродуктивного здоровья». [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 8, 2024 No. 17–6/И/2–6434 «On sending methodological recommendations for the medical examination of men and women of reproductive age for the purpose of assessing reproductive health». (In Russ.)].
22. Stephenson J., Heslehurst N., Hall J. et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. Lancet. 2018; 10132 (391): 1830–1841. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30311-8
23. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Micronutrients in the periconceptional period and pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2019; 3 (144): 317–321. DOI: 10.1002/ijgo.12739
24. McAuliffe F.M., Killeen S.L., Jacob C.M. et al. Management of prepregnancy, pregnancy, and postpartum obesity from the FIGO Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee: A FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) guideline. Int J Gynaecol Obstet. 2020; Suppl 1 (151): 16–36. DOI: 10.1002/ijgo.13334
25. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience, 2016.
26. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017; 3 (27): 315–389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
27. Harding K.B., Peña-Rosas J., Webster A.C. et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; Issue 3. Art. No.: CD011761. DOI: 10.1002/14651858.CD011761.pub2
28. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: «Think Nutrition First». Int J Gynaecol Obstet. 2015; Suppl 4 (131): S213–53. DOI: 10.1016/S0020-7292(15)30034-5
29. Пустотина О.А. Прегавидарная подготовка [Электронный ресурс]. Медицинский совет. 2017; 13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/pregravidarnaya-podgotovka> (дата обращения: 09.09.2024). [Pustotina O.A. Pregravid preparation [Electronic resource]. Medical Council. 2017; 13. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/pregravidarnaya-podgotovka> (accessed: 09 September 2024). (In Russ.)].

Вклад авторов. М.В. Юрова, А.А. Кордыс, М.А. Белавина, А.У. Исраилова, А.В. Аксенова: разработка дизайна 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, M.A. Belavina, A.U. Israilova, A.V. Aksenova: 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: 25.07.2024. **Принята к публикации:** 29.08.2024.

Accepted for publication: 25.07.2024.

Article received: 29.08.2024.

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 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. ORCID: 0000-0002-0179-7635117997.

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

Белавина Марина Антоновна, студент 5-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Телефон: +7 (495) 434-22-66. E-mail: rsmu@rsmu.ru.

Исраилова Амина Умар-Асхабовна, врач-ординатор*. ORCID: 0009-0008-8976-5945.

Аксенова Александра Владимировна, студент, 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. ORCID: 0009-0003-9962-6854. * ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Iurova Maria Vladimirovna, PhD of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist, researcher of the Scientific and Polyclinic Department*, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology of IPO, First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0179-7635117997.

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

Belavina Marina Antonovna, student of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117513, Moscow, Ostrovityanova St., Building 1. Phone: +7 (495) 434-22-66. E-mail: rsmu@rsmu.ru.

Israilova Amina Umar-Askhabovna, resident*. ORCID: 0009-0008-8976-5945.

Aksenova Alexandra Vladimirovna, student 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). Address: 2–4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, Russian Federation. Phone: +7 (495) 609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru. ORCID: 0009-0003-9962-6854.

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

УДК 664.143

Пищевые волокна — важный компонент оптимального питания

Е.А. Бурляева^{1, 2}, К.М.Н.

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации «Институт медико-биологических проблем»» Российской академии наук, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В обзоре литературы представлены современные сведения о пребиотическом действии пищевых волокон на микробиоту кишечника, бактериальных метаболических путях, опосредованном — за счет образуемых при ферментации пребиотиков бактериями-симбионтами метаболитов, в первую очередь короткоцепочечных жирных кислот, — и прямом влиянии на иммунный гомеостаз человеческого организма. Охарактеризовано влияние пребиотиков и их метаболитов на отдельные популяции иммунных клеток — Т-лимфоциты, дендритные клетки, клетки моноцитарно-макрофагального звена, нейтрофилы, НК-клетки. Описаны особенности структуры, метаболизма и иммуностропных эффектов перспективного представителя пребиотических волокон — арабиногалактана.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРЕБИОТИКИ, МИКРОБИОТА, ПИЩЕВЫЕ ВОЛОКНА, КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, АРАБИНОГАЛАКТАН

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Бурляева Е. А. Пищевые волокна — важный компонент оптимального питания. Медицинский оппонент. 2024; 2 (26): 36–42. [Burlyayeva E. A. Dietary fiber is an important component of optimal nutrition. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 2 (26): 36–42. (In Russ.)].

UDC 664.143

Dietary Fiber is an Important Component of Optimal Nutrition

Е.А. Burlyayeva^{1, 2}

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

² State Scientific Center of the Russian Federation Institute of Medical and Biological Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

SUMMARY. The literature review presents current information on the prebiotic effect of dietary fiber on the intestinal microbiota, bacterial metabolic pathways, mediated by the metabolites formed during the fermentation of prebiotics by symbiont bacteria, primarily short-chain fatty acids, and the direct effect on the immune homeostasis of the human body. The influence of prebiotics and their metabolites on individual populations of immune cells — T-lymphocytes, dendritic cells, monocyte-macrophage cells, neutrophils, NK cells — was characterized. The features of the structure, metabolism and immunotropic effects of a promising representative of prebiotic fibers, arabinogalactan, are described.

KEYWORDS: PREBIOTICS, MICROBIOTA, DIETARY FIBERS, SHORT-CHAIN FATTY ACIDS, ARABINOGALACTAN

Введение

Питание является ключевым фактором, определяющим уровень физического здоровья и работоспособность человека. Структура рациона, профиль потребления пищевых веществ имеют большое значение в развитии алиментарно-зависимых заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, подагра и остеопороз. В то же время существует множество состояний, при которых питание не имеет ведущей этиологической роли, однако может оказывать существенное влияние на течение заболевания, например нарушение работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек, дыхательной и иммунной систем. Для большинства нозологий разработаны и успешно применяются принципы лечебного питания. Основными проблемными точками в питании населения Российской Федерации являются преобладание в рационе продуктов животного происхождения и кондитерских изделий на фоне недостатка овощей и фруктов, что приводит к превышению потребления животных жиров и простых углеводов и недостаточному потреблению пищевых волокон [1, 2].

Важность сбалансированного питания обусловлена не только его непосредственным влиянием на

здоровье человека, но и на количественный и качественный состав его микробиоты. Ну F.В. и соавт. [3] были сформулированы основные паттерны питания — рациональная диета и западная диета. Первая, перекликающаяся со средиземноморской, включает большое количество овощей, фруктов, бобовых, цельнозерновых, а также рыбы и морепродуктов. В отличие от нее западная диета заключается в употреблении большого количества продуктов глубокой переработки, красного мяса, животных жиров и рафинированных углеводов и несет значительный риск алиментарно-зависимых заболеваний, включая метаболические, заболевания желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, что не в последнюю очередь связано с дефицитом в данном рационе диетических волокон, обладающих пребиотическими свойствами [3–8].

В настоящее время не вызывает сомнений важная роль микробиоты в нормальном функционировании многих систем человеческого организма: обмен веществ, иммунный гомеостаз, сердечно-сосудистая, нервная (включая высшую нервную деятельность), эндокринная, репродуктивная системы — все они тесно связаны со сформировавшимся за миллионы лет эволюции микробиомом.

В обзоре будут освещены вопросы, которые касаются роли растворимых пребиотических волокон арабиногалактана в иммунном гомеостазе человеческого организма.

Пищевые волокна оказывают не прямые (после их метаболизации микробиотой) и прямые воздействия на многие иммунологические параметры [9]. Перед их ферментацией микроорганизмами, населяющими толстый кишечник, пищевые волокна оказывают значительное влияние на физиологию ЖКТ за счет модуляции интестинального барьера и локального иммунного ответа — в частности, ГОС, инулин, пектины и β -галактоманнан положительно влияют на барьерную функцию кишечника за счет усиления экспрессии белков плотных соединений, активации и функционирования бокаловидных клеток, регулирования пролиферации эпителиоцитов и созревания гликокаликса [10–14]. Также в исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что растворимые волокна, в частности инулин, ГОС, ФОС и гидролизаты арабиноксилана, могут модулировать продукцию цитокинов и хемокинов эпителиоцитами, макрофагами и дендритными клетками, в том числе путем активации рецепторов PPAR- γ [15–18]. Еще один механизм прямого влияния на иммунные клетки — активация образ-распознающих рецепторов (PRR, pattern recognition receptors), например С-лектинов, лигандом которых служат β -глюканы, галектинов и Толл-подобных рецепторов (TLR, toll-like receptors), преимущественно TLR-2 и TLR-4, лигандами которых могут быть ФОС и ГОС, на эпителиоцитах и клетках врожденного звена иммунного ответа [19–20]. Также возможно ингибирование активации TLR. Так, например, пектин может уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов, опосредуемых TLR-2 [21]; впрочем, бывает сложно различить в эксперименте активацию TLR, связанную с субъединицами пищевых волокон и спровоцированную различными загрязнителями.

Роль пребиотиков в иммунном гомеостазе человека

Иммунотропные эффекты растворимых пищевых волокон можно разделить на опосредованные — связанные с их метаболизмом микробиотой кишечника и влиянием соответствующих метаболитов, главным образом КЦЖК, — и прямые — связанные с включением сигнальных путей за счет взаимодействия самих полисахаридов с рецепторами иммунных клеток. Эти две категории эффектов будут рассмотрены по отдельности ниже.

Пребиотики могут выступать в качестве рецепторов-ловушек для патогенов, что приводит к элиминации последних. Пищевые волокна поддерживают рост и активность бактерий-симбионтов. Пребиотики метаболизируются микроорганизмами с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые связываются с рецепторами GPCR и активируют сигнальные пути MAPK, mTOR и STAT3, что усиливает продукцию антимикробных пептидов и противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10 и ТФР- β . Под действием этих цитокинов происходит поляризация наивных Т-лимфоцитов в Т-регуляторные клетки (Tregs). КЦЖК способны ингибировать активность гистон-

деацетилазы, а также индуцировать образование комплекса инфламмасом за счет прайминга через TLR4-рецептор. После прайминга NLRP3 образует инфламмасомальный комплекс, ассоциированный с адапторным белком ASC, активирующий каспазу-1, которая вызывает расщепление и синтез функционально активных ИЛ-1 β и ИЛ-18. КЦЖК также модулируют активность иммунных клеток кишечника. Пребиотические волокна могут вступать в прямое взаимодействие с эпителиоцитами кишечника через TLR, что приводит к продукции цитокинов и хемокинов за счет активации NF- κ B.

Опосредованные иммунотропные эффекты

Влияние на эпителиоциты кишечника и интестинальный барьер

Метаболиты пищевых волокон, КЦЖК, играют важную роль в поддержании интестинального барьера и местном иммунном ответе. Будучи слабыми кислотами, они снижают pH в просвете кишечника и облегчают абсорбцию ионов натрия за счет Na^+ - H^+ и Cl^- - HCO_3^- обменных насосов; не менее, если не более, важна роль КЦЖК в энергообеспечении эпителиоцитов кишечника за счет их утилизации в цикле трикарбоновых кислот [23–26]. Наряду с этим КЦЖК могут влиять на клеточные сигналы эпителиоцитов за счет трех механизмов: опосредованно через рецепторы GPCR, которые запускают нисходящий каскад сигналов через MAPK, STAT3 и mTOR, ингибирование гистон-деацетилазы и образование инфламмасом [22].

На эпителиоцитах экспрессируются рецепторы GPR43, GPR41 и GPR109A, которые связываются с КЦЖК, что приводит к опосредуемому MAPK сигналингу и быстрому началу выработки хемокинов и цитокинов [27]; кроме того, недавно было обнаружено, что бутират является лигандом арил-гидрокарбоновых рецепторов (AhR) [28]. КЦЖК также принимают участие в сигнальном пути mTOR, который важен для синтеза антимикробных пептидов в клетках эпителия кишечника [29].

Помимо связывания с GPCR, КЦЖК могут выступать в роли эпигенетического регулятора посредством ингибирования гистондеацетилазы, играющей важную роль в эпигенетическом модулировании [30]. Ингибирование гистондеацетилазы и гиперацетилирование гистонов модулируют экспрессию генов, важных для ключевых клеточных процессов, что, в частности, активирует дифференцировку и апоптоз раковых клеток, усиливает экспрессию генов важных для интестинального барьера молекул и выработку слизи в кишечнике [31, 32].

Также для интестинальной барьерной функции важны образование и активация инфламмасом, которые являются одним из ключевых процессов врожденного иммунного ответа. В экспериментальной модели колита было продемонстрировано, что связывание КЦЖК с GPR43- и GPR109A-рецепторами колоноцитов запускает NLRP3-зависимый путь формирования инфламмасом [33]; кроме того, происходит прайминг этих клеток микробиотой через TLR4-рецепторы, что запускает продукцию ИЛ-18, необходимого для репарации эпителия кишечника [34]. У NLRP3-дефицитных мышей отмечался сниженный уровень таких цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-10

и ТФР- β , а также снижение уровня антимикробных пептидов в кишечнике, в результате чего утрачивалась проницаемость кишечника и наблюдалась предрасположенность к воспалительным заболеваниям кишечника, в частности болезни Крона [35].

Влияние на дендритные клетки

Дендритные клетки экспрессируют образ-распознающие рецепторы TLR2 и TLR4; КЦЖК способны связываться с этими рецепторами, что приводит к изменению экспрессии различных мембранных молекул, в частности CD83, CD86, HLA-DR и DCSIGN, и индуцирует продукцию ряда цитокинов, что в свою очередь влияет на дифференцировку и поляризацию Т-хелперов в различные их субпопуляции (Th1, 2, 17, Treg) [22, 36]. Дендритные клетки человека экспрессируют на своей поверхности рецепторы GPCR41 и GPCR109; анализ дендритных клеток моноцитарного происхождения показал, что бутират и пропионат, взаимодействующие с ними, вызывают специфический ответ, проявляющийся в ингибировании ИЛ12p70 и ИЛ-23, необходимых для активации цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, участвующих в аутоиммунных реакциях [37]. Также в исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что бутират и пропионат снижают экспрессию индуцированных липополисахаридом костимуляторных молекул CD83, CD80 и CD40, а также рецепторов хемокинов, что приводит к поляризации наивных Т-лимфоцитов в продуцирующие ИЛ-10 Treg-клетки 1-го типа, оказывающие толерогенный и противовоспалительный эффект [38]. Кроме того, бутират и пропионат способны поступать в предшественники дендритных клеток при помощи монокарбоксилатного переносчика Slc5a8 и за счет ингибирования гистондеацетилазы подавлять их созревание [39]. В целом можно говорить, что КЦЖК влияют на функционал дендритных клеток, ингибируя опосредованную TLR4 провоспалительную активность либо блокируя образование дендритных клеток из костного мозга за счет ингибирования гистондеацетилазы.

Влияние на клетки моноцитарно-макрофагального звена

Продemonстрировано, что бутират регулирует поляризацию макрофагов за счет эпигенетической модуляции, а также снижает продукцию ими провоспалительных медиаторов, индуцированных липополисахаридом, включая оксид азота, ИЛ-6 и ИЛ12p40; эти эффекты были зависимы от сигналов TLR, активации GPCR и связаны с ингибированием гистондеацетилазы [40]. На фенотипическую пластичность макрофагов влияют эпигенетические механизмы; в экспериментах *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что бутират способствует поляризации макрофагов в M2-фенотип, повышает их миграционную активность и скорость заживления поврежденных тканей легких, а также усиливает фосфорилирование индуцированного ИЛ-4 фактора STAT6 за счет ингибирования экспрессии гена гистондеацетилазы-1 и повышения ацетилирования H3K9 [41]. Эти данные свидетельствуют, что в формировании иммунной толерантности в кишечнике играют роль связанные с КЦЖК механизмы, заключающиеся в направлении поляризации макрофагов в толерогенный фенотип и снижении продукции провоспалительных факторов.

Влияние на Т-клетки

Накопленные экспериментальные данные свидетельствуют, что образующиеся в результате метаболизации пребиотиков микроорганизмами продуктами, в первую очередь КЦЖК, влияют на дифференцировку Т-лимфоцитов в различные фенотипы [42–44]. Эксперимент *in vivo* показал, что бутират влияет на дифференцировку CD8⁺ Т-клеток и усиливает их выживание [45]. Также исследования на животных продемонстрировали, что прием пребиотиков не приводит к увеличению числа Т-лимфоцитов, но усиливает их ответ на митогенную стимуляцию и продукцию ими цитокинов [46]. Другое исследование на животных показало, что употребление фруктоолигосахаридов (ФОС) и инулина не изменяло соотношение CD4/CD8, но смещало иммунный ответ в направлении Th1-пути [47]. Таким образом, можно полагать, что употребление пребиотиков приводит не к изменению числа Т-лимфоцитов, а влияет на их функциональную активность.

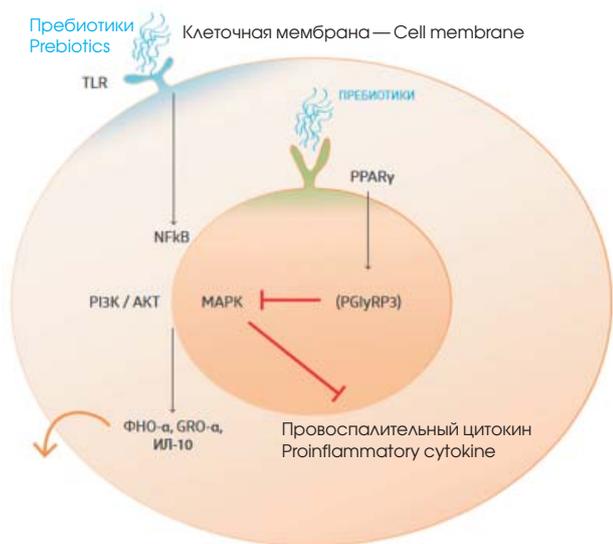
Метаболиты пребиотиков оказывают влияние на такую важную популяцию Т-лимфоцитов, как регуляторные Т-клетки (Tregs), которые могут в значительной мере обуславливать их противовоспалительный эффект. Так, был продемонстрирован трансфер толерантности от мышей, которые получали пребиотики, мышам-реципиентам посредством адоптивного переноса спленоцитов; затем частичная элиминация популяции Tregs делала реципиентов восприимчивыми к аллергическим реакциям на белок коровьего молока, что подчеркивает роль этих клеток в формировании иммунной толерантности при употреблении пребиотиков [48]. Исследования на модели мышей с сахарным диабетом выявили роль ксилоолигосахаридов в активации CD69⁺ Tregs в региональных лимфатических узлах [49]. Так, скармливание больным диабетом мышам фруктанов инулинового типа с длинной и короткой цепью в течение 24 недель влияло на Т-клеточный иммунный ответ; длинноцепочечные фруктаны вызывали увеличение числа CD25⁺FOXP3⁺CD4⁺ Tregs и снижали количество IL17A⁺CD4⁺ Th17-клеток [50]. Прием короткоцепочечных галактоолигосахаридов (ГОС) и длинноцепочечных ФОС беременными Balb/c мышами приводил к увеличению доли Tregs и уменьшал проявление астмы у их потомства [51]. Т-регуляторы экспрессируют рецепторы КЦЖК GPCR43 и GPCR109A, и КЦЖК влияют на их индукцию, пролиферацию и миграционную активность [52]. Так, показано, что КЦЖК влияют на размер и функциональную активность пула кишечных Tregs у мышей и оказывают протективный эффект в отношении колита, опосредуемый GPCR43-рецептором; при этом у животных, лишенных этого рецептора, данный эффект отсутствовал [53, 54]. Также играет роль ингибирование гистондеацетилазы, которое приводит к усилению образования и функциональной активности FOXP3⁺ Tregs за счет ацетилирования FOXP3; продемонстрировано, что бутират вызывает ацетилирование гистон H3 лизина 27 (H3K27) в промоторе FOXP3, что приводит к усилению индукции последнего [52, 55].

Влияние на естественные киллеры (NK-клетки)

NK-клетки являются составной врожденного звена иммунного ответа и играют важную роль в противовирусной и противоопухолевой защите; при этом кишечные NK-клетки отличаются от находящихся в кровотоке — они взаимодействуют с ки-

Рисунок. Прямое влияние пребиотиков на иммунную клетку. Они выступают в роли лигандов образ-распознающих рецепторов (TLRs) и индуцируют сигнальные пути NF-κB и MAPK, что приводит к различным иммуотропным эффектам. Также они могут активировать рецепторы PPAR-γ и распознающий пептидогликан белок-3 (PGlyRP3), которые подавляют синтез провоспалительных цитокинов и таким образом ослабляют иммунный ответ: PI3K/AKT — протеинкиназа B, GRO-α — связанный с ростом онкоген-α, MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа, NF-κB — ядерный фактор — каппа B, PPAR-γ — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом-гамма

Figure. Direct effect of prebiotics on immune cells. They act as ligands for pattern recognition receptors (TLRs) and induce NF-κB and MAPK signaling pathways, which leads to various immunotropic effects. They can also activate PPAR-γ receptors and peptide glycan recognition protein-3 (PGlyRP3), which suppress the synthesis of proinflammatory cytokines and thus weaken the immune response: PI3K/AKT — protein kinase B, GRO-α — growth-associated oncogene-α, MAPK — mitogen-activated protein kinase, NF-κB — nuclear factor-kappa B, PPAR-γ — peroxisome proliferator-activated receptor-gamma



Кроме эпителиоцитов кишечника пребиотики оказывают влияние на сигнальные пути иммунных клеток. Отмечено, что примированные резистентным крахмалом эпителиоциты влияли на функционал дендритных клеток и изменяли их фенотип на более регуляторный при совместной культивировании [75]. Как и в случае с эпителиоцитами, основной эффект пребиотиков в отношении активации моноцитов опосредуется рецептором TLR4, связывание с которым приводит к усилению продукции ФНО-α, GRO-α и ИЛ-10 (см. рисунок). Показано, что короткоцепочечные ГОС и длинноцепочечные ФОС действовали через этот рецептор и индуцировали продукцию ИЛ-10 дендритными клетками моноцитарного происхождения, а также, вероятно, оказывали индуцирующий эффект в отношении Tregs [76]. Полифруктоза инулинового типа обладала иммуносупрессивным эффектом в отношении мононуклеаров периферической крови за счет усиления экспрессии ген FOXP3 и продукции ИЛ-10 [77]. Помимо TLR, есть данные о способности пребиотиков связываться и с другими рецепторами иммунных клеток, в частности PPAR-γ, обладающим противовоспалительным действием. Так, α3-сиалиллактоза и ФОС индуцировали активацию распознающего пептидогликан белка-3 (PGlyRP3) за счет усиления экспрессии рецептора PPAR-γ; последний обладает способностью ингибировать сигналинг NF-κB и продукцию медиаторов воспаления ИЛ-8, ИЛ-12 и ФНО-α [78]. Противовоспалительный эффект пребиотиков становится более очевидным при воспалительных заболеваниях, например болезни Крона, или некоторых формах аллергии, когда отме-

чалась стимуляция пребиотиками продукции ИЛ-10 дендритными клетками и моноцитами, что усиливало ответ со стороны Т-регуляторных клеток и приводило к уменьшению воспаления [79]. У здоровых лиц вызванное диетой с повышенным содержанием жиров воспаление может быть уменьшено приемом смеси ксилоолигосахаридов и инулина [80]. Исследование *in vitro* установило, что олигосахариды человеческого молока ослабляли индуцированную ЛПС активацию моноцитарных дендритных клеток за счет модуляции рецепторов TLR4 и DC-sign, что приводило к толерантному действию [81]. Эти данные свидетельствуют о наличии иммуномодулирующего и противовоспалительного потенциала у пребиотиков, опосредуемого их прямым взаимодействием с иммунными клетками.

Доказательной базой в отношении противовоспалительных эффектов пребиотиков (прямых и непрямых) может служить метаанализ по влиянию короткоцепочечных жирных кислот, пребиотиков и синбиотиков на системное воспаление, опубликованный McLoughlin R.F. и соавт. [82]. В анализ были включены 68 исследований, при этом в 14 из 29 исследований пребиотиков и в 13 из 26 исследований синбиотиков наблюдалось значимое снижение как минимум одного маркера системного воспаления. Результаты метаанализа показали, что при использовании пребиотиков наблюдалось значимое снижение СРБ (среднее стандартизованное различие (ССР): 20,60; 95% ДИ: 20,98; 20,23), а синбиотиков — СРБ (ССР: 20,40; 95% ДИ: 20,73; 20,06) и ФНО-α (ССР: 20,90; 95% ДИ: 21,50; 20,30). Несмотря на значительную гетерогенность дизайна исследований и вмешательств, этот метаанализ подтверждает значимое влияние пре- и синбиотиков на системное воспаление.

Влияние арабиногалактана на показатели иммунного ответа

Ряд исследований *in vitro* и *in vivo* посвящен иммуномодулирующей активности арабиногалактана. Так, в исследовании *ex vivo* Hauer J. и Anderer F.A. (1993) [83] с использованием полиморфонуклеаров периферической крови человека было продемонстрировано, что арабиногалактан лиственницы усиливает активность и цитотоксичность естественных киллеров (НК-клеток) за счет, предположительно, усиления продукции ИФН-γ. Также эти исследователи обратили внимание на способность арабиногалактана при определенных условиях индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов — ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6. В другой работе было показано, что противоопухолевая и фагоцитарная активность ма-

крофагов возрастает под действием арабиногалактана, и эти активированные клетки усиливают продукцию оксида азота, H_2O_2 , ФНО- α и ИЛ-6 [84]. Также было продемонстрировано, что некоторые, хотя и не все, арабиногалактаны обладают способностью связывать компоненты комплемента, что также оказывает влияние на иммунный ответ [85]. В исследованиях *in vivo* установлено, что через 14 дней интраперитонеального введения мышам арабиногалактана количество НК-клеток в их селезенке удваивалось [86]. Скармливание собакам арабиногалактана в суточной дозе 0,55 или 1,65 г в течение 10 дней приводило к увеличению количества нейтрофилов и эозинофилов в периферической крови, при этом содержание лимфоцитов и иммуноглобулинов не изменялось [87]. Интересное наблюдение сделано Falk R. и соавт. (2005) [88] — авторы обнаружили, что при использовании противогрибкового агента класса полиеновых макролидов, амфотерицина В, конъюгированного с арабиногалактаном, не наблюдалось характерной для амфотерицина органотоксичности, связанной с увеличением продукции ИЛ-1 β и ФНО- α : при конъюгации с арабиногалактаном продукция данных цитокинов не нарастала, тем самым снижая риск побочных эффектов амфотерицина.

Интерес представляют и противоаллергические свойства арабиногалактана. Изучению их иммунных механизмов была посвящена работа Peters M. и соавт. (2016) [89], использовавшими для этого модель смешанной лимфоцитарной реакции с наивными Th-клетками. Установлен механизм, когда арабиногалактан связывается с иммуномодулирующими рецепторами дендритных клеток DC-SIGN и MMR-1, стимуляция которых одновременно со стимуляцией рецепторов TLR4 липополисахаридом увеличивала экспрессию белка TRIM21 и уменьшала фосфорилирование NF- κ B p65 в дендритных клетках. Это приводило к уменьшению экспрессии ко-стимулирующих молекул и продукции провоспалительных цитокинов дендритными клетками, что препятствовало их активации липополисахаридом и способности активировать T-лимфоциты. Подобный эффект частично отменялся при блокировании DC-SIGN или MMR-1 нейтрализующими антителами. В другом интересном исследовании было продемонстрировано, что травяные арабиногалактаны, полученные из подстилки коровника, стимулируют продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 мышинными дендритными клетками и делают их неспособными индуцировать аллергический иммунный ответ [90]. Более того, интраназальное введение мышам этих арабиногалактанов предотвращало их атопическую сенсibilизацию, аллергическое воспаление дыхательных путей и их гиперреактивность в модели мышинной аллергической астмы. При этом другие арабиногалактаны, в частности гуммиарабика и лиственницы, не продемонстрировали подобного эффекта, что связывается авторами с различиями их химического строения.

Если говорить о клинической проекции этих данных, есть несколько опубликованных работ, посвященных влиянию арабиногалактанов на заболеваемость и течение простудных заболеваний, а также эффективность вакцинации. Так, Riede и соавт. (2013) [91] было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по профилактике простудных заболеваний у 199 здоровых добровольцев, которые перенесли как минимум три простудных заболевания верхних дыхательных путей за последние

Таблица. Результаты исследования Riede и соавт. (2013) (91)

Table. Results of the study by Riede et al. (2013) (91)

Параметр Parameter	Плацебо Placebo	Арабиногалактан Arabinogalactan
Число эпизодов ОРВИ на 1 участника Number of acute respiratory viral infections per participant	1,10 ± 0,85	0,85 ± 0,82*
Доля лиц, у которых был отмечен хотя бы 1 эпизод ОРВИ, % The proportion of individuals who had at least 1 episode of acute respiratory viral infection, %	74,4	59,8*

* $p < 0,05$.

6 месяцев. В холодное время года добровольцы получали арабиногалактан лиственницы или плацебо на протяжении 12 недель в дозе 4,5 г в день. В группе, получавшей арабиногалактан, заболеваемость ОРВИ была значительно ниже, чем в контрольной ($p = 0,033$ для популяции, завершившей исследование согласно протоколу (PP)), также на 23% было снижено количество эпизодов ОРВИ в PP-популяции ($p = 0,038$) и отмечалась тенденция к уменьшению длительности эпизодов ОРВИ ($p = 0,061$). Интересно, что согласно дневникам пациентов выраженность симптомов ОРВИ в первый день была большей в группе, получавшей арабиногалактан ($11,5 \pm 6,5$ и $13,7 \pm 6,9$, $p = 0,028$); это может быть объяснено как вариабельностью субъективного восприятия, так и более быстрым и мощным иммунным ответом, связанным с приемом арабиногалактана, в результате которого выраженность воспалительных симптомов (гиперемия, жар, отек и боль) в первый день заболевания была выше. Основные результаты данного исследования представлены в **таблице**.

Более специфические данные об иммуностимулирующих свойствах арабиногалактана были получены в рамках исследований, в которых он применялся с целью влияния на эффективность вакцинации. Так, прием арабиногалактана в течение 10 недель в суточной дозе 4,5 г усиливал гуморальный иммунный ответ на вакцинацию против *Streptococcus pneumoniae* и повышал титр антител IgG к различным антигенам стрептококка [92]. В аналогичном исследовании, где участники получали арабиногалактан в дозе 1,5 г в день либо плацебо, продемонстрировано значительное усиление IgG-ответа при иммунизации столбнячной вакциной, но отсутствие подобного действия в отношении гриппозной вакцины [93]. Полученные результаты оставляют некоторое пространство для дискуссии относительно механизма действия, который может быть прояснен в ходе новых исследований. Например, открытым остается вопрос, почему наблюдалось усиление эффекта в отношении стрептококковой и столбнячной вакцин, но его не было в отношении гриппозной. Авторы этих исследований высказывают гипотезу, что арабиногалактан может иметь структурное сходство с полисахаридами патогенных бактерий и, стимулируя пейеровы бляшки кишечника, поддерживает фо-

новую напряженность гуморального иммунного ответа. Это объясняет эффективность арабиногалактана в отношении пневмококковой вакцины, содержащей полисахариды пневмококка 23 типов. Полисахаридные вакцины обычно вызывают Т-независимый ответ, напрямую индуцируя В-клетки. Но эффект арабиногалактана в отношении столбнячной вакцины трудно объяснить только этим механизмом; данная вакцина представлена токсоидами — модифицированной безвредной формой столбнячного токсина, продуцируемого *Clostridium tetani*. Защитный механизм также опосредован В-клетками и IgG, однако для него важно и участие Т-лимфоцитов. Таким образом, можно предположить, что эффект арабиногалактана в отношении пневмококковой и столбнячной вакцин может различаться по своему механизму.

Выводы

Можно констатировать, что пребиотические волокна играют важную и многогранную роль в фи-

зиологии человека, оказывая опосредованное через кишечную микробиоту и ее метаболиты, в первую очередь КЦЖК, и прямое воздействие на обмен веществ, функционирование многих органов и систем — от ЖКТ до ЦНС, и иммунный гомеостаз. Получены экспериментальные подтверждения значительного влияния КЦЖК и самих пребиотических волокон на практически все клеточные популяции иммунной системы и, таким образом, их способности профильтровать различные заболевания, уменьшать выраженность симптомов и модифицировать течение уже имеющихся патологий. Одним из представителей растворимых пищевых волокон, продемонстрировавшим свои пребиотические свойства и иммунотропный эффект, является арабиногалактан — класс полисахаридов растительного происхождения. На сегодня одним из приоритетных направлений в модификации питания является увеличение в рационе населения пищевых волокон как за счет привычных пищевых продуктов, так и за счет биологически активных добавок к пище.

Литература/References

1. Бурляева Е.А., Камбаров А.О., Никитюк Д.Б. Изменение структуры питания населения России за 100 лет. Клиническое питание и метаболизм. 2020; 1 (1): 17–26. [Burlyaeva E.A., Kambarov A.O., Nikityuk D.B. Changes in the nutritional structure of the Russian population over 100 years. Clinical Nutrition and Metabolism. 2020; 1 (1): 17–26. (In Russ.)].
2. Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А. и соавт. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России. Вопросы питания. 2021; 3 (90): 67–76. [Martinchik A.N., Laikam K.E., Kozyreva N.A. et al. Prevalence of obesity in various socio-demographic groups of the population of Russia. Nutrition issues. 2021; 3 (90): 67–76. (In Russ.)].
3. Hu F.B., Rimm E.B., Stampfer M.J. et al. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. Am J Clin Nutr. 2000; 4 (72): 912–21. DOI: 10.1093/ajcn/72.4.912
4. van Dam R.M., Rimm E.B., Willett W.C. et al. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. Ann Intern Med. 2002; 3 (136): 201–9. DOI: 10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00008
5. Strate L.L., Keeley B.R., Cao Y. et al. Western Dietary Pattern Increases, and Prudent Dietary Pattern Decreases, Risk of Incident Diverticulitis in a Prospective Cohort Study. Gastroenterology. 2017; 5 (152): 1023–1030.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.038
6. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. Immunity 2019; 51: 794–811. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.09.020
7. Larrosa S., Luque V., Grote V. et al. Fibre Intake Is Associated with Cardiovascular Health in European Children. Nutrients. 2021; 1 (13): 12. DOI: 10.3390/nu13010012
8. Dinan T.G., Cryan J.F. The Microbiome–Gut–Brain Axis in Health and Disease. Gastroenterol. Clin. N. Am. 2017; 46, 77–89. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.007
9. Cai Y., Folkerts J., Folkerts G. et al. Microbiota-dependent and -independent effects of dietary fibre on human health. Br J Pharmacol. 2020; 6 (177): 1363–1381. DOI: 10.1111/bph.14871
10. Majima A., Handa O., Naito Y. et al. Real-time monitoring of trans-epithelial electrical resistance in cultured intestinal epithelial cells: the barrier protection of water-soluble dietary fiber. J Dig Dis. 2017; 3 (18): 151–159. DOI: 10.1111/1751-2980.12456
11. Kong C., Elderman M., Cheng L. et al. Modulation of Intestinal Epithelial Glycocalyx Development by Human Milk Oligosaccharides and Non-Digestible Carbohydrates. Mol Nutr Food Res. 2019; 17 (63): e1900303. DOI: 10.1002/mnfr.201900303
12. Hino S., Sonoyama K., Bito H. et al. Low-methoxyl pectin stimulates small intestinal mucin secretion irrespective of goblet cell proliferation and is characterized by jejunum Muc2 upregulation in rats. J Nutr. 2013; 143 (1): 34–40. DOI: 10.3945/jn.112.167064
13. Akbari P., Braber S., Alizadeh A. et al. Galacto-oligosaccharides Protect the Intestinal Barrier by Maintaining the Tight Junction Network and Modulating the Inflammatory Responses after a Challenge with the Mycotoxin Deoxynivalenol in Human Caco-2 Cell Monolayers and B6C3F1 Mice. J Nutr. 2015; 145 (7): 1604–13. DOI: 10.3945/jn.114.209486
14. Bhatia S., Prabhu P.N., Benefiel A.C. et al. Galacto-oligosaccharides may directly enhance intestinal barrier function through the modulation of goblet cells. Mol Nutr Food Res. 2015; 3 (59): 566–73. DOI: 10.1002/mnfr.201400639
15. Capitán-Cañadas F., Ortega-González M., Guadix E. et al. Prebiotic oligosaccharides directly modulate proinflammatory cytokine production in monocytes via activation of TLR4. Mol Nutr Food Res. 2014; 5 (58): 1098–110. DOI: 10.1002/mnfr.201300497

(Полный список литературы вы можете запросить в редакции.)

Вклад автора. Е.А. Бурляева: 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 contributions. E.A. Burlyaeva: 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: 29.08.2024.

Принята к публикации: 10.09.2024.

Accepted for publication: 29.08.2024.

Article received: 10.09.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Бурляева Екатерина Александровна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим центром «Здоровое и спортивное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Адрес: г. Москва, Устьинский пр., д. 2/14. Телефон: +7 (903) 120-11-11. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0001-9290-0185.

AUTHOR INFORMATION

Burlyaeva Ekaterina Aleksandrovna, MD, PhD, Head of the Consultative and Diagnostic Center «Healthy and Sports Nutrition» of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology». Address: Moscow, Ustinsky Prospekt, 2/14. Phone: +7 (903) 120-11-11. E-mail: mailbox@ion.ru. ORCID: 0000-0001-9290-0185.

УДК 618.15-007.23-07

Вульвовагинальная атрофия и проблемы диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и влагалища у женщин старшего возраста

Н.М. Назарова, д.м.н., в.н.с., **В.Н. Прилепская**, д.м.н., профессор, **Т.Ю. Горлова**, **Д.Д. Мухамбеталиева**, **А.Н. Мгерян**, 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. Атрофический процесс, который часто диагностируется у женщин в менопаузе, представляет собой диагностическую проблему, так как может имитировать HSIL из-за недостаточной зрелости клеток и нарушения ядерно-цитоплазматического соотношения, что приводит к ложной интерпретации результатов цитологии. Также HSIL может сосуществовать с атрофией эпителия шейки матки и не диагностироваться своевременно с использованием клинических средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ, ДИИНДОЛИЛМЕТАН, СОЧЕТАННАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ, ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Горлова Т.Ю. и соавт. Вульвовагинальная атрофия и проблемы диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и влагалища у женщин старшего возраста. Медицинский оппонент. 2024; 2 (26): 43–47. [Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Gorlova T.Yu. et al. Vulvovaginal atrophy and problems of diagnosis of HPV-associated diseases of the cervix and vagina in older women. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 2 (26): 43–47. (In Russ.)].

UDC 618.15-007.23-07

Vulvovaginal Atrophy and Problems of Diagnosis of HPV-associated Diseases of the Cervix and Vagina in Older Women

N.M. Nazarova, V.N. Prilepskaya, T. Yu. Gorlova, D.D. Mukhambetalieva, A.N. Mgeryan

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 atrophic process, which is often diagnosed in menopausal women, presents a diagnostic problem, since it can mimic HSIL due to insufficient cell maturity and violation of the nuclear-cytoplasmic ratio, which leads to a false interpretation of cytology results. Also, HSIL can coexist with cervical epithelial atrophy and not be diagnosed in a timely manner.

KEYWORDS: VULVOVAGINAL ATROPHY, CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA, HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Введение

Одним из наиболее распространенных клинических проявлений менопаузы является вульвовагинальная атрофия (ВВА). Распространенность симптомов ВВА составляет от 4% в начальном периоде менопаузы до 50% у женщин в постменопаузе (при длительности более 10 лет) [1, 2]. Необходимо отметить, что ВВА — основной фактор ухудшения качества жизни у женщин в постменопаузе. Длительность менопаузы и тяжесть проявления симптомов ВВА коррелирует с увеличением частоты проявления сексуальной дисфункции [3, 4]. Предложен ряд терминов для описания ВВА, обусловленной гипоестрогенией: атрофический вагинит, урогенитальная атрофия, урогенитальный синдром. В настоящее время ВВА рассматривается в комплексе урогенитальных проявлений в период менопаузы [1, 6]. Некоторые специалисты используют термин «атрофический вагинит» в случаях, когда наряду с признаками атрофии имеют место проявления воспаления, чаще всего с присоединением вируса папилломы человека (ВПЧ). Эпидемиологические исследования показывают, что ВПЧ, наряду с вульвовагинальной атрофией, может определяться у 80% сексуально активных женщин. В большинстве случаев в течение

одного года иммунитет справляется с инфекцией самостоятельно, однако в некоторых случаях возникает персистенция папиллома-вирусной инфекции (ПВИ). К факторам риска инфицирования ВПЧ относятся ранний возраст начала половой жизни, три и более половых партнера и сопутствующие генитальные инфекции. В настоящее время выделен и описан 201 тип ВПЧ. В соответствии с Международными эпидемиологическими исследованиями выделяют 18 высокоонкогенных типов ВПЧ, связанных с развитием рака генитальной области: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82-й. Низкоонкогенными типами являются ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 и 81-й, которые вызывают доброкачественные изменения (остроконечные кондиломы).

Среди ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) на 16-й тип приходится более половины случаев рака шейки матки (РШМ) в мире, тогда как на 18-й тип — 16,5%.

По результатам ряда исследований степень влияния клинических симптомов ВВА и ВПЧ на исход сопоставима с наличием системных хронических заболеваний. Классическая клиническая картина ВВА обусловлена снижением восприимчивости тканей половых органов к эстрогенам. Ткани репродуктивных органов и нижних отделов мочевыводящих

путей у женщин имеют общее эмбриональное происхождение. Слизистая оболочка вульвы и влагалища содержит рецепторы альфа- и бета-эстрогенов, при этом последние практически исчезают после наступления менопаузы. Гипоэстрогения способствует истончению вагинального эпителия и снижению уровня гликогена, который является субстратом для лактобактерий. В период менопаузы в вагинальном микробиоме лактобактерии доминируют только у 39–55% женщин [7]. Взаимосвязь изменений в составе микробиоты влагалища с уровнем стероидных гормонов указывает на актуальность проведения гормональной терапии ВВА8. Из-за уменьшения количества слоев эпителия влагалища, дегенерации волокон коллагена и эластина в подлежащей соединительной ткани гипоэстрогения предрасполагает к проявлениям симптомов нарушения мочеиспускания: императивных позывов и дизурии, нередко рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей [10].

Оценка симптомов ВВА и ВПЧ

В отличие от психоэмоциональных и метаболических изменений, проявления которых в большинстве случаев со временем уменьшаются и исчезают, признаки ВВА сохраняются, ее течение усугубляется при отсутствии лечения [9]. Исследователи сообщают о том, что до 80% женщин в менопаузе предъявляют по меньшей мере одну жалобу (сухость, дискомфорт, диспареуния), относящуюся к ВВА [1, 6, 9]. Сухость во влагалище, жжение, болезненность при половом контакте, зуд и раздражение кожи наружных половых органов [20] могут сопровождаться выделениями из влагалища, приводить к нарушению сексуальной функции, диспареунии, иногда посткоитальным кровянистым выделениям. В то же время подобные симптомы отмечаются и при других патологических состояниях, включая дерматозы вульвы (склероатрофический лишай) и вульводинию [21–23].

Pérez-López F.R. et al. (2021) в качестве минимальных клинических критериев диагностики ВВА предлагают использовать наличие таких симптомов, как сухость, зуд или раздражение и диспареуния. К объективным критериям ВВА относят: бледность, истончение эпителия вульвы и влагалища, его гладкий и блестящий вид с потерей складок [7].

Анализ данных литературы свидетельствует, что ВВА является серьезной проблемой у женщин в постменопаузе, что обусловлено выраженностью клинических проявлений данного состояния, сексуальным дискомфортом и снижением качества жизни. Развитие и тяжесть симптомов ВВА зависят главным образом от продолжительности менопаузы.

Многие женщины не сообщают о спонтанных болезненных ощущениях в области вульвы, а врачи часто не обращают на это внимание во время обследования пациенток. Боль может быть связана как с атрофией, так и с наличием других заболеваний вульвы, в частности ВПЧ. Сексуальная дисфункция может усиливаться эмоциональными нарушениями и наличием хронических заболеваний, в том числе метаболическим синдромом [13]. Никтурия также нередко отмечается у женщин в постменопаузе с ВВА, хотя ее проявления могут не сочетаться с другими нарушениями мочеиспускания.

Например, в работе Fernandez-Alonso A.M. et al. (2019) было установлено, что 54,9% обследованных пациенток страдали недержанием мочи, 54,1% были сексуально активными, 77,0% на момент обследова-

ния имели партнера. Боль в области вульвы может быть симптомом наличия других заболеваний, в том числе дерматозов вульвы, воспаления, онкозаболеваний, вульводиний [18].

Часто встречающимся клиническим проявлением папиллома-вирусной инфекции (ПВИ) у женщин являются аногенитальные бородавки. Наибольшей способностью к озлокачествлению обладают плоские (интраэпителиально растущие) кондиломы шейки матки. Однако пациентки с кондиломами не предъявляют активных жалоб. Иногда встречаются жалобы на боли, зуд, чувство жжения и дискомфорта в области вульвы и влагалища, дизурические расстройства, кровотечение и боль при половом контакте.

Диагностика цервикальных неоплазий в пери- и постменопаузе

Вирус папилломы человека и атрофический процесс, часто диагностирующийся у женщин в пери- и постменопаузе, представляют диагностическую проблему, так как могут имитировать HSIL из-за недостаточной зрелости клеток и нарушения ядерно-цитоплазматического соотношения, что приводит к ложной интерпретации результатов цитологии. Также HSIL может сосуществовать с атрофией эпителия шейки матки и не диагностироваться своевременно.

Трудностями диагностики HSIL в пери- и постменопаузе являются: смещение области стыка метапластического и цилиндрического эпителия внутрь цервикального канала со скрытыми очагами неоплазии; вовлечение в неопластический процесс эндоцервикальных крипт.

В последние годы научные исследования направлены на изучение достоверности «двойного» метода окрашивания p16/Ki67 в диагностике степени тяжести цервикальной интраэпителиальной неоплазии при получении аномальных результатов цитологии. Использование в клинической практике иммуноцитохимии (ИЦХ) p16/Ki-67 в дополнение к стандартным морфологическим методам исследования позволяет выявлять пациенток с высоким риском развития тяжелых поражений шейки матки.

Весьма актуальны немногочисленные зарубежные исследования определения p16/Ki67 у женщин с атрофией эпителия шейки матки в период пери- и постменопаузы. Например, Peisha Yan и соавт. продемонстрировали данные, в которых установлена более высокая чувствительность метода иммуноцитохимии (ИЦХ) p16 в отличие от рутинной цитологии при атрофических процессах в диагностике HSIL. Так, специфичность метода была выше по сравнению с вирус папилломы человека (ВПЧ) тестированием. Авторы полагают, что ИЦХ целесообразно применять для раннего выявления РШМ у женщин в пери- и постменопаузе с сопутствующей атрофией и HSIL по цитологии [20].

Dovnik, Andraz M.D. оценили эффективность «двойного» метода окрашивания p16/Ki-67 в диагностике ASCUS, LSIL у женщин в постменопаузе. По результатам данного исследования «двойное» окрашивание p16/Ki-67 продемонстрировало высокую специфичность в диагностике CIN2 и CIN3 (94,3 и 92,4% соответственно), чувствительность CIN2/CIN3 составила 57,1 и 85,0%. Yu Dai, Tingting Chen (2023) изучали коэкспрессию маркеров p16/Ki-67 и их индивидуальную экспрессию в диагностике CIN2/CIN3 у женщин

в пери- и постменопаузе. По результатам исследования «двойное» окрашивание p16/Ki-67 продемонстрировало высокую специфичность в диагностике CIN2/CIN3 (88,09% против 81,91%). В диагностике рака шейки матки продемонстрирована высокая чувствительность (89,7% против 82,61%) и специфичность (83,22% против 79,89%) метода.

После исключения онкологического процесса для устранения атрофии целесообразно назначить курс терапии препаратами эстриола местно, при необходимости рекомендовать противовоспалительное лечение. После соответствующей терапии рекомендуется повторить цитологическое исследование (в среднем через 2–3 месяца).

Этиопатогенетически при ВВА обоснована менопаузальная гормональная терапия — системная (в менопаузе) и (или) местная. Исследования показали, что системная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) устраняет симптомы атрофии влагалища в 75% случаев, а местная — в 80–90%. Системная МГТ назначается при сочетании признаков урогенитальной атрофии с другими симптомами климактерического синдрома. Местная гормональная терапия: эстриол (суппозитории вагинальные 0,5 мг; крем вагинальный 1 мг/г — ежедневно в терапевтической дозе в течение 2–4 недель (терапия насыщения), по мере улучшения — 2 раза в неделю длительно (длительность терапии определяется индивидуально).

Ввиду того что этиотропного лечения вируса папилломы человека до сих пор не существует, ведется разработка принципиально новых лекарственных средств, нацеленных на предупреждение рецидивов ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Среди веществ растительного происхождения выделяют ресвератрол, который обладает проапоптотическим, антиангиогенным, антипролифератив-

ным, антиметастатическим эффектами. Ресвератрол (3,4',5-тригидроксистильбен) — это природный полифенол фитоалексина, который вырабатывается растениями в ответ на экологический стресс. Ресвератрол был обнаружен в 72 видах растений: арахисе, шелковице, винограде и др.

Антиканцерогенное действие ресвератрола при РШМ было продемонстрировано в исследовании X. Sun et al. Вещество стимулирует апоптоз в раковых клетках шейки матки, препятствует делению опухолевых клеток путем остановки клеточного цикла на фазе G1/S, снижает экспрессию белков E6 и E7 вируса и повышает экспрессию белка — супрессора опухоли p53. В исследовании Y. Kim et al. было обнаружено супрессивное влияние ресвератрола на миграцию и инвазию клеток РШМ путем ингибирования транскрипционного фактора NF-κB и AP-1 опосредованной экспрессии матричной металлопротеиназы 9 (MMP9). В качестве другого возможного антипролиферативного механизма ресвератрола изучается ингибирование белка PLSCRs (фосфолипидная скрамблаза).

В исследованиях была показана способность ресвератрола снижать уровень экспрессии IL-10 моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) в макрофагах M2, а также снижать активность STAT3 в клетках злокачественных опухолей.

Регуляция воспалительной реакции может иметь большое значение в клинической практике. В исследовании было показано, что противовоспалительные свойства ресвератрола можно связать с ингибированием выработки противовоспалительных факторов. Лечение ресвератролом снижало экспрессию провоспалительных факторов, рецептора конечного продукта гликирования (RAGE), NF-κB (P65) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) и оксидазы 4 (NOX4).



КОНФЕРЕНЦИЯ
**МОДЕЛИРОВАНИЕ
ЗДОРОВЬЯ**

19-20 НОЯБРЯ | 2024 | МОСКВА

- ИНТЕГРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА
- НУТРИЦИОЛОГИЯ
- БИОХАКИНГ

Научный организатор



**СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

- Клинические паттерны и интегративный подход
- Новости антивозрастной медицины
- Возрастзависимые заболевания
- Пациент-центрированный подход
- Персонализированная медицина
- Гармония гормонов
- ДНК и эпигенетика
- Архитектура сна
- Ритмы жизни и биоритмы
- Нескучно о ЗОЖ
- Секреты антистарения
- Красота без скальпеля
- Управление стрессом

Технический организатор

LOCUS DRIVE
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ



+7 (989) 149 49 69  pocolenieVNE
info@locusdrive.ru

РЕГИСТРАЦИЯ

www.zdravmodel.ru



Также широко изучалась эффективность применения ресвератрола у женщин в постменопаузе. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании были продемонстрированы значительные эффекты применения ресвератрола на снижение сухости слизистой оболочки влагалища (85%), кардиалгию (78%), снижение либидо (73%). На фоне его приема через 3 мес. отмечалось статистически значимое уменьшение тяжести менопаузального синдрома, выраженности вазомоторных симптомов (приливов), нарушений сна, депрессивного настроения и физического и психического дискомфорта.

Доказана противоопухолевая эффективность еще одного фитохимического вещества, получаемого из овощей семейства крестоцветных, это индол-3-карбинол (ИЗК). При метаболизме ИЗК преобразуется в 3,3'-дииндолилметан.

Индол-3-карбинол ингибирует клеточную адгезию, распространение и инвазию, связанную с активацией гена — супрессора опухоли PTEN. Снижение экспрессии PTEN наблюдается во время прогрессирования дисплазии шейки матки от низкой до высокой степени. Кроме того, ИЗК увеличивает экспрессию PTEN в эпителии шейки матки, что также может быть одним из механизмов, с помощью которого ИЗК ингибирует развитие РШМ.

В настоящее время для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний используется также метаболический предшественник индол-3-карбинола — дииндолилметан. На основе этого вещества разработан сбалансированный комплекс «ДИМ 200 мг» компанией «Эвалар». Благодаря многочисленным доклиническим исследованиям (*in vitro* и *in vivo*) было обнаружено, что «ДИМ 200 мг» способствует пода-

влению экспрессии онкопротеина E7 и повышает активность цитохрома CYP1A1. 3,3'-дииндолилметан нейтрализует некоторые провоспалительные цитокины и медиаторы (ядерный фактор транскрипции NF-κB, NO, PGE2, TNF-α, IL-6, IL-1β) с опосредованной стимуляцией синтеза IFN-γ и повышением проапоптотической активности ВПЧ-инфицированных клеток. БАД «ДИМ 200 мг» эффективно блокирует развитие ВПЧ-ассоциированных заболеваний [23, 24].

Благодаря изученным свойствам и по результатам цитологических, кольпоскопических и микробиологических исследований была доказана высокая эффективность препарата «ДИМ 200 мг» [21, 25, 26].

Выводы

Таким образом, в клинической практике иммуноцитохимическое исследование маркеров p16/Ki-67 рассматривается в качестве дополнительного метода ранней диагностики HSIL у пациенток с аномальными результатами цитологии (ASCUS, LSIL, ASC-H, AGC) и при наличии/персистенции ВПЧ ВР. Использовать метод можно также у пациенток старшего возраста с сопутствующей атрофией и наличием ВПЧ ВР в диагностике предраковых процессов шейки матки.

Перспективным в лечении сочетания ВВА и персистенции ВПЧ в менопаузальном периоде является применение препаратов, способствующих подавлению экспрессии онкопротеинов и повышающих активность цитохромов, таких как 3,3'-дииндолилметан, который эффективно подавляет развитие ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Evalar Laboratory

Коллекция Инновационных Нутриентов



ДИМ 200 мг

Единственный на российском рынке

монопрепарат **ДИМ в капсулах**.²

В каждой капсуле — 200 мг дииндолилметана, активной биодоступной формы индола.

Состав усилен концентратом брокколи — естественным источником индол-3-карбинола и аскорбигена, который усиливает действие индол-3-карбинола до 80 раз.³

Содержит высокую дозировку витамина E, который обладает антиоксидантными свойствами и способствует уменьшению пролиферативных изменений в молочных железах.⁴

Содержит пиперин в составе экстракта черного перца, который способствует подавлению пролиферативных процессов в тканях.⁵



Научно обоснованные формулы



Точно подобранные дозировки



Высокая биодоступность



Международный стандарт

(1) По данным АО "Группа ДСМ" за 2023 г. по объему продаж в стоимостном и натуральном выражении среди производ. БАД. (2) По данным реестра БАД. (3) Орлова С.В. с соавт. Глюкозинолаты как потенциальные факторы защиты репр. системы женщины [обзор]. Медицинский алфавит. 2022;24(38-43):14. Синичкин С.П., Мамиев О.Б. Антиоксидантная витаминотерапия при ФКМ у гинекологических больных. Гинекология. 2008;10(1):33-36. (4) Абир А.А., Хамис, Гесперидин, пиперин и пчелиный яд синергически усиливают противораковое действие тамоксифена против клеток рака молочной железы. Журнал Биомедицина & Фармакотерапия. 2018;105:1335-1343. evalarlab.com



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Литература/References

- Benini V., Ruffolo A.F., Casiraghi A. et al. New Innovations for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy: An Up-to-Date Review. *Medicina*. 2022; 58, 770. DOI: 10.3390/medicina58060770
- Di Bonaventura M., Luo X., Moffatt M. et al. The association between vulvovaginal atrophy symptoms and quality of life among postmenopausal women in the United States and Western Europe. *J Women's Health*. 2015; 9 (24): 713–722. DOI: 10.1089/jwh.2014.5177
- Portman D.J., Gass M.L.S. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014; 3 (79): 349–354. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.07.013
- Donders G.G.G., Donders F.H.W.V. New developments in the management of vulvovaginal atrophy: a comprehensive overview. *Expert Opin Pharmacother*. 2023; 5 (24): 599–616. DOI: 10.1080/14656566.2023.2194017
- Palma F., Volpe A., Villa P. et al. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: the AGATA study. *Maturitas*. 2016; 83: 40–44. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.09.001
- Diop K., Dufour J.C., Levasseur A. et al. Exhaustive repertoire of human vaginal microbiota. *Hum Microbiome J*. 2019; 11: 100051.
- Mitchell C.M., Waetjen L.E. Genitourinary changes with aging. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2018; 4 (45): 737–750. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.010
- Shen J., Song N., Williams C.J. et al. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep*. 2016; 6: 24380. DOI: 10.1038/srep24380
- Zerbinati N., Serati M., Origoni M. et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci*. 2015; 1 (30): 429–436. DOI: 10.1007/s10103-014-1677-2
- Ferrante K.L., Wasenda E.J., Jung C.E. et al. Vaginal estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021; 2 (27): 112–117. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000749
- Thomas-White K., Taeye S., Limeira R. et al. Vaginal estrogen therapy is associated with increased *Lactobacillus* in the urine of postmenopausal women with overactive bladder symptoms. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 5 (223): 727.e1–727.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.006
- Weber M.A., Limpens J., Roovers J.P.W.R. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J*. 2015; 1 (26): 15–28. DOI: 10.1007/s00192-014-2464-0
- Santoro N., Worsley R., Miller K.K. et al. Role of estrogens and estrogen-like compounds in female sexual function and dysfunction. *J Sex Med*. 2016; 3 (13): 305–316. DOI: 10.1016/j.jsxm.2015.11.015
- Huang A.J., Gregorich S.E., Kuppermann M. et al. Day-to-Day Impact of Vaginal Aging Questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. *Menopause*. 2015; 2 (22): 144–154. DOI: 10.1097/GME.0000000000000281
- Eaton A.A., Baser R.E., Seidel B. et al. Validation of clinical tools for vaginal and vulvar symptom assessment in cancer patients and survivors. *J Sex Med*. 2017; 1 (14): 144–151. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.11.317
- Avery K., Donovan J., Peters T. et al. The ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2004; 4 (23): 322–330. DOI: 10.1002/nau.20041
- Bornstein J., Goldstein A.T., Stockdale C.K. et al. 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodynia. *J Low Genit Tract Dis*. 2016; 2 (20): 126–130. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000190
- Dargie E., Holden R.R., Pukall C.F. The Vulvar Pain Assessment Questionnaire: factor structure, preliminary norms, internal consistency, and test–retest reliability. *J Sex Med*. 2017; 12 (14): 1585–1596. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.10.072
- Yosri N., Alsharif S.M., Xiao J. et al. *Arctium lappa* (Burdock): Insights from ethnopharmacology potential, chemical constituents, clinical studies, pharmacological utility and nanomedicine. *Biomed. Pharmacother*. 2023; 158: 114104. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114104
- Peisha Yan, Hui Du, Chun Wang et al. Differential diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesions and benign atrophy in older women using p16 immunocytochemistry. *Gyn. and Obstet. Clinical medicine*. 2021: 14–18.
- Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и соавт. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолиметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2). *Акушерство и гинекология*. 2018; 9: 91–98. DOI: 10.18565/aig.2018.9.91-98 [Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. et al. Study of the efficacy and safety of a drug based on diindolylmethane in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1–2). *Obstetrics and Gynecology*. 2018; (9): 91–98. DOI: 10.18565/aig.2018.9.91-98 (In Russ.)].
- Гусаков К.И., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и соавт. Перспективы профилактики рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2019; 8: 33–39. DOI: 10.18565/aig.2019.8.33-39 [Gusakov K.I., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N. et al. Prospects for the prevention of HPV-associated cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 8: 33–39. DOI: 10.18565/aig.2019.8.33-39 (In Russ.)].
- Sun L., Chen B., Jiang R. et al. Resveratrol inhibits lung cancer growth by suppressing M2-like polarization of tumor associated macrophages. *Cell Immunol*. 2017; 311: 86–93. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.11.002
- Del Priore G., Gudipudi D.K., Montemarano N. et al. Oral diindolylmethane (DIM): pilot evaluation of a nonsurgical treatment for cervical dysplasia. *Gynecol Oncol*. 2010; 116 (3): 464–467. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.10.060
- Banerjee S., Kong D., Wang Z. et al. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic. *Mutat Res*. 2011; 1–2 (728): 47–66. DOI: 10.1016/j.mrrev.2011.06.001
- Semov A., Iourtchenko L., Liu L. et al. Diindolyl-methane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 1 (424): 45–51. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.06.062

Вклад авторов. Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, Т.Ю. Горлова, Д. Д. Мухамбеталиева, А.Н. Мгерян: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Authors contributions. N.M. Nazarova, V.N. Prilepskaya, T.Y. Gorlova, D.D. Mukhambetalieva, A. N. Mgeryan: reviewing publications on the topic of the article, article writing.

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

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 29.08.2024.

Принята к публикации: 19.09.2024.

Accepted for publication: 29.08.2024.

Article received: 19.09.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения*.

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

Горлова Татьяна Юрьевна, клинический ординатор*. ORCID: 0000-0002-8325-1256.

Мухамбеталиева Дильбар Джанышевна, соискатель*.

Мгерян Анна Нерсесовна, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения*.

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

AUTHORS INFORMATION

Nazarova Niso Mirzoevna, MD, PhD, Leading Researcher of Scientific-Polyclinic Department*.

Mukhambetalieva Dilbar Djanishevna, Graduate Student of Scientific-Polyclinic Department*.

Gorlova Tatyana Yurievna, Clinical Resident, Specialty Obstetrics and Gynecology*.

Mgeryan Anna Nersesovna, PhD, Researcher of Scientific-Polyclinic Department*.

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

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

УДК 618.396

Роль дисбиоза влагалища и локального воспаления в реализации преждевременных родов

М.К. Меджидова, к.м.н., **В.Л. Тютюнник**, д.м.н., профессор, в.н.с., **Н.Е. Кан**, д.м.н., профессор, **А.Е. Донников**, к.м.н., **Ю.И. Тарасенко**, м.н.с., **О.И. Михайлова**, 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. Цель исследования — оценить роль дисбиоза влагалища и локального иммунного ответа у беременных в реализации преждевременных родов. В результате обследования 172 беременных женщин в сроках гестации 22,0–37,0 недели, госпитализированных с угрожающими преждевременными родами, выявлено, что изолированный дисбиоз влагалища при отсутствии признаков локального воспаления не является диагностическим критерием реализации преждевременных родов, в то время как комплексное определение состояния микробиоценоза и локального иммунитета влагалища на ранних сроках гестации можно считать высокоинформативным диагностическим фактором реализации преждевременных родов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ, МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА, ЛОКАЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, ЭКСПРЕССИЯ ЦИТОКИНОВ, УГРОЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ, СПОНТАННЫЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ, ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Меджидова М.К., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. и соавт. Роль дисбиоза влагалища и локального воспаления в реализации преждевременных родов. Медицинский оппонент. 2024; 2 (26): 48–52 [Medzhidova M.K., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. et al. Role of vaginal dysbiosis and local inflammation in premature birth. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 2 (26): 48–52 (In Russ.)].

UDC 618.396

Role of Vaginal Dysbiosis and Local Inflammation in Premature Birth

M.K. Medzhidova, V.L. Tyutyunnik, N.E. Kan, A.E. Donnikov, Yu.I. Tarasenko, O.I. Mikhailova

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

SUMMARY. The aim of the study was to evaluate the role of vaginal dysbiosis and local immune response in pregnant women in the implementation of premature birth. As a result of examination of 172 pregnant women at 22.0–37.0 weeks of gestation, hospitalized with threatening premature birth, it was revealed that isolated vaginal dysbiosis in the absence of signs of local inflammation is not a diagnostic criterion for the implementation of premature birth, while a highly informative diagnostic factor for the implementation of premature birth is a comprehensive determination of the state of the microbiocenosis and local immunity of the vagina in the early stages of gestation.

KEYWORDS: PREMATURE BIRTH, VAGINAL MICROBIOCENOSIS, LOCAL INFLAMMATION, CYTOKINE EXPRESSION, SPONTANEOUS PREMATURE BIRTH, PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANES

Введение

Несмотря на множество проведенных исследований и открытий в медицине, преждевременные роды (ПР) и недоношенные дети остаются глобальной и нерешенной проблемой в акушерско-гинекологической и неонатальной практике [1–4].

В настоящее время считается, что преждевременные роды представляют собой синдром, инициируемый множеством механизмов, включая инфекцию, воспаление, маточно-плацентарную ишемию, кровотечение, перерастяжение матки, стресс матери и другие иммунологически опосредованные процессы [5–7].

Точный механизм ПР в большинстве случаев установить невозможно. Считается, что большое число факторов риска взаимодействует, вызывая переход от покоя матки к спонтанным преждевременным родам (СПР) или преждевременному разрыву плодных оболочек (ПРПО) [1, 7–9, 20].

Известно, что многие факторы риска ПРПО приводят к усилению системного воспаления, стимулируя инфекцию и воспаления. Наиболее изучен механизм ПР, вызванных микробами, при котором бактерии из нижних отделов половых путей получают доступ в амниотическую полость и стимулируют выработку хемокинов и цитокинов (IL-1α, TNFα), а также медиаторов

воспаления (простагландинов и активных радикалов кислорода) и протеаз. Эти продукты могут инициировать сократимость миометрия и вызывать ПРПО [10–14]. Точная этиология СПР остается не до конца ясной в связи с тем, что этому могут способствовать многие факторы, такие как перерастяжение миометрия матки, истмико-цервикальная недостаточность, дисплазия соединительной ткани, сосудистые нарушения, инфекция оболочек и амниотической жидкости и дисфункция плаценты [15–18, 21, 22].

Цель исследования — оценить роль дисбиоза влагалища и локального иммунного ответа у беременных в реализации преждевременных родов.

Материалы и методы

Обследованы 172 беременные женщины в сроках гестации 22,0–37,0 недели, которые были госпитализированы с угрожающими преждевременными родами. При поступлении в стационар всем пациенткам было проведено исследование отделяемого заднего свода влагалища с целью изучения микробиоценоза с помощью метода «Фемофлор» и определение локальной воспалительной реакции по уровню экспрессии мРНК генов цитокинов во влагалищных соско-

бах. Всем беременным проводилась терапия, которая была направлена на пролонгирование беременности, и профилактика РДС плода согласно клиническим рекомендациям (протокол лечения) «Преждевременные роды» ID 331. После получения результатов обследования микробиоценоза влагалища при выявлении дисбиоза и других отклонений от нормы проводилась их коррекция комбинированными местными препаратами, разрешенными к использованию во время беременности.

По исходу беременности все женщины были разделены на следующие группы: группа 1 — 60 беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) и реализацией преждевременных родов (ПР); группа 2 — 52 пациентки со спонтанным началом регулярной родовой деятельности и родоразрешением до 37 недель (СПР) без ПРПО; группа 3 — 60 беременных с угрозой преждевременных родов (УПР), беременность которых была пролонгирована до доношенного срока.

Для более детального анализа и получения достоверных результатов было принято решение провести сравнительный анализ состояния микробиоценоза влагалища в разных группах согласно принятой классификации по срокам гестации — 22,0–27,6 недели; 28,0–31,6 недели; 32,0–33,6 недели; 34,0–37,0 недели. Долю пациенток с соответствующим состоянием в группах сравнивали с помощью метода χ^2 .

Критерии включения: одноплодная беременность, угроза преждевременных родов в сроках 22,0–36,6 недели беременности; I период преждевременных родов; преждевременный разрыв плодных оболочек в сроках 22,0–36,6 недели беременности.

Критерии исключения: многоплодная беременность, тяжелая экстрагенитальная патология; тяжелая акушерская патология, требующая экстренного досрочного родоразрешения; отслойка плаценты; задержка роста плода; врожденные пороки развития плода; наличие ИППП; ВИЧ-инфицированные беременные.

На проведение исследовательской работы было получено одобрение этического комитета ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В рамках исследования проведено изучение микробиоценоза влагалища с помощью метода «Фемофлор» («ДНК-Технология», Россия) и определение локальной воспалительной реакции по уровню экспрессии мРНК генов цитокинов во влагалищных соскобах («Иммунокванекс», «ДНК-Технология», Россия).

Взятие биоматериала осуществлялось цитощеткой раздельно из цервикального канала и влагалища. Во избежание деградации мРНК материал помещали в пластиковую пробирку, содержащую 500 мкл среды для стабилизации РНК (лизирующий раствор из комплекта реагентов для выделения «Проба-НК» («ДНК-Технология», Россия)).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 23.0. Для количественных признаков рассчитывали медиану и интерквартильные интервалы (Me (Q25; Q75)) и при сопоставлении двух групп применяли непараметрические методы сравнения несвязанных признаков — критерий Манна — Уитни (Mann-Whitney (U)). При сравнении частот использо-

вали критерий χ^2 Пирсона (Pearson chi-square) с поправкой на непрерывность или точный критерий Фишера в зависимости от размера сравниваемых групп. Если хотя бы одна страта была менее одного наблюдения, применяли точный критерий Фишера с поправкой Вальда путем добавления 0,5 в каждую ячейку четырехпольной таблицы (Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 2011, 8: 1).

Результаты исследования и их обсуждение

Все беременные женщины, включенные в исследование, были сопоставимы по клинико-анамнестической характеристике. Возраст беременных, включенных в исследование, варьировал от 18 до 41 года. Анализ массо-ростовых соотношений у обследованных беременных отклонений от популяционных норм не выявил. Средняя масса тела в группе 1 составила $70,4 \pm 12,2$ кг, 2 — $68,8 \pm 10,2$ кг, 3 — $65,3 \pm 8,6$ кг; средний рост — $164,6 \pm 7,0$, $164,3 \pm 7,6$, $165,5 \pm 4,5$ см соответственно.

При изучении наследственного анамнеза пациенток (сердечно-сосудистые, эндокринные, онкологические заболевания) статистически значимых различий обнаружить не удалось. Анализ детских инфекционных заболеваний выявил примерно равную частоту встречаемости у обследованных женщин.

На основе анализа заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, эндокринной, пищеварительной, нервной систем были получены сопоставимые данные между группами обследуемых женщин, которые не имели статистически значимых различий. Однако стоит отметить, что у пациенток с ПРПО отмечалось статистически значимое увеличение частоты хронического цистита ($p < 0,05$) в сравнении с СПР.

Сравнительный анализ характера менструальной функции не выявил статистически значимых различий по периоду становления, продолжительности менструации, а также длительности менструального цикла между исследуемыми группами. При изучении особенностей гинекологического анамнеза оказалось, что все нозологии распределены примерно с равной частотой во всех группах без статистически значимых различий между исследуемыми группами. Надо заметить, что хронический сальпингоофорит превалировал в группах 1 и 2 (20,9 и 23,4%) относительно группы 3 (7,7%), но статистически значимых различий выявлено не было.

Известно, что инфекционный фактор — одна из главных причин реализации преждевременных родов, в связи с чем в работе была проанализирована частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний и определен спектр возможных возбудителей. Бактериальный вагиноз, как и вульвовагинальный кандидоз, чаще встречался в группе 2, тогда как уреоплазменная инфекция чаще встречалась в группе 1, однако статистических различий между группами получено не было.

При изучении паритета наибольшая частота повторнобеременных женщин наблюдалась в группах 1 и 2. В группе 3 как первобеременные, так и повторнобеременные встречались примерно с равной частотой, тогда как среди групп 1 и 2 частота по-

вторнобеременных составила 67,5 и 72,4% случаев соответственно.

Был проанализирован репродуктивный анамнез, при котором достоверно чаще встречалось самопроизвольное прерывание беременности в группе 2 ($p < 0,01$). Частота неразвивающейся беременности статистически чаще была выявлена в группе 1 ($p = 0,0167$). Частота искусственного прерывания беременности статистически не различалась среди исследуемых групп. Преждевременные роды в анамнезе, а также частота внутриматочных операций значимо чаще встречались в группах 1 и 2 относительно группы 3.

В результате анализа клиничко-анамнестических данных обследованных пациенток мы с высокой степенью уверенности выявили несколько факторов, способствующих преждевременным родам. К ним относятся хронические воспалительные заболевания мочевыводящей системы и органов малого таза, а также наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, включая случаи самопроизвольных выкидышей и неразвивающейся беременности. Преждевременные роды в анамнезе и проведение внутриматочных операций также считаются значимыми факторами риска для преждевременных родов при определенных обстоятельствах. Настоящие данные подтверждают, что наличие отягощенного акушерского анамнеза значительно увеличивает вероятность возникновения этих осложнений. Таким образом, выявленные факторы риска подчеркивают важность тщательного мониторинга состояния здоровья пациенток с подобным анамнезом, что позволит своевременно принимать меры для предотвращения преждевременных родов и связанных с ними осложнений. Понимание этих рисков является ключевым для улучшения исхода беременности и здоровья новорожденных.

При анализе полученных результатов исследования было выявлено, что у пациенток с экстремально ранними ПР с ПРПО в 100% случаев встречалось сочетание дисбиотических изменений во влагалище с локальным воспалением (14/14).

Анализ состояния микробиотоза у пациенток с СПР в экстремально раннем сроке выявил нормофлору всего у 8,3% пациенток (1/12), такой же процент женщин с изолированным воспалением — 8,3% (1/12); изолированный дисбиоз был выявлен у 16,6% пациенток (2/12), при этом сочетание дисбиотических изменений с локальным воспалением влагалища отмечено в 66,6% случаев (8/12).

При исследовании микробиотоза влагалища у беременных с УПР, беременность была пролонгирована до доношенного срока, было выявлено, что у данных беременных нормоценоз встречался в 53,3% случаев (8/15), состояние изолированного дисбиоза встречалось у 26,6% беременных (4/15), изолированное воспаление у 13,3% пациенток (2/15), при этом сочетание дисбиотических изменений с локальным воспалением всего у 6,6% (1/15) беременных.

При сравнительном анализе выявлены статистически значимые различия между группами беременных с ПРПО, СПР и УПР. Так, у женщин с реализацией экстремально ранних ПР на фоне проводимой терапии в сравнении с пациентками с УПР, беременность которых была пролонгирована до доношенного срока, статистически значимо чаще встречалось сочетание дисбиоза с локальным воспалением: ПРПО ($p = 2,1 \cdot 10^{-7}$) и СПР ($p =$

0,003). Частота встречаемости изолированного дисбиоза в группах женщин с СПР и УПР не была статистически значимой ($p = 0,6$).

У пациенток с ранними ПР дисбиоз влагалища встречался у 20% беременных с ПРПО (3/15), в 23,1% случаев у женщин с СПР (3/13) и у 40% пациенток с УПР (6/15). Сочетание дисбиоза с локальным воспалением встречалось в 66,6% случаев у женщин с ПРПО (10/15), у 61,5% беременных с СПР (8/13) и у 6,7% пациенток с УПР (1/15). Также при исследовании микробиотоза влагалища в данной группе женщин было выявлено наличие изолированного воспаления у 6,6% женщин с ПРПО (1/15), 15,4% беременных с СПР (2/13) и 6,7% пациенток с УПР (1/15), при этом нормоценоз у данных пациенток определялся в 6,6% случаев у женщин с ПРПО (1/15) и 46,7% — с УПР (7/15). В группе женщин с СПР в сроках 28,0–31,6 недели не было выявлено ни одного случая нормоценоза.

Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия в частоте встречаемости сочетания дисбиоза с локальным воспалением у беременных с ПРПО ($p = 0,002$) и СПР ($p = 0,004$) в сравнении с пациентками с УПР, беременность которых была пролонгирована до доношенного срока. В данной группе частота встречаемости изолированного дисбиоза у женщин с СПР, ПРПО и УПР не была статистически значимой.

Анализ состояния микробиотоза и локального иммунитета влагалища у женщин с ПР выявил, что у беременных с ПРПО сочетание дисбиоза с локальным воспалением влагалища встречалось в 33,3% случаев (5/15), у женщин с СПР в 46,2% случаев (7/13) и у беременных с УПР — в 6,7% (1/15). При этом изолированный дисбиоз встречался у 33,3% женщин как с ПРПО (5/15), так и с УПР (5/15), при этом в группе женщин с СПР не было выявлено случаев изолированного дисбиоза. Также исследование микробиотоза влагалища выявило в данной группе женщин изолированное воспаление у 13,4% женщин с ПРПО (2/15), 38,5% с СПР (5/13) и всего у 6,7% с УПР (1/15), при этом нормоценоз был выявлен у 20% женщин с ПРПО, 15,4% с СПР и у 53,3% с УПР (8/15).

При сравнительном анализе в данной группе также был выявлен статистически значимый процент дисбиотических нарушений в сочетании с локальной воспалительной реакцией: у женщин с ПРПО — 40% ($p = 0,08$), с СПР — 46,2% ($p = 0,02$) в сравнении с женщинами с УПР, где дисбиоз в сочетании с локальным воспалением встречался у 6,7%. Были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости нормоценоза при сравнении женщин с ПРПО ($p = 2,5 \cdot 10^{-4}$) и СПР ($p = 0,02$). Так же, как и в предыдущих группах беременных, не было выявлено достоверно значимых различий в частоте встречаемости изолированного дисбиоза в группах женщин с ПРПО, СПР и УПР. Нормоценоз в группе женщин с УПР встречался достоверно чаще в сравнении с беременными ПРПО ($p = 0,05$) и СПР ($p = 0,05$).

Не менее интересные данные были получены в группе женщин с поздними ПР. У пациенток с ПРПО дисбиоз влагалища встречался у 50% беременных (8/16), и сочетание дисбиоза с локальным воспалением встречалось у остальных 50% (8/16), однако не было выявлено ни одного случая изолированного воспаления и нормоценоза в группе женщин с ПРПО и поздними ПР. Сочетание дисбиоза с локальным вос-

Таблица. Сравнительный анализ состояния микробиоценоза у беременных

Table. Comparative analysis of the state of the microbiocenosis in pregnant women

32,0–37,0 недели / 32.0–37.0 weeks				
Нормоценоз, % Normocenosis, %	34	16	38	61
Дисбиоз, % Dysbiosis, %	21	10	38	18
Воспаление, % Inflammation, %	30	50	24	15
Дисбиоз + воспаление, % dysbiosis + Inflammation, %	15	24	0	6
22,0–32,0 недели / 22.0–32.0 weeks				
Нормоценоз, % Normocenosis, %	3	6	64	68
Дисбиоз, % Dysbiosis, %	12	14	18	12
Воспаление, % Inflammation, %	3	8	12	12
Дисбиоз + воспаление, % Dysbiosis + inflammation, %	81	72	6	8
	ПРПО	СПР	Угроза	Норма

палением встречалось в 14,3% случаев у беременных с СПР (2/14) и у 6,7% — с УПР (1/15).

При исследовании микробиоценоза влагалища в данной группе женщин было выявлено наличие изолированного воспаления у 50% беременных с СПР (7/14) и 13,3% пациенток с УПР (2/15), при этом нормоценоз у данных пациенток определялся в 14,3% случаев у женщин с ПРПО (2/14) и в 60% у беременных с УПР (9/15).

В данной группе также выявлен статистически значимый процент дисбиотических нарушений в сочетании с локальной воспалительной реакцией у женщин с ПРПО — 50% ($p = 0,01$) в сравнении с женщинами с УПР, где дисбиоз в сочетании с локальным воспалением встречался у 6,7%. Были выявлены достоверные различия по частоте встречаемости нормоценоза при сравнении женщин с ПРПО ($p = 2,5 \cdot 10^{-4}$) и СПР ($p = 0,02$). Так же, как и в предыдущих группах беременных, не было выявлено достоверно значимых различий в частоте встречаемости изолированного дисбиоза в группах женщин с ПРПО, СПР и УПР.

Обращало на себя внимание, что в группах женщин с ПР и поздними ПР в сравнении с экстремально ранними и ранними ПР отмечалось уменьшение количества случаев сочетания дисбиотических нарушений с локальной воспалительной реакцией при всех случаях ПР (ПРПО, СПР), но при этом мы видим статистически значимый рост количества случаев с изолированной локальной воспалительной реакцией во влагалище на фоне нормоценоза и изолированного дисбиоза без наличия воспалительной реакции.

Для достоверного сравнения (выявления достоверных значений) было принято решение объединить группы по срокам: 22,0–32,0 и 32,0–37,0 недели.

В результате анализа (см. таблицу) выявлено, что в группе женщин с ПРПО, родоразрешенных в сроках 32,0–37,0 недели, нормоценоз встречался у 34% женщин, что было статистически значимо в сравнении с группой женщин, родоразрешенных в сроках 22,0–32,0 недели, где нормоценоз встречался всего лишь у 3% женщин ($p = 1,6^{-5}$). При этом сочетание дисбиоза с воспалением в группе женщин, родоразрешенных в сроках 22,0–32,0 недели, встречалось у 81% женщин и было статистически значимо выше в сравнении с женщинами, родоразрешенными в сроках 32,0–37,0 недели, где такое сочетание встречалось в 15% случаев ($p = 1,4^{-13}$). Также обращало на себя внимание статистически значимая частота встречаемости случаев с изолированным воспалением, которая у беременных с ПРПО в сроках 22,0–32,0 недели составила 3% в сравнении с беременными, родоразрешенными в сроках 32,0–37,0 недели, у которых частота составила 30% ($p = 0,0001$).

Выводы

Таким образом, на основании проведенных нами исследований были сделаны следующие выводы.

1. Изолированный дисбиоз влагалища при отсутствии признаков локального воспаления не является диагностическим критерием реализации ПР. Корреляционный анализ не выявил статистически значимых различий в частоте встречаемости изолированного дисбиоза у женщин, госпитализированных с УПР, реализовавших ПР и пролонгированных до доношенного срока беременности.

2. Диагностическим критерием реализации ПР является сочетание дисбиотических нарушений с локальным воспалением во влагалище у беременных. У всех женщин, госпитализированных с УПР и реализовавших ПР, статистически значимо чаще встречалось сочетание дисбиоза влагалища с локальным воспалением в сравнении с пациентками, госпитализированными с УПР, беременность которых была пролонгирована до доношенного срока.

3. При всех случаях ПР (ПРПО, СПР) у женщин с ПР и поздними ПР случаи сочетания дисбиотических нарушений с локальной воспалительной реакцией достоверно значимо ниже в сравнении с экстремально ранними и ранними ПР.

4. Комплексное определение состояния микробиоценоза и локального иммунитета влагалища на ранних сроках гестации является высокоинформативным диагностическим фактором реализации ПР. У женщин, госпитализированных с УПР и реализацией экстремально ранних и ранних ПР на фоне проводимой терапии, в сравнении с пациентками, беременность которых была пролонгирована до доношенного срока, сочетание дисбиоза с локальным воспалением встречалось статистически значимо чаще.

5. Нормальный микробиоценоз при отсутствии локального воспаления служит положительным прогностическим показателем. Среди пациенток, госпитализированных с угрозой преждевременных родов на различных сроках беременности, у 50–62,5% тех, чья беременность была успешно продлена до доношенного срока, не обнаружено ни нарушений микробиоценоза, ни признаков локального воспаления.

Литература/References

1. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол лечения). МЗ РФ. М., 2020: 54. [Preterm birth. Clinical recommendations (treatment protocol). Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020: 54. (In Russ.)].
2. Dauengauer-Kirlienié S., Domarkienė I., Pilypienė I. et al. Causes of preterm birth: Genetic factors in preterm birth and preterm infant phenotypes. *J Obstet and Gynaecol Research*. 2023; 3 (49): 781–793.
3. da Fonseca E.B., Damião R., Moreira D.A. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020; 69: 40–49.
4. Schoenmakers S., Aagaard K., Borenstein-Levin L. et al. Preterm birth and placental pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 3 (14): 1168185.
5. Couture C., Brien M.E., Boufaied I. et al. Proinflammatory changes in the maternal circulation, maternal-fetal interface, and placental transcriptome in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2023; 3 (228): 332.e1–332.e17.
6. Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А. и соавт. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. *Акушерство и гинекология*. 2020; 2: 82–7. [Belousova V.S., Strizhakov A.N., Svitich O.A. et al. Premature birth: causes, pathogenesis, tactics. *Obstetrics and gynecology*. 2020; 2: 82–7. (in Russ.)].
7. Paquette A.G., MacDonald J., Bammler T. et al. Placental transcriptomic signatures of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2023; 1 (228): 73. e1–73. e18.
8. Donald J.D., Christopher S.E. The Vexing Problem of Preterm Birth Prevention. *JAMA*. 2023; 4 (330): 323–325.
9. Moosa Y., Kwon D., de Oliveira T. et al. Determinants of Vaginal Microbiota Composition. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 2 (10): 467.
10. Lamont R.F. Spontaneous preterm labour that leads to preterm birth: An update and personal reflection. *Placenta*. 2019; 79: 21–29.
11. Kindschuh W.F., Baldini F., Liu M.C. et al. Preterm birth is associated with xenobiotics and predicted by the vaginal metabolome. *Nat Microbiol*. 2023; 2 (8): 246–259.
12. Rowlands S., Danielewski J.A., Tabrizi S.N. et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in midtrimester pregnancies using molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 1 (217): 71. e1–71. e5.
13. Nkhalamba L., Hampton T., Mulwafu W. Defining the Neurologic Consequences of Preterm Birth. *New Engl J Med*. 2023; 19 (389): 1826–1827.

(Полный список литературы вы можете запросить в редакции.)

Вклад авторов. М.К. Меджидова, В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан, А.Е. Донников, Ю.И. Тарасенко, О.И. Михайлова: концепция и разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций, обработка и анализ материала по теме, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование статьи.

Одобрение этического комитета. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Согласие пациентов на публикацию. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Обмен исследовательскими данными. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Authors contributions. M.K. Medzhidova, V.L. Tyutyunnik, N.E. Kan, A.E. Donnikov, Yu.I. Tarasenko, O.I. Mikhailova: conception and development of study design, obtaining data for analysis, review of publications, processing and analysis of material on the topic, writing the text of the manuscript, editing the article.

Ethics committee approval. The study was approved by the ethics committee of the National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Academician named after V.I. Kulakov Ministry of Health of Russia.

Basic patient privacy consent. Patients signed informed consent regarding publishing their data.

Conflict of interest. The authors declare no possible conflicts of interest.

Research data sharing. Derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 15.08.2024.

Принята к публикации: 23.08.2024.

Accepted for publication: 15.08.2024.

Article received: 23.08.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Меджидова Маржанат Капуровна, к.м.н., докторант*. Researcher ID: GRR-7195-2022, SPIN-код: 5942-2320, Authors ID: 116298611:49, Scopus Author ID: 57191960453. ORCID: 0000-0001-6938-4207.

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник 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.

Кан Наталья Енкыновна, 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.

Донников Андрей Евгеньевич, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов*. ORCID: 0000-0003-3504-2406.

Тарасенко Юлия Игоревна, младший научный сотрудник отдела инновационного развития Департамента регионального сотрудничества и интеграции, врач — акушер-гинеколог акушерского отделения*. ORCID: 0009-0005-1945-2108.

Михайлова Ольга Игоревна, к.м.н., научный сотрудник 2-го акушерского физиологического отделения*. ORCID: 0000-0001-7569-8704.

* 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

Medzhidova Marzhanat Kapurovna, PhD, doctoral student*. Researcher ID: GRR-7195-2022, SPIN-код: 5942-2320, Authors ID: 116298611:49, Scopus Author ID: 57191960453. ORCID: 0000-0001-6938-4207.

Tyutyunnik Victor Leonidovich, MD, PhD, professor, Leading Researcher of the Center for Scientific and Clinical Research*. Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500. ORCID: 0000-0002-5830-5099.

Kan Natalia Enkynovna, MD, PhD, professor, Deputy Director of Science*. Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600. ORCID: 0000-0001-5087-5946.

Donnikov Andrey Evgenievich, PhD, Head of the laboratory of molecular genetic methods*. ORCID: 0000-0003-3504-2406.

Tarasenko Yuliya Igorevna, Research associate of the Innovation Development Department of the Department of Regional Cooperation and Integration, obstetrician-gynecologist obstetric department*. ORCID: 0009-0005-1945-2108.

Mikhailova Olga Igorevna, PhD, Researcher 2 Obstetric Physiological Department*. ORCID: 0000-0001-7569-8704.

* 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 618.63

Опыт работы консультантов по поддержке грудного вскармливания в мире, перспективы для Российской Федерации

О.Б. Ладодо¹, к.м.н., А.А. Олина², д.м.н., профессор, В.В. Зубков¹, д.м.н., профессор, С.Г. Макарова³, д.м.н., Д.А. Чуткова⁴, Д.А. Борис¹, к.м.н., Т.В. Гуторова¹

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

² Институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург, Россия

³ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Хорошо известно, что грудное молоко обладает многочисленными преимуществами для здоровья матери и ребенка. Рекомендуется исключительно грудное вскармливание ребенка до 6-месячного возраста с продолжением грудного вскармливания до 1–2 лет. К сожалению, эти рекомендации выполняются менее чем в половине случаев в странах с высоким уровнем дохода. Консультанты по грудному вскармливанию специализируются на поддержке матерей при естественном вскармливании и представляют собой многообещающий ресурс для улучшения показателей грудного вскармливания. Для того чтобы работа консультантов по грудному вскармливанию стала широко применяться в рамках политики общественного здравоохранения, необходимо понимание их влияния на показатели грудного вскармливания как важного фактора для здоровья.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, КОНСУЛЬТАНТЫ ПО ПОДДЕРЖКЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ЛАКТАЦИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Ладодо О.Б., Олина А.А., Зубков В.В. и соавт. Опыт работы консультантов по поддержке грудного вскармливания в мире, перспективы для Российской Федерации. Медицинский оппонент. 2024; 2 (26): 53–58. [Ladodo O.B., Olina A.A., Zubkov V.V. et al. Work experience of consultants in supporting breastfeeding in the world, prospects for the Russian Federation. Meditsinskiy opponenent = Medical Opponent. 2024; 2 (26): 53–58. (In Russ.)].

UDC 618.63

Work Experience of Consultants in Supporting Breastfeeding in the World, Prospects for the Russian Federation

О.В. Ladodo¹, А.А. Olina², V.V. Zubkov¹, S.G. Makarova³, D.A. Chutkova⁴, D.A. Boris¹, T.V. Gutorova¹

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

² Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia

³ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

⁴ Russian research Institute of Health, Moscow, Russia

SUMMARY. It is well established that breast milk offers numerous health benefits for mother and child. Mothers are recommended to exclusively breastfeed their child until 6 months of age, with continued breastfeeding up to 1–2 years of age or beyond. Yet, these recommendations are met less than half of the time in high-income countries. Lactation consultants specialize in supporting mothers with breastfeeding and are a promising approach to improving breastfeeding rates. For lactation consultant interventions to be implemented widely as part of public health policy, a better understanding of their effect on breastfeeding rates and important health outcomes is needed.

KEYWORDS: BREASTFEEDING, LACTATION, LACTATION CONSULTANT

Если вы знаете кого-то, кто может точно предсказать, во сколько проголодается ваш ребенок, не тратьте время на второстепенные вопросы, а лучше выясните у него, какой номер выпадет в лотерее.

Карлос Гонсалес

Введение

Грудное молоко широко признано оптимальным источником питания для младенцев. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и другие организации рекомендуют исключительно грудное вскармливание до 6-месячного возраста с его продолжением до 1–2 лет и старше

[6, 7, 12, 22, 27]. Доказано, что грудное вскармливание имеет многочисленные преимущества для здоровья матери и ребенка. У матерей может снизиться риск рака молочной железы, яичников и развития диабета, увеличиться интервал между родами из-за лактационной аменореи [23], а у детей грудное вскармливание снижает риск ожирения, инфекций и улучшает развитие нервной системы [28].

Экономическая выгода грудного вскармливания значительна. Например, улучшение развития благодаря грудному вскармливанию до 6-месячного возраста оценивается как прирост в 0,53% (231,4 млрд долларов США) валового национального дохода стран с высоким уровнем дохода [21]. Однако согласно данным ВОЗ во всем мире только 44% младенцев в возрасте до 6 месяцев получают исключительно груд-

ное молоко [29]. Более того, за последние десятилетия распространенность грудного вскармливания увеличилась очень незначительно, а вот продажи детских молочных смесей примерно за этот же период выросли более чем вдвое [29].

Многие матери с самого начала испытывают трудности с грудным вскармливанием, а практика оказания медицинской помощи во многих учреждениях препятствует процессу надлежащего кормления детей грудного и раннего возраста. Тем не менее даже матери, которые успешно начинают грудное вскармливание, часто прекращают его и переходят на искусственное вскармливание. Неэффективное вскармливание может привести к недоеданию, которое становится все более серьезной проблемой во многих странах. Более трети детей в возрасте до 5 лет недоедают — будь то задержка роста, истощение или дефицит витаминов А, железа или других питательных микроэлементов [30]. В то же время неправильное питание, вероятно, способствует увеличению случаев избыточной массы тела (ожирения) в детстве. Консультирование по кормлению детей грудного и раннего возраста направлено на решение проблем, ведущих к недостаточному питанию, а также тех, которые предрасполагают к накоплению избыточного веса.

В то время как недостаточная выработка молока постоянно упоминается как частая причина, которую женщины связывают с прекращением грудного вскармливания, по оценкам, только 5% женщин на самом деле испытывают физиологическую недостаточность выработки молока [16].

Недавний систематический обзор 27 наблюдательных и качественных исследований показал, что отсроченное начало грудного вскармливания, отсутствие знаний об исключительно грудном вскармливании и докорме смесями и отсутствие консультирования по вопросам грудного вскармливания — основные факторы, способствующие восприятию недостаточного количества молока [10].

Все медицинские работники, ухаживающие за женщинами и детьми в послеродовой период и после него, должны играть ключевую роль в установлении и поддержании грудного вскармливания. Однако многие медицинские работники не могут эффективно исполнять такую роль, потому что этому не обучены, поскольку в учебных планах врачей, медсестер, акушеров и других специалистов консультирование и поддержке навыков грудного вскармливания и вскармливания младенцев уделяется мало времени. Следовательно, существует необходимость в обучении всех тех, кто занимается консультированием по грудному вскармливанию навыкам, необходимым для поддержки и защиты грудного вскармливания.

Грудное вскармливание — это не только забота одной женщины, а работа команды: необходимы квалифицированные специалисты, поддержка членов семьи, поставщиков медицинских услуг, работодателей, политиков и других лиц. Необходимы масштабные действия для его поощрения [19].

ВОЗ: шесть ключевых рекомендаций

Руководство ВОЗ «Консультирование женщин по улучшению практики грудного вскармливания» было разработано международной группой экспертов на основе систематических обзоров литературы в 2018 г. [25]. Руководство основано на предыдущих

рекомендациях «Глобальной стратегии вскармливания детей грудного и раннего возраста» [24] и усиливает рекомендации по консультированию по вопросам грудного вскармливания. В нем представлены шесть научно обоснованных рекомендаций.

1. *Консультации по грудному вскармливанию должны быть предоставлены всем беременным женщинам и матерям с младенцами и маленькими детьми и их семьям.* Необходимо приложить все усилия для обеспечения наличия и доступности консультационных услуг.

2. *Консультации по грудному вскармливанию следует проводить как в антенатальном, так и в постнатальном периоде до 24 месяцев или дольше.* Идеальное время для шести рекомендуемых консультаций по грудному вскармливанию:

- до рождения (антенатальный период);
- во время и сразу после рождения (перинатальный период до первых 2–3 дней после рождения);
- через 1–2 недели после рождения (в неонатальный период);
- в первые 3–4 месяца (ранний младенческий возраст);
- в 6 месяцев (начало прикорма);
- после 6 месяцев (поздний младенческий и ранний детский возраст);
- дополнительные контакты по мере необходимости.

Эти временные точки выделяются и рекомендуются, так как совпадают с важными этапами развития и физиологическими изменениями, но не являются предписывающими.

3. *Консультации по грудному вскармливанию следует проводить от шести раз и более по мере необходимости.* Всем матерям рекомендуется как минимум шесть консультаций по грудному вскармливанию, чтобы обеспечить базовый уровень поддержки, начиная с антенатального периода до введения прикорма и далее. Консультирование должно включать постоянные запланированные контакты, чтобы женщины могли прогнозировать, когда консультация будет доступна [15]. Консультирование по грудному вскармливанию, проводимое не менее 4 раз в течение двух лет после рождения, более эффективно, чем консультирование, проводимое только в дородовой период или менее 4 раз [14].

4. *Консультации по грудному вскармливанию следует проводить в форме личных бесед.* Консультирование лицом к лицу является универсальной рекомендацией и предпочтительным способом контакта для консультирования по вопросам грудного вскармливания. Однако при определенных обстоятельствах очная консультация может быть невозможна. В этих случаях консультации по грудному вскармливанию могут быть предоставлены по телефону или другими дистанционными способами. Следует приложить усилия для организации или возобновления очного консультирования как можно скорее.

В целом индивидуальное очное консультирование может быть дополнено, но не заменено дистанционным. Каждый способ консультирования имеет свои преимущества и недостатки. Технологии дистанционного консультирования, такие как консультирование по телефону, могут быть полезны в условиях, когда возможности или доступ к очному консультированию ограничены или отсутствуют.

5. *Консультации по грудному вскармливанию должны предоставляться как непрерывная помощь*

должным образом подготовленными медицинскими работниками и консультантами по грудному вскармливанию. Медицинские работники — практикующие врачи, фельдшеры, медсестры, фармацевты, акушерки, диетологи и консультанты по грудному вскармливанию, контактирующие с матерями и их детьми, должны обладать базовыми навыками консультирования по вопросам грудного вскармливания.

Консультанты по грудному вскармливанию являются смежными медицинскими работниками или парапрофессионалами. У них может быть образовательный или практический опыт по специальности здравоохранения.

Роль консультанта по грудному вскармливанию отличается от роли клинициста и требует четкого и специализированного набора навыков, знаний и отношений.

Хотя некоторые врачи, медсестры, акушерки и другие смежные медицинские работники могут получить значительные знания или опыт, относящиеся к грудному вскармливанию, во время обучения, они обычно не обладают знаниями в области лактации и коммуникативными навыками, необходимыми для консультирования по грудному вскармливанию. Для этого медицинские работники нуждаются в дальнейшем обучении для развития соответствующих компетенций. Некоторые медицинские работники могут получить квалификацию непрерывного образования в области консультирования по грудному вскармливанию или сертификат консультанта по грудному вскармливанию. По международным рекомендациям парапрофессионалы могут стать консультантами по грудному вскармливанию без формальной медицинской квалификации.

б. Консультирование по грудному вскармливанию должно предвидеть и решать важные проблемы грудного вскармливания в дополнение к формированию навыков, компетентности и уверенности в себе у матерей. Консультирование по грудному вскармливанию должно не только формировать у матерей навыки, знания и уверенность в себе, но и предвидеть потенциальные проблемы. Упреждающее консультирование помогает снизить потенциальные риски, проблемы или осложнения, учитывая как общие проблемы, так и те, которые уникальны для обстоятельств конкретной пары грудного вскармливания. Это включает подготовку матерей к различным этапам роста и развития младенцев, которые могут создавать особые проблемы, особенно для матерей, впервые родивших ребенка. Примеры упреждающих консультаций включают подготовку к вскармливанию в неонатальный период и во время активного роста, своевременное введение прикорма и планирование возвращения на работу или учебу.

Консультанты по поддержке грудного вскармливания в мире

Многообещающим подходом к улучшению показателей грудного вскармливания в странах с высоким уровнем дохода является введение должности консультанта по грудному вскармливанию. Консультанты по грудному вскармливанию — это эксперты по поддержке грудного вскармливания. В их качестве могут быть обучены как медицинские работники, так и не медики (организаторы здравоохранения

и т.д.). Общественные организации и больницы могут нанимать консультантов как для стационарных, так и для амбулаторных учреждений.

В систематическом обзоре 2019 г. в рамках предварительных, рандомизированных и нерандомизированных исследований изучалось влияние поддержки, оказываемой консультантами по грудному вскармливанию, на показатели грудного вскармливания. Результаты говорят о том, что их работа благотворно влияет на продолжительность грудного вскармливания ребенка [5].

Эта новая профессия возникла в 1970–80-х годах в ответ на потребность матерей в специализированной помощи по вопросам грудного вскармливания. В этот же период росло количество опубликованной информации о преимуществах грудного вскармливания и организации поддержки матерей.

Факторы потребительского спроса, научные данные и практические клинические навыки объединились, чтобы создать идеальный климат для новой профессии и для стандартов, которые демонстрируют знания и навыки практикующего врача в области консультирования по грудному вскармливанию.

Международным знаком качества в сфере грудного вскармливания является Международный совет экспертов-консультантов по грудному вскармливанию (International Board of Lactation Consultant Examiners, IBLCE) — международный аттестационный орган, чья миссия состоит в том, чтобы служить глобальным общественным интересам, продвигая профессиональную практику в области консультирования и поддержки грудного вскармливания посредством аттестации.

IBLCE был основан в марте 1985 г. с использованием кредита в размере 40 000 долларов США в качестве начального финансирования от La Leche League International — международной общественной частной организации по поддержке кормящих женщин и популяризации грудного вскармливания. Основание IBLCE было ответом на потребность в стандартах в развивающейся профессии консультанта по грудному вскармливанию.

В 1985 г. IBLCE была учреждена программа сертификации консультантов по поддержке грудного вскармливания International Board Certified Lactation Consultant (IBCLC). Звание IBCLC — это наивысший стандарт знаний в области лактации и грудного вскармливания. Чтобы получить сертификат IBCLC, нужно сдать экзамен в виде теста на 150 вопросов по лактации, анатомии, физиологии, социологии, диетологии, детского развития и психологии. Для допуска к экзамену нужно также подтвердить 1 000 ч практики и не менее 90 ч обучения в области грудного вскармливания.

По состоянию на 2022 г. в 131 стране мира насчитывалось около 36 000 сертифицированных по этой программе консультантов [11].

Консультанты по грудному вскармливанию, сертифицированные IBLCE, оказывают помощь в различных условиях, давая соответствующие направления к другим специалистам в области здравоохранения и общественным службам поддержки. Работая вместе с семьями, политиками и обществом, IBCLC предоставляют квалифицированную помощь по грудному вскармливанию и лактации, продвигают изменения, которые поддерживают грудное вскармливание и помогают снизить риски отказа от него.

США

Подавляющее большинство матерей в США начинают грудное вскармливание, но лишь четверть продолжает кормить исключительно грудью в течение 6 месяцев. Было создано множество инициатив для увеличения их числа и показателей успешности грудного вскармливания с небольшими изменениями в цифрах за последние 5 лет.

Согласно данным CDC, в 2020 г. 83,8% женщин в США начинали кормить грудью, при этом 59% детей получали грудное молоко до 28 дней, к трем месяцам исключительно на грудном вскармливании находилось 47,5% детей, к году — 36,2%, а к 18 месяцам — 15% [4].

Консультантами по грудному вскармливанию в США часто являются медсестры, акушерки и нутрициологи, получившие дополнительную сертификацию. В начале 2023 г. в США насчитывалось 19 218 сертифицированных IBCLC консультантов по поддержке грудного вскармливания [11].

Австралия

Большинство австралийских женщин (96%) начинают грудное вскармливание [1] сразу после родов, однако показатели исключительно грудного вскармливания резко снижаются в последующие месяцы, и только 39% младенцев находятся на исключительно грудном вскармливании в возрасте трех месяцев, а к 6 месяцам этот показатель снижается до 35,4% [26].

Австралийское национальное исследование грудного вскармливания (N = 28 759) и другие крупные обсервационные исследования (диапазон: N = 889–17 564) аналогичным образом обнаружили, что раннее прекращение грудного вскармливания (до 6-месячного возраста) связано с рядом материнских характеристик, включая более молодой возраст (до 25 лет), низкий социально-экономический статус, низкий уровень образования, ежедневное курение сигарет, кесарево сечение или вагинальные роды с помощью ассистента, насилие со стороны интимного партнера и отсутствие социальных отношений и партнерской поддержки [3]. Также большую роль в раннем прекращении кормления грудью играет отсутствие обучения и консультативной поддержки в вопросах грудного вскармливания.

Консультанты по грудному вскармливанию Австралии и Новой Зеландии (The Lactation Consultants of Australia and New Zealand, LANCZ) — это профессиональная организация сертифицированных консультантов по грудному вскармливанию (IBCLC), медицинских работников и представителей общественности, интересующихся вопросами лактации и грудного вскармливания в Австралии и Новой Зеландии.

LANCZ служит ключевым национальным консультативным органом для поставщиков медицинских услуг и государственных органов по вопросам, которые касаются грудного вскармливания и лактации человека, предоставляет информацию о том, как связаться с консультантом по грудному вскармливанию, стать им и продлить сертификацию, а также проводит мероприятия для медицинских работников и представителей общественности, интересующихся вопросами лактации и грудного вскармливания.

На начало 2023 г. в Австралии работало 2 125 сертифицированных IBCLC консультантов по поддержке грудного вскармливания [11].

Кувейт

Диапазон квалифицированных консультационных услуг, предоставляемых матерям и младенцам в Кувейте — от беременности до первых лет жизни ребенка, — обеспечивает важнейшую основу для начала и поддержания грудного вскармливания. Инициативы в наращивание потенциала медицинского персонала сыграли решающую роль в обеспечении женщин квалифицированной поддержкой, в которой они нуждаются.

Во всех женских консультациях Кувейта для повышения осведомленности и обучения беременных женщин работает программа дородового консультирования по вопросам грудного вскармливания. Персонал использует инструмент — Учебный лист по грудному вскармливанию — для обучения беременных матерей во время их обычных посещений клиники. Кроме того, сотрудники клиник проходят занятия по увеличению знаний и опыта в области консультирования по вопросам грудного вскармливания и практики, ориентированной на матерей, для улучшения реализации программы.

Послеродовые консультационные услуги в медицинских учреждениях обязательно включают в себя отделения поддержки грудного вскармливания. В Кувейте на 2023 г. насчитывалось 24 консультанта по грудному вскармливанию, сертифицированных IBCLC [8].

За последние два десятилетия показатели грудного вскармливания среди кувейтских матерей увеличились. Доля детей, когда-либо находившихся на грудном вскармливании, увеличилась с 76,6% в 1996 г. до 94% в 2019 г. Точно так же показатель начала грудного вскармливания в течение одного часа после рождения увеличился с 10% в 2013 г. до почти 50% в 2019 г. Однако показатели исключительно грудного вскармливания остаются низкими и составляют 7,83% согласно отчету за 2019 г. [13].

Интеграция квалифицированного консультирования по изменению поведения и поддержке матерей во время беременности и в течение первых двух лет жизни ребенка стала ключом к улучшению практики грудного вскармливания и увеличению его показателей в Кувейте.

Пакистан

В то время как медицинские работники на Западе настойчиво поощряют грудное вскармливание, социальные нормы в Пакистане и других странах Южной Азии отдают предпочтение искусственному вскармливанию, продукту десятилетий маркетинга производителей детских молочных смесей. Хотя некоторые из этих компаний изменили свою практику под давлением общественности, многие пакистанцы по-прежнему считают грудное вскармливание недостаточным питанием для растущего ребенка. Это мнение поддерживается медицинскими учреждениями, которые часто рекомендуют сразу начинать кормить младенца молочной смесью.

Добившись успеха на Западе, продвигая искусственное вскармливание как ключ к освобождению женщин, производители детских молочных смесей начали искать новые рынки сбыта в странах Глобального Юга. В 1975 г. 95% младенцев в Пакистане находились на грудном вскармливании в возрасте 12 месяцев. К 1986 г. кампании западных производителей детских молочных смесей помогли снизить этот процент до 86. Сегодня только 38% пакистанских мате-

рей практикуют исключительно грудное вскармливание в течение всего лишь 6 месяцев, несмотря на высокие показатели задержки роста — состояния, характеризующегося низким ростом по сравнению с возрастом ребенка, плохим умственным развитием и другими задержками в развитии.

Более того, во всем Пакистане в 2021 г. был только один сертифицированный IBCLC практикующий консультант по грудному вскармливанию (Зохра Курджи — педиатрическая медсестра в Больнице Университета Ага Хана в г. Карачи) [9]. К 2023 г. количество консультантов по грудному вскармливанию, получивших сертификат IBCLC, достигло восьми человек [8].

Консультирование по поддержке грудного вскармливания в Российской Федерации

В настоящее время оказание помощи по вопросам поддержки грудного вскармливания в Российской Федерации регламентировано несколькими нормативными документами, такими как приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “неонатология”», приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”».

При этом данный вид помощи не отражен в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 апреля 2012 г. № 266н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи». Единственным подразделением, в котором рекомендуется выделение медицинской сестры для поддержки грудного вскармливания, является отделение новорожденных (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 921н

«Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “неонатология”»).

Также существует расхождение между функциями, обозначенными в порядках оказания медицинской помощи, и трудовыми функциями, которые регламентированы в профессиональных стандартах.

Например, функции по поддержке грудного вскармливания отсутствуют в профессиональном стандарте врача — акушера-гинеколога, фельдшера, медицинской сестры (брата), а в профессиональном стандарте акушерки обозначены только правила первого прикладывания новорожденного к груди. В профессиональном стандарте врача-неонатолога в трудовые действия, необходимые умения и знания входит организация и проведение мероприятий по поддержке грудного вскармливания. При этом в трудовые функции, необходимые умения врача-педиатра входит только разъяснительная работа о пользе грудного вскармливания, формирование приверженности к грудному вскармливанию.

В Российской Федерации насчитывается пять сертифицированных IBCLC консультантов по поддержке грудного вскармливания [8].

Выводы

В Российской Федерации необходимо рассмотреть возможность корректировки нормативных документов в части организации помощи по поддержке грудного вскармливания. Возможно введение должности специалиста (консультанта) по поддержке грудного вскармливания в номенклатуру должностей медицинских работников.

Данная насущная необходимость обусловлена большим числом консультантов, которые выполняют эту работу на платной основе и зачастую не являются сотрудниками медицинских организаций, а ведут деятельность как самозанятые.

Таким образом, отсутствуют единые требования к обучению и контролю теоретических и практических навыков данных специалистов, а также возможность контроля качества предоставляемых ими услуг.

Литература/References

1. Australian Bureau of Statistics. Breastfeeding. URL: <https://www.abs.gov.au/statistics/health/healthconditions-and-risks/breastfeeding/latest-release#data-downloads> (accessed 1 June 2024).
2. Australian Bureau of Statistics. Health service usage and health related actions, Australia — Breastfeeding 2021. URL: <https://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/Lookup/by%20Subject/4364.0.55.002~2014~15~Mainpercentage20Features~Breastfeeding~10000> (accessed 1 June 2024).
3. Australian Institute of Health and Welfare. 2010 Australian national infant feeding survey: indicator results. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 2012.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Key Breastfeeding Indicators. URL: <https://www.cdc.gov/breastfeeding/data/facts.html> (accessed 1 June 2024).
5. Chetwynd E.M., Wasser H.M., Poole C. Breastfeeding support interventions by international board certified lactation consultants: a systemic review and meta-analysis. *J Hum Lact.* 2019; 3 (35): 424–40. DOI: 10.1177/0890334419851482
6. Critch J.N. Canadian Paediatric Society, Nutrition and Gastroenterology Committee. Nutrition for healthy term infants, birth to six months: an overview. *Paediatr Child Health.* 2013; 4 (18): 206–207. DOI: 10.1093/pch/18.4.206
7. Current Statistics on Worldwide IBCLCs, 2023. URL: <https://iblce.org/about-iblce/current-statistics-on-worldwide-ibclcs/> (accessed 1 June 2024).
8. Hina Husain. The Full story: The Loneliest Lactation Consultant in the World. *Foreign Policy*, 2021.
9. Huang Y., Liu Y., Yu X.Y. et al. The rates and factors of perceived insufficient milk supply: A systematic review. *Matern Child Nutr.* 2022; 1 (18): e13255.
10. International Board of Lactation Consultant Examiners. URL: <https://iblce.org> (accessed 1 June 2024).
11. Kramer M., Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD003517. DOI: 10.1002/14651858
12. Kuwait Ministry of Health, Kuwait Nutrition Surveillance System 2019 Report, 2019.
13. McFadden A. et al. Counselling interventions to enable women to initiate and continue breastfeeding: a systematic review and meta-analysis. *International Breastfeeding Journal.* 2019; 14: 42.
14. McFadden A. et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies', Co- Implementation Guidance on Counselling Women to Improve Breastfeeding Practices 60 chrane Database Systematic Reviews. 2017; 2.
15. McFadden A., Gavine A., Renfrew M.J. et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2 (2): CD001141. DOI: 10.1002/14651858
16. Meedya S., Fahy K., Kable A. Factors that positively influence breastfeeding duration to 6 months: a literature review. *Women Birth.* 2010; 4 (23): 135–45.

17. Moss K.M., Dobson A.J., Tooth L. et al. Which Australian women do not exclusively breastfeed to 6 months, and why? *J Hum Lact.* 2021; 2 (37): 390–402.
18. National Health and Medical Research Council. Literature review: infant feeding guidelines. Canberra: National Health and Medical Research Council, 2012.
19. O'Connor D.L. Breastfeeding: when will enough evidence be enough? *Am J Clin Nutr.* 2021; 5 (114): 1577–8. DOI: 10.1093/ajcn/nqab252
20. Patel S. The effectiveness of lactation consultants and lactation counselors on breastfeeding outcomes. *J Hum Lact.* 2016; 3 (32): 530–41. DOI: 10.1177/0890334415618668
21. Rollins N.C., Bhandari N., Hajeebhoy N. et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet.* 2016; 387: 491–504.
22. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012; 3 (129): e827–41. DOI: 10.1542/peds.2011-3552
23. Victora C.G., Bahl R., Barros A.J.D. et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016; 387: 475–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7
24. World Health Organization, United Nations Children's Fund. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. WHO, Geneva, 2003.
25. World Health Organization. Guideline: counselling of women to improve breastfeeding practices. WHO, Geneva, 2018.
26. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: part 1: definitions: conclusions of a consensus meeting held 6–8 November 2007. Washington DC, USA: World Health Organization, 2008. Report No.: 924159666X.
27. World Health Organization. Infant and young child feeding. Published June 9, 2021. Accessed 9 Feb 2022. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding> (accessed 1 June 2024).
28. Yan J., Liu L., Zhu Y. et al. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014; 14 (1267). DOI: 10.1186/1471-2458-14-1267
29. Examining the impact of formula milk marketing on infant feeding decisions and practices. Multi-country study commissioned by UNICEF and WHO, 2022.
30. Ahmed T. et al. Global Burden of Maternal and Child Undernutrition and Micronutrient Deficiencies. *Annals of Nutrition & Metabolism.* 2012; 61: 8–17.

Вклад авторов. О.Б. Ладодо, А.А. Олина, В.В. Зубков, С.Г. Макарова, Д.А. Чуткова, Д.А. Борис, Т.В. Гуторова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи. **Authors contributions.** O.B. Ladodo, A.A. Olina, V.V. Zubkov, S.G. Makarova, D.A. Chutkova, D.A. Boris, T.V. Gutorova: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 30.08.2024.

Принята к публикации: 05.09.2024.

Accepted for publication: 30.08.2024.

Article received: 05.09.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ладодо Ольга Борисовна, к.м.н., руководитель Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания*. ORCID: 0000-0002-4720-7231.

Олина Анна Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по развитию ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. Телефон: +7 (812) 328-23-61.

E-mail: iagmail@ott.ru. Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. Телефон: +7 (342) 217-21-20. E-mail: psmu@psma.ru. ORCID: 0000-0001-9101-7569.

Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии департамента профессионального образования*. ORCID: 0000-0002-9697-9596.

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе, начальник центра профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 967-14-20. ORCID: 0000-0002-3056-403X.

Чуткова Дарья Алексеевна, главный специалист ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11. Телефон: +7 (495) 618-31-83. E-mail: mail@mednet.ru. ORCID: 0000-0002-0356-1220.

Борис Даяна Амоновна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации,

научный сотрудник отделения молекулярных методов диагностики и персонализированной медицины*. ORCID: 0000-0002-0387-4040.

Гуторова Татьяна Владимировна, заведующий отделением, врач — детский эндокринолог отделения поддержки грудного вскармливания и исследования грудного молока отдела нутритивных технологий Института неонатологии и педиатрии*. ORCID 0000-0003-0494-6402.

*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

Ladodo Olga Borisovna, PhD, Head of the National Coordinating Center for Breastfeeding Support of the*. ORCID: 0000-0002-4720-7231.

Olina Anna Alexandrovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Development of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after Ott." Address: 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. Phone: +7 (812) 328-23-61. E-mail: iagmail@ott.ru. Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Academician Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: 614000, Russia, Perm, Petropavlovskaya str. 26. Phone: +7 (342) 217-21-20.

E-mail: psmu@psma.ru. ORCID: 0000-0001-9101-7569.

Zubkov Viktor Vasilevich, Dr. Med. Sci., Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics*. ORCID: 0000-0002-9697-9596.

Chutkova Daria Alexeevna, Chief Specialist Russian research Institute of Health. Address: Moscow, 11 Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia. Phone: +7 (495) 618-31-83.

E-mail: mail@mednet.ru. ORCID 0000-0002-0356-1220.

Makarova Svetlana Gennadijevna, Dr. Med. Sci., deputy director for scientific work, head of the Center for Preventive Pediatrics of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Children's Health» the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119991, Moscow, Lomonosovsky Ave., 2, p. 1. Phone: +7 (495) 967-14-20. ORCID: 0000-0002-3056-403X.

Boris Daiana 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.

Gutorova Tatyana Vladimirovna, Head of the Department, Pediatric Endocrinologist of the Department of Breastfeeding Support and Breast Milk Research of the Institute of Neonatology and Pediatrics*. ORCID: 0000-0003-0494-6402.

*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 616.61-002.27-053

Предикторы прогрессирования хронической болезни почек у детей с САКУТ

Т.С. Курсова^{1, 2}, С.Л. Морозов^{1, 2}, К.М.Н., В.Н.С., О.Р. Пирузиева¹, С.В. Байко³, д.м.н., профессор

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

³ Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Белоруссия

РЕЗЮМЕ. Врожденные аномалии почек и мочевых путей являются одной из наиболее частых причин развития хронической болезни почек, и пациенты с этими аномалиями лидируют в этиологической структуре терминальной почечной недостаточности. Этиология САКУТ до конца не изучена, но известно, что такие внешние факторы, как стресс, недостаточное питание, инфекции, воздействие химических веществ, лекарств или нарушения обмена веществ, могут оказывать влияние на процесс дифференцировки клеток плода и нарушать формирование мочевой системы. В настоящее время остается недостаточно изученным вопрос в отношении биологических «предикторов» прогрессирования хронической болезни почек у детей с САКУТ. Мы хотим представить анализ последних исследований, в которых изучались вопросы влияния различных факторов в пренатальный и постнатальный периоды развития и их влияние на прогрессирование хронической болезни почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ, ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК, ХБП, САКУТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Курсова Т.С., Морозов С.Л., Пирузиева О.Р. и соавт. Предикторы прогрессирования хронической болезни почек у детей с САКУТ. Медицинский оппонент. 2024; 2 (26): 59–64. [Kursova T.S., Morozov S.L., Piruzieva O.R. et al. Predictors of progression of chronic kidney disease in children with CAKUT. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 2 (26): 59–64. (In Russ.)].

UDC 616.61-002.27-053

Predictors of Progression of Chronic Kidney Disease in Children with CAKUT

T.S. Kursova^{1, 2}, S.L. Morozov^{1, 2}, O.R. Piruzieva¹, S.V. Bayko³

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

SUMMARY. Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract are one of the most common causes of chronic kidney disease, and patients with these anomalies lead in the etiological structure of end-stage renal failure. The etiology of CAKUT is not fully understood, but it is known that external factors such as stress, malnutrition, infections, exposure to chemicals, drugs or metabolic disorders can affect the process of differentiation of fetal cells and impair the formation of the urinary system. Currently, the question remains insufficiently studied regarding the biological «predictors» of the progression of chronic kidney disease in children with CAKUT. We would like to present an analysis of recent studies that examined the influence of various factors in the prenatal and postnatal periods of development and their impact on the progression of CKD.

KEYWORDS: CHILDREN, PREDICTORS OF PROGRESSION, CONGENITAL RENAL ANOMALIES, CKD, CAKUT

Введение

Врожденные аномалии почек и мочевых путей (Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) являются одной из наиболее частых причин развития хронической болезни почек (ХБП). Пациенты с САКУТ занимают лидирующие позиции в этиологической структуре терминальной почечной недостаточности (тХПН), что подтверждается данными регистров Европы (ESPN/ERA-EDTA), России и Беларуси. У 30,4–44,6% пациентов с различными аномалиями органов мочевой системы согласно этим данным наблюдается тХПН [1–4].

В 2015 г. Fathallah-Shaykh S. и соавт. опубликовали данные по когорте детей с хронической болезнью почек. Среди 689 обследованных детей у 76% была негломерулярная причина ХБП, из них 69% составляли пациенты с врожденными аномалиями почек и мочевых путей (САКУТ). В частности, 25% пациентов имели обструктивную уропатию, 21% — аплазию,

гипоплазию или дисплазию почек, 19% — рефлюкс-нефропатию и 4% — другие формы САКУТ [1–4].

Этиология развития врожденных аномалий почек и мочевых путей гетерогенна и до конца не изучена. Известно, что такие внешние факторы, как стресс, недостаточное питание, инфекции, воздействие химических веществ, лекарств или нарушения обмена веществ, воздействуя на организм беременной женщины, могут влиять на процесс дифференцировки плюрипотентных клеток плода и нарушать формирование органов и тканей [5].

Большинство врожденных аномалий органов мочевой системы диагностируется внутриутробно или в течение первых месяцев жизни ребенка.

Следует отметить, что последние достижения в медицине, касающиеся ранней диагностики врожденных аномалий органов мочевой системы и последующей хирургической коррекции, привели к увеличению числа новорожденных с выраженными нарушениями функции почек, которые выживают. Это в свою оче-

редь потребовало разработки мультидисциплинарных подходов к ведению и созданию персонализированных планов сопровождения пациентов с САКУТ. Такие подходы направлены на раннюю диагностику, своевременную коррекцию пороков развития и ранее назначение ренопротективной терапии, что в конечном итоге позволяет сохранить функциональный резерв нефронов и функцию почек [6–7].

На сегодняшний день остается недостаточно изучен вопрос в отношении биологических «предикторов» прогрессирования хронической болезни почек при САКУТ у детей. Более того, в соответствии с особенностями развития и физиологической адаптацией почек к внеутробной жизни наблюдается естественное улучшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с момента рождения на протяжении первых двух лет жизни [8–9].

Ниже рассмотрим основные предикторы развития САКУТ у детей.

Аntenатальные предикторы прогрессирования хронической болезни почек

Связь между хроническими заболеваниями матери и врожденными аномалиями почек и мочевых путей у потомства все еще требует более детального изучения.

Так, в исследовании Chou и соавт. (2023) была проведена комплексная оценка связи между хроническими заболеваниями матерей и САКУТ у их детей и последующей оценкой функции почек. В исследование были включены беременные со следующими заболеваниями: гестационный диабет, диагностированный после 20 недель беременности, предгестационный диабет, артериальная гипертензия, аномалии развития почек и мочевых путей, железодефицитная анемия, заболевания соединительной ткани, заболевания щитовидной железы, эпилепсия и расстройства настроения, ожирение, — а также беременные, принимающие препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов ангиотензин II рецептора (БРА). После изучения исследуемой когорты, включающей 1 196 175 матерей и 1 628 706 детей, было выявлено, что все вышеперечисленные факторы, влияющие на развитие плода, имели значительную связь с появлением САКУТ у потомства [10].

Влияние сахарного диабета на развитие аномалий почек и мочевых путей плода

Еще одним важным предиктором возникновения аномалий органов мочевой системы у детей являются гипергликемические состояния, вызванные как сахарным диабетом первого и второго типа, так и гестационным сахарным диабетом. Гипергликемия во время беременности вследствие предгестационного сахарного диабета и гестационного сахарного диабета становится все более распространенным заболеванием.

Сообщается, что глобальная заболеваемость гестационным диабетом составляет около 20%. Однако различия в протоколах скрининга и критериях диагностики приводят к варьированию заболеваемости среди разных групп беременных [11–12].

Еще один механизм повреждающего действия гипергликемии заключается в снижении активно-

сти ферментов, которые принимают участие в сульфатировании гепарансульфата (ГС). ГС сосудистой стенки участвует в создании отрицательного заряда эндотелия, обеспечивая при этом антикоагулянтные свойства, а также регулирует пролиферацию гладкомышечных клеток.

В исследовании L. Fuhrmann и соавт. (2021) для понимания молекулярных изменений, которые были обусловлены гипергликемией в антенатальный период, культуры клеток метонефроса выращивали в условиях с высоким содержанием глюкозы в течение 3,5 дня, а затем меняли на условия с низким содержанием глюкозы в течение того же периода. Культивирование почечных эксплантатов в условиях высокого содержания глюкозы привело к клеточным и транскриптомным изменениям, напоминающим диабетическую нефропатию человека. Кратковременных условий культивирования с высоким содержанием глюкозы было достаточно для долгосрочных изменений эпигенетической памяти, связанных с метилированием ДНК. Примечательно, что инкубация в физиологических условиях после более короткого периода инкубации в среде с высоким содержанием глюкозы не обратила вспять снижение роста после 7 дней культивирования, при этом культуры росли с той же скоростью, как и при непрерывном культивировании с высоким содержанием глюкозы [13].

В метаанализе, который был проведен M. Parimi и соавт. (2020), показано, что потомство, рожденное от матерей с любой формой сахарного диабета во время беременности, имело достоверно на 50% повышенный риск САКУТ по сравнению с потомством матерей без диабета, при этом у новорожденных от матерей с уже существующим сахарным диабетом частота САКУТ была почти в 2 раза выше [14–16].

Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецептора ангиотензина (БРА) на развитие аномалий почек и мочевых путей плода

Еще одной актуальной проблемой развития пороков органов мочевой системы является использование иАПФ у беременных.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы происходит при гипоперфузии клубочковой афферентной артериолы, снижении доставки натрия в дистальный извитой каналец или повышении симпатической активности, стимулирующей юкстагломерулярный аппарат почек к выработке ренина. Результатом этого является задержка натрия и выведение калия с последующим увеличением артериального давления [17].

Препараты группы иАПФ подавляют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, которое приводит к вазодилатации эфферентной артериолы и снижению артериального давления. Ангиотензин II стимулирует высвобождение медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли альфа, различные цитокины и хемокины, действие которых также ингибируется БРА, дополнительно предотвращая фиброз почек и образование склеротических изменений в результате хронического воспаления [18–20].

Известно, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангио-

тензина II обладают тератогенным действием и могут вызывать развитие врожденных аномалий мочевой системы при их применении в первом триместре беременности. В последние годы эти группы препаратов стали назначаться женщинам детородного возраста все чаще, что связано с увеличением частоты артериальной гипертензии и сахарного диабета. В результате этого увеличивается число случаев непреднамеренного применения ингибиторов АПФ и БРА во время беременности, поскольку большинство беременностей до середины первого триместра могут оставаться незамеченными или являются незапланированными. Так, по результатам исследования Wellings K. и соавт., проведенного в 2013 году, сообщается, что 16% беременностей в Великобритании являются незапланированными. В результате этого несвоевременная отмена ингибиторов АПФ и БРА может приводить к развитию различных аномалий плода [15, 20–22].

В исследовании Соорер О. и соавт., проведенном в 2024 году, анализ 209 младенцев, подвергавшихся воздействию ингибиторов АПФ только в первом триместре беременности, выявил значительно повышенный риск пороков развития сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Также был выявлен значительно высокий риск пороков развития почек и мочевых путей [21].

Постнатальные предикторы прогрессирования хронической болезни почек у детей с САКУТ. Протеинурия — предиктор прогрессирования ХБП у детей с САКУТ

Важным маркером и наиболее изученным предиктором прогрессирования хронической болезни почек является протеинурия. Множество проведенных исследований предоставляют убедительные доказательства тесной связи между протеинурией и риском прогрессирования ХБП как у взрослых, так и у детей. Нормальной экскрецией белка считается выделение менее 100 мг/м² в сутки или в общей сложности менее 150 мг в сутки. У новорожденных показатели значительно отличаются: нормальной экскрецией белка у них считается выделение до 300 мг/м². Такое отличие обусловлено сниженной реабсорбцией отфильтрованных белков у новорожденных [3, 23].

Надо отметить, что половина нормально экскретируемого белка состоит из белков, которые секретируются канальцевым эпителием, в основном из белка Тамма — Хорсфалла (уромодулин). Другая половина состоит из белков плазмы, включая альбумин, на долю которого приходится примерно 40% от общего белка мочи, и низкомолекулярных белков, таких как бета-2-микроглобулин и аминокислоты.

В настоящее время выделяют три основных механизма экскреции белка, а именно: клубочковый, канальцевый и избыточной протеинурии. Механизм клубочковой протеинурии обусловлен повышенной фильтрацией белковых макромолекул через стенку клубочковых капилляров, подобный патологический процесс может возникнуть вследствие анатомических или функциональных поражений, у детей чаще всего обусловлен гломерулопатиями (чаще болезнь с минимальными изменениями) или физиологическими состояниями (лихорадка, физические нагрузки, ортостатическая протеинурия).

Канальцевая протеинурия встречается реже и является результатом повышенной экскреции низкомолекулярных белков, таких как бета-2-микроглобулин, альфа-1-микроглобулин и ретинолсвязывающий белок.

В норме эти молекулы фильтруются через клубочек, а затем в значительной степени реабсорбируются в проксимальных канальцах. Нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах из-за различных тубулоинтерстициальных заболеваний может привести к повышенной экскреции этих более мелких белков [24].

Дети с САКУТ подвергаются высокому риску прогрессирующего ухудшения функции почек и дальнейшего развития ХБП 5-й стадии даже после успешной хирургической коррекции. Альбуминурия является одним из основных предикторов прогрессирования снижения функции почек. В большинстве исследований изучалась связь альбуминурии с ухудшением функции почек у взрослого населения с ХБП, в то время как у педиатрических пациентов исследования в основном ограничивались пациентами с сахарным диабетом [4, 25–27].

Такие состояния, как врожденная гипоплазия почек, односторонняя агенезия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс с последующим развитием рефлюкс-нефропатии, предрасполагают к подоцитопатии с протеинурией [28, 29].

Артериальная гипертензия — предиктор прогрессирования ХБП у детей с САКУТ

Артериальная гипертензия является независимым фактором риска более быстрого снижения скорости клубочковой фильтрации у пациентов с почечной недостаточностью, но исследований с участием только детей с САКУТ мало.

Пациенты с врожденными аномалиями почек и мочевых путей подвержены прогрессированию хронической болезни почек вплоть до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН). В случаях тяжелой дисплазии тХПН возникает в первые годы жизни, тогда как при других пороках развития существует начальный переходный период, в течение которого скорость клубочковой фильтрации (СКФ) может оставаться стабильной или даже увеличиваться за счет адаптационной гипертрофии оставшихся нефронов.

Согласно исследованию J.T. Flynn и соавт. (2008) у 54% детей с ХБП на момент первичного поступления возникает артериальная гипертензия (АГ). Ее определяют как повышение систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) или обоих выше 95-го перцентиля для соответствующего возраста, измерения которого проводились во время визитов к врачу [30]. Ряд исследований показал, что артериальная гипертензия играет роль независимого фактора риска снижения СКФ у пациентов с почечной недостаточностью [1, 31–33].

Механизм влияния АГ на прогрессирование ХБП основан на активации РААС, прямом повреждении эндотелиальных клеток, истощении резервов нефронов вследствие феномена гиперфильтрации, гипоперфузии почечной ткани и других патофизиологических механизмах.

Механизмы, с помощью которых клубочковая гипертензия и гипертрофия вызывают повреждение клубочков, до конца не изучены, так как могут быть задействованы множественные факторы, такие как

прямое повреждение эндотелиальных клеток, аналогичное повреждению, вызванному системной гипертензией, повышенное напряжение стенок клубочка, которое может вызывать отслоение клеток клубочкового эпителия от стенки клубочковых капилляров с последующим накоплением крупных циркулирующих макромолекул в субэндотелиальном пространстве.

Накопление отложений в субэндотелиальном пространстве при прогрессировании внутриклубочковой гипертензии может постепенно сужать просвет капилляров и снижать клубочковую перфузию и фильтрацию. Мезангиальные клетки со своей стороны при повышении нагрузки на них активируют выработку цитокинов и компонентов внеклеточного матрикса [19, 34–36].

Постоянный мониторинг артериальной гипертензии у детей с врожденными аномалиями почек и мочевых путей и хронической болезнью почек крайне необходим, так как он может замедлить прогрессирующую потерю почечной функции. Однако существует ограниченное количество данных о том, какие именно клинические уровни артериального давления (АД) могут способствовать замедлению прогрессирования ХБП. В исследовании J.T. Flynn и соавт. (2021) представлено наблюдение, что АД ниже 90-го перцентиля связано с более медленным прогрессированием ХБП у детей. Также было показано, что АД в диапазоне между 50-м и 75-м перцентилем может принести дополнительную пользу детям с негломерулярными болезнями почек [37].

Клиницистам, лечащим детей с ХБП, необходимы рекомендации относительно оптимальных уровней АД, которые могут снизить вклад АД в прогрессирование ХБП, а также необходимо разрабатывать механизмы по замедлению прогрессирования почечной недостаточности.

Недоношенность — предиктор прогрессирования ХБП у детей с САКУТ

Недоношенность была еще одним параметром, который также в значительной степени ассоциировался с пациентами с ХБП. У недоношенных детей размер и количество клубочков, а также функциональная и морфологическая незрелость клубочков коркового слоя обуславливают снижение фильтрационной способности со снижением диуреза и развитием отечных состояний [38]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у детей, родившихся раньше положенного срока, в период новорожденности составляет 0,5 мл/кг/мин, что в 3 раза меньше, чем у доношенных детей, — 1,5 мл/кг/мин [30].

Также надо отметить, что исходное снижение количества нефронов у недоношенных де-

тей может способствовать продолжающейся запрограммированной гибели клеток в САКУТ, что может способствовать прогрессированию ХБП. В литературе имеются противоречивые данные о недоношенности и ХБП. Сообщалось, что у недоношенных детей функций почек в норме [31]. В то же время Melo и соавт. предположили, что недоношенность является независимым предиктором почечной недостаточности в САКУТ. В нашем исследовании не выявлено недоношенности как фактора риска развития ХБП, но это может быть связано с отсутствием полной антенатальной информации о пациентках, участвовавших в исследовании. Что касается факторов, связанных с повреждением почек, масса тела при рождении колебалась от 925 до 5 090 г, в среднем 3157,23 ± 597,26 г. Низкую массу тела при рождении имели 63 пациента (9,2%), из них недоношенных новорожденных было 68 (9,9%). Имелись существенные различия в зависимости от основной патологии как по массе тела при рождении, так и по относительной частоте низкой массы тела при рождении и недоношенности, которые были выше у пациентов с аномалиями количества, размера и положения.

Отечественными учеными было проведено исследование по изучению эхографических признаков острого повреждения почек у глубоко недоношенных детей в периоде новорожденности. В исследование вошли недоношенные новорожденные с массой тела при рождении менее 1 500 г и сроком гестации менее 32 нед., из них 24 ребенка с клинико-лабораторными признаками острого почечного повреждения и 76 детей, которые не имели признаков острого повреждения почек.

В результате исследования дети с наличием клинико-лабораторных признаков острого повреждения почек имели выраженное диффузно-неравномерное повышение эхогенности паренхимы, при изучении кровотока отмечалось обеднение сосудистого рисунка в субкапсульной зоне и (или) в кортикальном слое паренхимы, у 25% пациентов на 5–15-е сутки жизни отмечались анэхогенные образования без признаков кровотока диаметром 1–3 мм в области кортикального слоя [38].

Выводы

Все вышеперечисленное подтверждает необходимость построения индивидуальной траектории ведения пациента в тесном контакте с такими специалистами, как неонатологи, детские нефрологи, детские хирурги и педиатры, для разработки комплексного лечения пациента, которое будет направлено на замедление прогрессирования ХБП.

Литература/ References

- Fathallah-Shaykh S.A., Flynn J.T., Pierce C.B. et al. Progression of Pediatric CKD of Nonglomerular Origin in the CKiD Cohort. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015; 4 (10): 571–577. DOI: 10.2215/CJN.07480714
- Bonthuis M., Vidal E., Bjerre A. et al. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Pediatr Nephrol*. 2021; 8 (36): 2337–2348. DOI: 10.1007/s00467-021-04928-w
- Baiko S.V., Sukalo A.V. 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University. 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University; Belarusian National Academy of Sciences. Renal replacement therapy (RRT) for children in Belarus 2007–2016. Analysis of anthropometric data of patients on dialysis and after kidney transplantation (Report of National Pediatric RRT Registry). *N&D*. 2018; 1 (20): 25–40. DOI: 10.28996/1680-4422-2018-1-25-40
- Çetinkaya P.G., Gülhan B., Düzova A. et al. Clinical characteristics of children with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and predictive factors of chronic kidney disease. *TurkJPediatr*. 2020; 5 (62): 746. DOI: 10.24953/turkjped.2020.05.005
- Li Z., Chen Y., Qiu L. et al. Prevalence, types, and malformations in congenital anomalies of the kidney and urinary tract in newborns: a retrospective hospital-based study. *Ital J Pediatr*. 2019; 1 (45): 50. DOI: 10.1186/s13052-019-0635-9

6. Katsoufis C.P., DeFreitas M.J., Infante J.C. et al. Risk Assessment of Severe Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): A Birth Cohort. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 182. DOI: 10.3389/fped.2019.00182
7. Kursova T.S., Morozov S.L., Dlin V.V. Genetic aspects of the development of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Russ. vestn. perinatol. pediatri.* 2024; 6 (68): 15–23. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-15-23
8. Sanna-Cherchi S., Ravani P., Corbani V. et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney International.* 2009; 5 (76): 528–533. DOI: 10.1038/ki.2009.220
9. Sanderson K.R., Warady B.A. End-stage kidney disease in infancy: an educational review. *Pediatr Nephrol.* 2020; 2 (35): 229–240. DOI: 10.1007/s00467-018-4151-8
10. Chou H.-H., Chen C.-C., Tsai C.-F. et al. Associations between maternal chronic diseases and congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring: a population-based cohort study. *Clinical Kidney Journal.* 2023; 12 (16): 2652–2660. DOI: 10.1093/ckj/sfad217
11. Zhu Y., Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep.* 2016; 1 (16): 7. DOI: 10.1007/s11892-015-0699-x
12. Guariguata L., Linnenkamp U., Beagley J. et al. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2014; 2 (103): 176–185. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.003
13. Fuhrmann L., Lindner S., Hauser A.-T. et al. Effects of Environmental Conditions on Nephron Number: Modeling Maternal Disease and Epigenetic Regulation in Renal Development. *IJMS.* 2021; 8 (22): 4157. DOI: 10.3390/ijms22084157
14. Parimi M., Nitsch D. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diabetes During Pregnancy and Congenital Genitourinary Abnormalities. *Kidney International Reports.* 2020; 5 (5): 678–693. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.02.1027
15. Zhang T.-N., Huang X.-M., Zhao X.-Y. et al. Risks of specific congenital anomalies in offspring of women with diabetes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including over 80 million births. *PLoS Med.* 2022; 2 (19): e1003900. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003900
16. Hsu C.W., Yamamoto K.T., Henry R.K. et al. Prenatal Risk Factors for Childhood CKD. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2014; 9 (25): 2105–2111. DOI: 10.1681/ASN.2013060582
17. Momoniat T., Piyas D., Bhandari S. ACE inhibitors and ARBs: Managing potassium and renal function. *CCJM.* 2019; 9 (86): 601–607. DOI: 10.3949/ccjm.86a.18024
18. Barratt J., Topham P., Harris K.P.G. Oxford desk reference: nephrology. Oxford; New York: Oxford University Press, 2009.
19. Cheung A.K., Chang T.I., Cushman W.C. et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2021; 3 (99): S1–S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003
20. Wellings K., Jones K.G., Mercer C.H. et al. The prevalence of unplanned pregnancy and associated factors in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *The Lancet.* 2013; 382 (9907): 1807–1816. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62071-1
21. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. *N Engl J Med.* 2006; 23 (354): 2443–2451. DOI: 10.1056/NEJMoa055202
22. Pucci M., Sarween N., Knox E. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women of childbearing age: risks versus benefits. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2015; 2 (8): 221–231. DOI: 10.1586/17512433.2015.1005074
23. Westland R., Schreuder M.F., Bokenkamp A. et al. Renal injury in children with a solitary functioning kidney — the KIMONO study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011; 5 (26): 1533–1541. DOI: 10.1093/ndt/gfq844
24. Liu D., Lv L.-L. New Understanding on the Role of Proteinuria in Progression of Chronic Kidney Disease [Internet]. In: Liu B.-C., Lan H.-Y., Lv L.-L., editors. *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies.* Singapore: Springer Singapore, 2019: 487–500. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol 1165). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-8871-2_24
25. Dunger D.B., Schwarze C.P., Cooper J.D. et al. Can we identify adolescents at high risk for nephropathy before the development of microalbuminuria? *Diabetic Medicine.* 2007; 2 (24): 131–136. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.02047.x
26. Van Der Velde M., Matsushita K., Coresh J. et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney International.* 2011; 12 (79): 1341–1352. DOI: 10.1038/ki.2010.536

(Полный список литературы вы можете запросить в редакции.)

Вклад авторов. С.Л. Морозов, Т.С. Курсова: концепция и дизайн статьи, С.Л. Морозов, О.Р. Пирузиева, Т.С. Курсова: анализ и подготовка данных, написание текста, С.Л. Морозов, С.В. Байко: научное редактирование.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Authors contributions. S.L. Morozov, T.S. Kursova: concept and design of the article, S.L. Morozov, O.R. Piruzieva, T.S. Kursova: data analysis and preparation, text writing, S.L. Morozov, S.V. Bayko: scientific editing.

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: 30.07.2024.

Принята к публикации: 25.08.2024.

Accepted for publication: 30.07.2024.

Article received: 25.08.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Курсова Татьяна Сергеевна, лаборант-исследователь отдела информационных технологий и мониторинга*. ORCID: 0000-0002-2059-8121.

Морозов Сергей Леонидович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой*, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Телефон: +7 (495) 434-22-66. E-mail: rsmu@rsmu.ru. ORCID: 0000-0002-0942-0103.

Пирузиева Оксана Рашидовна, врач-нефролог отделения нефрологии*. ORCID: 0000-0001-7663-6070.

Байко Сергей Валерьевич, д.м.н., профессор, профессор 1-й кафедры детских болезней учреждения образования Белорусский государственный медицинский университет. Адрес: 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. Телефон: +375 17 252-12-01. E-mail: bsmu@bsmu.by. ORCID: 0000-0001-5860-856X.

* Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова. Адрес: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. Телефон: +7 (495) 109-60-03. Email: doc@pedklin.ru.

AUTHORS INFORMATION

Kursova Tatyana Sergeevna, laboratory research assistant of the Department of Information Technology and Monitoring*. ORCID: 0000-0002-2059-8121.

Morozov Sergey Leonidovich, MD, PhD, leading researcher of the Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after Professor M.S. Ignatova*, associate professor of the Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the Pediatric Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117513, Moscow, Ostrovityanova St., Building 1. Phone: +7 (495) 434-22-66. E-mail: rsmu@rsmu.ru. ORCID: 0000-0002-0942-0103.

Piruzieva Oksana Rashidovna, nephrologist of the nephrology department*. ORCID: 0000-0001-7663-6070.

Baiko Sergey Valerievich, MD, professor, professor of the 1st department of children's diseases of the educational institution Belarusian State Medical University. Address: 220083, Minsk, Dzerzhinsky Ave., 83. Phone: +375 17 252-12-01. E-mail: bsmu@bsmu.by. ORCID: 0000-0001-5860-856X.

* Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishev of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: 125412, Moscow, Taldomskaya St., Bldg. 2. Phone: +7 (495) 109-60-03. Email: doc@pedklin.ru.

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация приглашает Вас принять участие в работе Тридцатого Юбилейного Российского гастроэнтерологического конгресса (Гастроэнтерологической недели)

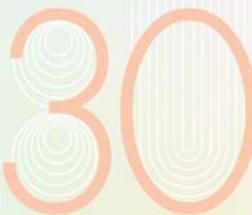
Тридцатый Юбилейный Российский Гастроэнтерологический Конгресс (Гастронеделя) пройдет с 29 сентября по 1 октября 2024 года в Центре Международной Торговли (ЦМТ) в Москве по адресу: Краснопресненская набережная, 12.

Научные симпозиумы будут проходить в четырех залах. В период проведения мероприятия в Конгресс-центре ЦМТ будет работать выставка современных лекарственных препаратов, диагностического и лечебного оборудования и расходных материалов, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, а также специализированных медицинских изданий.

Программа Конгресса включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство наших докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Российского гастроэнтерологического конгресса запланировано проведение научных симпозиумов. Как и на предыдущих мероприятиях будет продолжено обсуждение стандартов и порядка оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности "Гастроэнтерология"; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Мы приглашаем Вас принять участие в работе Российского гастроэнтерологического конгресса.



**ТРИДЦАТЫЙ ЮБИЛЕЙНЫЙ
РОССИЙСКИЙ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС**
(ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ
НЕДЕЛЯ)

МОСКВА, 29 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ 2024 ГОДА

Регистрация на Тридцатый Юбилейный Российский гастроэнтерологический конгресс, библиотека участника, а также вся актуальная информация на сайте

WEEK.GASTRO.RU



Телефон для справок:
+7 (926) 213-25-52

Электронная почта:
WEEK@GASTRO.RU

МОСКВА, 20-22 НОЯБРЯ 2024

ОРГАНИЗАТОР



РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ТЕРАПЕВТОВ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



19 НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

<https://rnmot.org/congress2024-main>

Мероприятие подано на аккредитацию в Координационный совет МЗ РФ по развитию непрерывного медицинского образования (НМО)

Официальная электронная почта 19-го НКТ:
congress@rnmot.org