Научно-практическое образование для профессионалов

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ

WWW.PROFFOPPONENT.RU — 2.2021 — ISSN: 2619-0001 (Print)
ISSN 2713-0444 (Online)

Владимир Николаевич Серов

Главное для врача — увлеченность профессией

Лейомиома матки

Глиобластома плода

COVID-19 и генитальный герпес

Инфекции у младенцев

Гормональная контрацепция

Хронический цистит

Бесплодие

Трофобластические опухоли

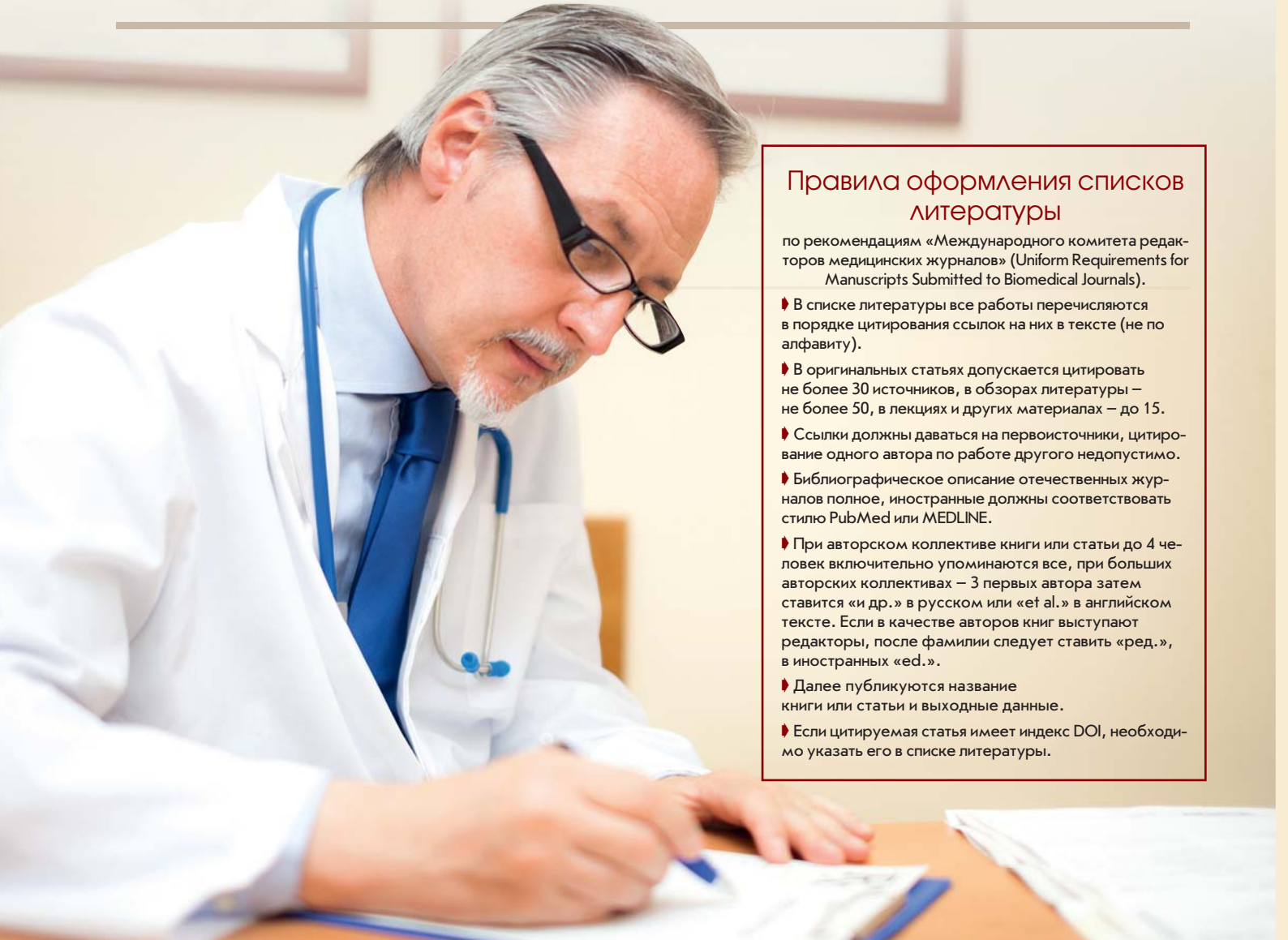
Повреждение почек при COVID-19

Оппонент

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ. ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИИ. УРОЛОГИЯ. ОНКОЛОГИЯ

Информация для авторов журнала «Медицинский оппонент»
Information for Authors of the Journal «Medical Opponent»

1. Содержание публикаций. В журнале «Медицинский оппонент» публикуются обзорные статьи, клинические случаи, лекции, рефераты публикаций, алгоритмы лечения и диагностики, интервью и оригинальные исследования.
2. Не допускается направление в редакцию статей, ранее опубликованных или высланных в другие редакции. При проверке статей используется программа выявления плагиата (Антиплагиат).
3. В начале публикации на русском языке указываются в следующем порядке: название публикации; инициалы и фамилии всех авторов, ученая степень каждого автора; полное официальное название и адрес (город) учреждения работы авторов (если различаются, перечисляются через запятую в порядке упоминания авторов). Затем – краткое содержание (не более 150 слов) и ключевые слова (не менее 4 и не более 10). Далее – обязательный перевод на английский язык всех вышеперечисленных данных в том же порядке.
4. Контакты авторов. Для связи с редакцией обязательны e-mail и контактные телефоны авторов.
5. Статья высылается в электронной версии на адрес: proffopponent@mail.ru.
6. Структура оригинальных статей по разделам: материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, предложения. В конце статьи после списка литературы на русском и английском языках указываются: вклад авторов, отсутствие конфликта интересов, финансирование (или его отсутствие), информированное согласие пациентов.
7. Текст оформляется кеглем 12, шрифтом Times New Roman через 1,5 интервала, поля 1,5 см, перенос слов запрещен. Объем статьи, включая таблицы и литературу, должен быть в пределах 7–12 страниц формата А4 (около 15–20 тыс. знаков). Обязательна нумерация страниц. Документ необходимо сохранить в формате Документ Word 97–2003 (.doc).
8. Сокращения. Названия статей указываются полностью, без сокращений. При первом упоминании термина в тексте вводится его сокращение, если требуется. Стандартные единицы измерения и символы не расшифровываются.
9. Таблицы и рисунки. Обязательно публикуются на русском и английском языках, имеют название и ссылки в тексте. Все цифры в таблицах и рисунках должны соответствовать тексту статьи. Рисунки и фотографии выполняются в формате TIF или JPG с разрешением не менее 300 dpi. Каждый отдельный рисунок или фотография дополнительно высылается в редакцию отдельным файлом.
10. Единицы измерения физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, употребляются в Международной системе единиц СИ.
11. Лекарственные препараты. Международные непатентованные названия (действующие вещества) употребляются со строчной буквы, торговые (оригинальные) названия препаратов с прописной. Упомянутые в статье лекарственные средства (ЛС) или изделия медицинского назначения (ИМН) для медицинского применения должны иметь действующую регистрацию в Российской Федерации, а способы их введения соответствовать инструкции, утвержденной Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации, либо иметь разрешение на проведение клинического исследования.
12. Библиографические ссылки на источники литературы в тексте статьи оформляются квадратными скобками в порядке упоминания. Не допускается использование гиперссылок.
13. Список литературы приводится в порядке цитирования. Библиография должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Ссылки на рефераты и авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому давать их не следует. Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в транслитерации латиницей. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.
14. При ссылке на материалы конференции (съезда) кроме названия тезисов обозначаются дата и место события.
15. Редакция журнала вправе сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема. Незначительные исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносят в статью без согласования с автором. Корректура статей авторам не предоставляется.



Правила оформления списков литературы

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

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

Научно-практическое образование для профессионалов

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ

№ 2 2021

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ

Научно-практическое образование для профессионалов

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

Технический редактор
А.А. Краснова

Редактор-корректор
М.В. Соколова

Дизайн и верстка
Б.Д. Шульгин

Учредитель и издатель
ООО «Оппонент»

Генеральный директор
В.С. Романов

Главный редактор издательства
С.В. Камзолова, д.м.н.

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

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

Печать
ООО «Хорошие ребята». Адрес: 109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, д. 2.
Подписано в печать: 25 мая 2021 г.

Научно-практический «Медицинский оппонент», выходит 4 раза в год,освещает проблемы клинической медицины в России и за рубежом, способствует продвижению отечественной медицины 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».

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.

Тираж — 35 000 экз.

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ
Научно-практическое образование для профессионалов

Editors-in-Chief
G.T. Sukhih, PhD, professor, Acad. RAS (Moscow, Russia)
T.E. Borovik, PhD, professor (Moscow, Russia)
R. Valenta, PhD, professor (Vienna, Austria)

Technical Editor
A.A. Krasnova

Editor-proofreader
M.V. Sokolova

Design and Layout
B.D. Shulgin

Publishing House
000 «Opponent»

CEO
V.S. Romanov

Editor-in-Chief of the publishing house
S.V. Kamzolova, PhD

Editorial Office
109028, Ul. Zemlianoi Val, 50a, b. 4, Moscow
Tel./fax: +7 (495) 663-39-00
http://www.proffopponent.ru
E-mail: proffopponent@mail.ru

Subscribe
Pressa Rossii catalogue index: 79620
Editorial: redopponent@mail.ru

Printed
«Good Guys». Address: 109518, Moscow,
1st Graivoronovskiy pr-d, 2.
Signed to print — 25.05.2021.

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.

ISSN: 2619–0001 (Print)
2713-0444 (Online)

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

Printing — 35 000 copies.

Scientific and Practical Education for Professionals

MEDICAL OPPONENT

№ 2 2021

EDITORIAL BOARD / EDITORIAL COUNCIL

CONTENTS

Уважаемые коллеги!

В сегодняшних непростых условиях, когда наши коллеги во всем мире самоотверженно борются с новыми вирусными инфекциями, нельзя забывать о развитии науки и непрерывном обучении врачей. Есть научные ресурсы, которые позволяют медикам делиться опытом, изучая мнения специалистов мирового уровня об актуальных проблемах в сфере здравоохранения. Перед вами — номер «Медицинского оппонента» с оригинальными научными статьями, созданными представителями нескольких врачебных специальностей в совместной работе.

Безусловно, материалы о новой коронавирусной инфекции в гинекологии и урологии, в которых практикующие врачи и научные работники анализируют международный и собственный опыт, помогут специалистам в трудных ситуациях. Перспективные исследования по теме онкологии в гинекологической практике покажут, какие опасности подстерегают врача при выявлении редких опухолей мозга плода и миомы матки. Талантливые хирурги, онкологи и акушеры-гинекологи поделятся усовершенствованной методикой хирургического оперативного лечения шейки матки. Также вы сможете прочитать о современных методах гормональной контрацепции и медицинской помощи при бесплодии. Урогинекологическое сообщество, изучив влияние COVID-19 на почки и применение цитокиновой терапии рецидивирующего цистита, сообщит о результатах и выводах читателям.

Важно, что всех этих материалов и открытий не было бы без тех, кто стоял у истоков развития современной медицинской науки. Академику РАН Владимиру Николаевичу Серову в этом году исполнится 90 лет. В интервью накануне юбилея он рассказал о своей интересной жизни, событиях и открытиях, без которых мы не мыслим современной акушерско-гинекологической специальности. Мы гордимся, что такие люди сегодня трудятся рядом с нами, делятся своим опытом и мудростью!

С уважением,
академик РАН Г.Т. Сухих

Главное для врача — увлеченность профессией

Интервью с Владимиром Николаевичем Серовым, доктором медицинских наук, профессором академиком РАН, президентом Российского общества акушеров-гинекологов, главным научным сотрудником НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, который всю свою профессиональную жизнь посвятил сохранению женского здоровья.

В.Н. Серов родился 24 ноября 1931 г. в Свердловске. В 1955 г. окончил Горьковский медицинский институт им. С.М. Кирова (сегодня Приволжский исследовательский медицинский университет). С 1955 по 1958 г. работал в районной больнице Коми АССР. С 1958 по 1961 г. — аспирант НИИ акушерства и гинекологии МЗ СССР. В 1962 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 1969-м — докторскую. В 1961–1970 гг. был ассистентом кафедры акушерства и гинекологии 1-го ММИ им. И.М. Сеченова, позднее — заведующим кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ММСИ. С 1995 по 2007 г. — заместитель директора по научной работе Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. С 2008 г. — президент Российского общества акушеров-гинекологов.

В.Н. Серовым впервые обоснована система научных представлений о профилактике материнской смертности. Сформулирована теория смертельно опасных акушерских кровотечений. Проведены работы по диагностике и лечению геморрагического шока. Разработаны параметры инфузионной терапии при геморрагических осложнениях.

В 1987 г. за серию работ по кровотечениям и тромбозам в акушерстве В.Н. Серов и соавторы были удостоены премии имени В.Ф. Снегирева АМН СССР. Впервые сформулировал концепцию общих и специфических компонентов интенсивной терапии при неотложных состояниях в акушерстве. В 2002 г. за серию работ по гемаферезу при критических состояниях в акушерстве и гинекологии В.Н. Серов в составе группы ученых удостоен премии Правительства РФ в области науки и техники.

Профессором исследован нейроэндокринный синдром, предложены эффективные методы его лечения. Особое значение имеют клинико-экспериментальные работы В.Н. Серова по влиянию эндокринных изменений на развитие ряда гинекологических заболеваний. Им проведены исследования по воздействию гормональных контрацептивов на репродуктивную функцию и здоровье женщин.

В.Н. Серовым опубликовано более 500 научных работ, в том числе 35 монографий и руководств. Имеет 18 авторских свидетельств и патентов по новым способам диагностики и терапии в акушерстве и гинекологии. Под руководством В.Н. Серова защищены 146 диссертаций, в частности 52 докторские. Входит в состав редакционного совета изданий для акушеров-гинекологов, в том числе журнала «Медицинский оппонент». Награжден орденом «Знак Почета».

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

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Серов В.Н., Камзолова С.В. Главное для врача — увлеченность профессией. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 6–11.

The Main Thing for a Doctor is Absorption in Their Profession

Interview with Vladimir Nikolaevich Serov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Chief Researcher of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, who devoted his entire professional life to preservation of women's health.

V.N. Serov was born on November 24, 1931 in Sverdlovsk. In 1955 he graduated from the Gorky Medical Institute named after S.M. Kirov (today Privolzhsky Research Medical University). From 1955 to 1958, he worked in the district hospital of the Komi ASSR. From 1958 to 1961 was a postgraduate student at the Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the USSR. In 1962 he defended his PhD thesis, and in 1969 he defended his doctoral dissertation. In 1961–1970 was an assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology at the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, later — the head of the department of obstetrics and gynecology of the medical faculty of the Moscow Medical Institute. From 1995 to 2007 — Deputy Director for Research at the Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Academy of Medical Sciences. Since 2008 — President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists.

V.N. Serov was the first to substantiate the system of scientific ideas about the prevention of maternal mortality. He formulated the theory of deadly obstetric bleeding, carried out works on diagnostics and treatment of hemorrhagic shock. The parameters of infusion therapy for hemorrhagic complications have been developed.

In 1987, V.N. Serov and co-authors were awarded the V.F. Snegirev award of the USSR Academy of Medical Sciences for a series of works on bleeding and thrombosis in obstetrics. For the first time he formulated the concept of general and specific components of intensive care in emergency conditions in obstetrics. In 2002, for a series of works on hemapheresis in critical conditions in obstetrics and gynecology, V.N. Serov, as part of a group of scientists, was awarded the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology.

The professor investigated the neuroendocrine syndrome, proposed effective methods of its treatment. Of particular importance are the clinical and experimental work of V.N. Serov on the influence of endocrine changes on the development of a number of gynecological diseases. He conducted a number of studies on the effects of hormonal contraceptives on reproductive function and women's health.

V.N. Serov has published over 500 scientific papers, including 35 monographs and manuals. He has 18 copyright certificates and patents on new methods of diagnosis and therapy in obstetrics and gynecology. Under the leadership of V.N. Serov, 146 dissertations were defended, including 52 doctoral dissertations. He is a member of the editorial board of pulications for obstetricians and gynecologists, including the journal «Medical Opponent». He was awarded the Order of the Badge of Honor.

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

FOR CITATION: Serov V.N., Kamzolova S.V. The main thing for a doctor is absorption in their profession. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 6–11.

— Владимир Николаевич, расскажите о Вашем рецепте долголетия и жизнелюбия.

— Рецепт не абсолютный, но найти его не так просто. Прежде всего мне помогает увлеченность специальностью. Это дает возможность сконцентрироваться и сохранить направленность своей деятельности. Я постоянно учился, и у меня не было увлечений, кроме специальности. Для врача очень важно не выгорать и всю жизнь стремиться заниматься наукой и практикой. Ведь медицина настолько разнообразна, всегда можно найти применение своим склонностям.

Смысл жизни, видимо, сама жизнь. А если говорить с позиции Фрейда, жизнь — это наслаждение. Можно наслаждаться служением семье, Господу, работе и специальности. Когда человек не работает, ничем не увлечен и думает только о себе, он вообще не знает, зачем живет. Мы существуем, пока мыслим, любим. Немаловажную роль играет также отношение к своему здоровью. К примеру, я унаследовал от матери и отца гипертонию, но знаю, как с ней обращаться. Самое главное — это не болезнь, а отношение к недугу, использование достижений современной медицины.

— Вы придерживаетесь здорового образа жизни?

— Я никогда не соблюдал диету, в основном ем мясо и овощи. Лучше употреблять в пищу самые простые продукты, нельзя переедать. Но и длительное голодание мало кому помогает. Безусловно, вредные привычки негативно влияют на здоровье. Если человек курит, то ему нужно задуматься о том, что в будущем он с большой долей вероятности станет онкопациентом.

— Кроме здоровья, сильным должен быть и характер?

— Конечно, без сильного характера невозможно что-то делать. Обязательно нужно преодолевать все препоны, не уходить в сторону. Но при этом стараться не унывать. Понимать, что посыпать голову пеплом бессмысленно.

— Вы осторожный человек?

— Я всегда был осторожным, особенно в медицинской профессии. Опасным хирургом и человеком является тот, кто считает, что можно выпить полстакана водки и пойти на операцию. Нельзя рисковать ни больным, ни собой. Этот принцип переносится и на действительность. Врач обязан занимать активную позицию, но вмешиваться в жизнь окружающих и пациентов должен разумно.

— На выбор профессии повлияла семья?

— Самое большое влияние на меня оказал дядя, военный врач. Он часто приходил к отцу, многое рассказывал. Поэтому после успешного окончания школы я думал только о врачебной специальности.

Отец, Николай Александрович, окончил Ленинградский государственный университет, преподавал политическую экономию, в 42 года погиб на фронте. Моя мать, Раиса Захаровна, дожила до 82 лет. Дед, член партии с 1905 года, преподавал в вузе историю КПСС.

> Прежде всего мне помогает увлеченность специальностью. Это дает возможность сконцентрироваться и сохранить направленность своей деятельности

> Обязательно нужно преодолевать все препоны, не уходить в сторону. Но при этом стараться не унывать

— Вы учились в разных городах нашей страны?

— Отец был преподавателем, его постоянно переводили. Я родился в Екатеринбурге, а потом мы переехали в Горький (ныне Нижний Новгород. — *Прим. ред.*), где окончил школу и учился в Горьковском медицинском институте (сейчас Нижегородская государственная медицинская академия. — *Прим. ред.*), ректором которого тогда был Николай Николаевич Блохин.

Поступление в вуз считалось непростым — в то время на одно место претендовало примерно пять человек. Я окончил субординатуру в клинике профессора Ефима Львовича Березова, знаменитого хирурга, заведующего кафедрой хирургии, на шестом курсе я сделал примерно 70 операций. В ГМИ много работал в качестве интерна с Борисом Евгеньевичем Петерсоном, который впоследствии стал директором Института имени П.А. Герцена.

— Какое хобби было у Вас тогда?

— Все было связано с медициной. Помню, на шестом курсе я начал рисовать. По просьбе моего куратора, аспиранта, я нарисовал 200 отпечатков и 60 таблиц для его кандидатской диссертации. У меня был доступ к фотолаборатории судебной медицины. После этого ко мне стали приходить с просьбами нарисовать ампутации ног, операции на желудке, вызвал и профессор Березов. Сказал: «Изобрази операцию на поджелудочной железе». Я все выполнял в точности.

— В Вашей семье были художники?

— Владимир Александрович Серов, брат отца, являлся президентом Академии художеств. Он был крупным художником. Его сын тоже учился живописи. В работе художника талант определяется не только мастерством, но и общей культурой, возможностью придумать что-то новое.

— После института куда Вас направили по распределению?

— По окончании института мы с женой, врачом-терапевтом, поехали в Коми АССР. Там я начал работать акушером-гинекологом. В первый же рабочий день поступил человек с заворотом кишок. Хирург уехал в командировку, пришлось оперировать мне. В районной больнице я работал круглые сутки, вызывали и днем, и ночью. Через три месяца я стал главным врачом этого лечебного учреждения.

— Почему не пошли сразу в аспирантуру?

— На лечебном факультете тогда не было аспирантуры, только по анатомии. Я же стремился стать хирургом, к тому же я себе не представлял, как стану сидеть у кого-то на шее в период обучения. В Коми АССР можно было три года отработать и уехать, а, к примеру, в таких городах, как Ярославль, Казань, Рязань, такого бы не получилось сделать — не отпустили бы.

— Кого Вы считаете самыми лучшими хирургами?

— Их много, конечно. Академик РАН Михаил Иванович Давыдов, работавший директором Института онкологии. Он входит в десятку лучших хирургов мира. Американский кардиохирург Дебейки. Выделю также врачей НМИЦ: Владимира Дмитриевича Чупрынина, заведующего хирургическим отделением, и Григория Николаевича Хабаса, руководителя онкологического отделения, уникального хирурга. Он может стоять на операциях по 6–8 часов, берется за все «неоперабельные» случаи. Мой учитель, профессор Е.Л. Березов, говорил: «Вот вы начинаете оперировать. У вас неоперабельный случай. Закройте живот, направьте ко мне. У меня это будет операбельно».

— В аспирантуру Вы поступили в Москве?

— Еще во время работы акушером-гинекологом в селе я прочитал в газете объявление о том, что есть место в аспирантуре НИИ акушерства и гинекологии, написал письмо. Но ответа не получил. Во время своего отпуска поступил в аспирантуру ГМИ. Однако по приезде в Коми меня ждало письмо с приглашением сдавать экзамены в Москве.

> Нельзя рисковать ни больным, ни собой. Этот принцип переносится и на действительность

Так я поступил в аспирантуру и в Москве, и в Горьком. Но остановил свой выбор на первом варианте. Жена поступила в ординатуру Боткинской больницы, работала потом руководителем отдела функциональной диагностики 4-го Главного управления при Минздраве СССР.

— Вы выбрали Сеченовский университет?

— База Первого медицинского института тогда находилась в НИИ акушерства и гинекологии. Константин Николаевич Жмакин заметил меня и пригласил в качестве ассистента кафедры акушерства и гинекологии, которой он заведовал. В течение 10 лет я защитил кандидатскую диссертацию, потом докторскую.

— Какая тема Вашей докторской?

— Когда я писал докторскую диссертацию, активно развивалась гинекологическая эндокринология. Моя работа была посвящена лечению послеродовых нейроэндокринных заболеваний. Мне удалось открыть так называемый послеродовый нейроэндокринный синдром, известный сейчас как метаболический.

> Мне удалось открыть так называемый послеродовый нейроэндокринный синдром, известный сейчас как метаболический

— Ваше открытие имело мировое значение, я могу подтвердить это, ведь моя кандидатская защищена по метаболическому синдрому. Вас выдвинули после этого на руководящую должность?

— Я хотел попробовать себя в самостоятельной работе. Ректор МГМСУ Алексей Захарович Белоусов попросил помочь организовать кафедру акушерства и гинекологии лечебного факультета, которой я и стал заведовать.

В Третьем мединституте проходила подготовка врачей только из числа жителей столицы, они с удовольствием туда поступали. Был энтузиазм и возможность набрать хороших специалистов. Тогда только профессора занимали должность заведующего. На кафедре было 20–25 человек.

— Можете сказать, в каком отечественном вузе из трех подготовка была лучше?

— Мне в жизни довелось посмотреть на выпускников Первого медицинского, где я трудился 10 лет, Второго меда, в котором несколько раз был председателем выпускной комиссии, и Московского медико-стоматологического университета, где долго работал на лечебном факультете. Первый мед давал хорошую базу, имел больше возможностей. Это традиции, серьезные кафедры и подготовка. Во Втором меде упор был сделан на практическую направленность. В МГМСУ готовили специалистов для Москвы. У них база была скромнее. Не хватало аудиторий и собственных клиник. И в зависимости от того, какой институт оканчивали врачи (не все, конечно), была разная подготовка. Много видел вузов на периферии. В большинстве из них созданы лучшие условия для студентов, чем в Москве. В столице учащимся не дают помещений, пытаются отстранить. Получается, что будущие врачи оказываются лишними. Более того, сейчас считается, что преподаватели — это только педагоги, они вообще не должны заниматься лечебной работой, а студентам нужно практиковаться в основном на фантомах.

— Трудно было?

— Я первоначально набирал только мужчин, потому что наша специальность тяжелая: операции, ночные дежурства. Но в итоге пришлось от этого принципа отказаться, так как женщины существенно улучшают обстановку в коллективе. Мужчины грубеют без женского внимания. Женщины-медики — очень важная составляющая. Мужчины гораздо жестче. Женщины более мягкие, им проще объяснить. Но все, конечно, зависит от человека. У меня на кафедре была женщина-доцент, толковый человек, но жесткий, она умела держать коллектив в тонусе.

— В итоге Вас назначили главным акушером-гинекологом страны?

— Это случилось примерно через два года после назначения на должность заведующего кафедрой. Я был штатным специалистом, получал полставки и нес полную ответственность, в отличие от внештатных единиц. Я активно изучал причины материнской смертности — сепсис, кровотечения, преэклампсию. Помогал мне в этом весь коллектив кафедры. Мы первыми начали говорить о системном воспалительном ответе, о том, как все это протекает, о выраженном нарушении гемостаза. Первая статья в области акушерства была написана именно нами вместе с моим студентом (сегодня академиком РАН) Александром Давидовичем Макацарией, который потом продолжил активно заниматься данными темами. У меня появилась возможность выезжать за границу, изучать иностранные медицинские школы. Устраивались, например, советско-чешские, советско-греческие дни, мы дружили с ГДР, был обмен опытом, проходили съезды в разных странах. Побывал практически везде, кроме Австралии.

— Чем отличается наше медобразование от западного?

— В Европе шестилетнее образование получают акушерки, а акушеры-гинекологи начинают работать только после 10 лет учебы. В Германии, например, на каждого доктора приходится 8–10 медработников. В России в медицине направленность более практическая, на Западе — теоретическая. Мы меньше изучаем генетику, иммунологию, а в Европе база лучше, чем у нас. И это преимущество позволяет молодым западным специалистам работать с научным уклоном.

— Вы не боялись конкуренции?

— Профессор Березов нас так учил: «Защитил докторскую, пожалуйста, уйди». Молодой ученый после защиты диссертации даже теоретически отрицает своего учителя, как любое новое развитие выступает противником старого. Это естественный процесс. Я очень быстро стал членом-корреспондентом Академии медицинских наук. Поэтому не опасался конкурентов.

— Знаю, что Вы отстояли многих врачей в судебных тяжбах….

— В случае смерти роженицы ко мне обращались как к главному акушеру-гинекологу. Раньше при родах умирало около 1 500 женщин за год. Для сравнения: сейчас в десятки раз меньше. Я анализировал эти случаи. Основными причинами в основном являлись сепсис, кровотечение и преэклампсия. Вины акушеров-гинекологов не было, врачи просто сталкивались со сложными ситуациями. Я разъяснял. Как правило, следственные органы это понимали.

— Сегодня Вы работаете в Научном медицинском исследовательском центре акушерства и гинекологии?

— Меня пригласил академик Владимир Иванович Кулаков, в то время он был директором Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.

Я развивал научное направление института, став замдиректора по научной работе. То время, 1990-е годы, было очень сложным для ученых, финансирование было недостаточным, наука не субсидировалась.

— Центр с тех пор очень изменился?

— Национальный НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова сегодня — крупнейшее в стране и Европе лечебное учреждение, его директор академик Геннадий Тихонович Сухих организовал научно-практическую работу Центра на современном уровне. Удалось внедрить молекулярно-генетические исследования, открыть институты онкологии и маммологии, общей хирургии и неонатологии. Началась хирургия плода, совершенствуется хирургия новорожденных. Центр помогает в диагностике и лечении тяжелых больных и беременных из разных регионов, проводит консультации по всей стране.

Открыто семь хирургических отделений. Ни в каком другом учреждении, акушерском или гинекологическом, не делается такого количества качественных и сложных операций.

В Центре работают лучшие специалисты: акушеры, гинекологи, неонатологи, терапевты, хирурги. Они ездят за границу для обмена опытом и научного развития.

И если меня спросят: «Где лучше всего сейчас рожать?», то я отвечу: «В нашем Центре».

— Развиваются ли новые направления?

— Да, неонатальная диагностика плода по крови матери, генетические способы диагностики. Началось развитие внутриутробной хирургии. Акушеры и онкологи объединены в отделении онкологии и маммологии.

Развивается в Центре и кардиология плода. Появилась возможность диагностировать нарушение сердечного ритма и проводить лечение.

И конечно, следует отметить развитие у нас такого важного направления, как онлайн-консультации, особенно актуального в период пандемии коронавируса. За месяц порой выходит несколько тысяч.

Сегодня Центру дано задание курировать всех беременных в стране, которые находятся на искусственной вентиляции легких в связи с COVID-19. Наши врачи выезжают в регионы России, помогают лечить тяжелых беременных.

> Центру дано задание курировать всех беременных в стране, которые находятся на искусственной вентиляции легких в связи с COVID-19

> Надо быть влюбленными в свою специальность, стараться проникать в нее глубже, причем необязательно с первых шагов

— Какие программы сегодня освоены Российским обществом акушеров-гинекологов (РОАГ), президентом которого Вы являетесь?

— Самые главные направления нашей работы — это улучшение медпомощи беременным и защита врачей — акушеров-гинекологов. С первой с задачей мы справляемся довольно успешно: знания улучшаются, показатели тоже. Однако защищать врачей мы пока еще не научились.

Другая наша инициатива — проведение специализированных занятий по всей стране под руководством вице-президента РОАГ Игоря Ивановича Баранова. Для реализации данной программы требуется очень серьезная организация. Необходимо собирать ведущих специалистов в нашей области из разных регионов России, в том числе из Центра, для организации лекций, докладов и обмена опытом.

— Как Вы оцениваете работу госпиталя для лечения пациенток с COVID-19 на базе НМИЦ?

— Коронавирус — это серьезно. Мировая проблема и угроза, массовая пандемия, которая крайне негативно сказалась и продолжает сказываться на всех сферах жизни, включая экономику.

Для Центра работа COVID-госпиталя — успешный опыт. Никто из наших специалистов не отказывался работать в «красной» зоне. В собственных лабораториях Центра оперативно выявлялось наличие вируса и антител, модернизированная методика позволяет делать такие тесты быстрее, открыт институт реаниматологии, специалисты которого необходимы в тяжелой клинической ситуации.

— Какая главная задача сегодня стоит перед акушерами-гинекологами?

— Самыми главными задачами являются повышение квалификации акушеров-гинекологов, улучшение качества медицинского образования.

— Ваши пожелания врачам — читателям журнала «Медицинский оппонент»?

— Надо быть влюбленными в свою специальность, стараться проникать в нее глубже, причем необязательно с первых шагов. Когда человек становится более образованным в своем деле, он начинает его больше любить. И такой специалист всегда будет успешным. Журналу «Медицинский оппонент» желаю активной деятельности, оставаться на таком же высоком уровне, поддерживать интерес врачей к своей профессии.

УДК 618.14–006

Генетические маркеры лейомиом и предрасположенность к развитию и рецидивированию заболевания

М.В. Кузнецова, к.б.н., с.н.с., **Н.С. Согоян,** к.м.н,
Д.Ю. Трофимов, д.б.н., профессор

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

РЕЗЮМЕ. В работе выявлены клинико-анамнестические и молекулярно-генетические маркеры, которые могут быть использованы для прогнозирования риска развития и рецидивирования миомы матки. Исследована частота соматических мутаций в экзоне 2 гена *MED12* среди пациенток с одиночной и множественной лейомиомой, а также с рецидивами заболевания. Мутации достоверно чаще встречаются в миомах женщин с отягощенным анамнезом. Множественные лейомиомы больше подвержены рецидивированию, чем одиночные. Проведено генотипирование по шести локусам (rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs17677069) генов *ESR1*, *FBN2*, *CELF4*, *KCWMB2*. Частоты полиморфизмов достоверно различаются не только между общей выборкой женщин с миомами и группой сравнения, но и между пациентками, разделенными на группы в зависимости от отягощенности анамнеза и наличия рецидивов. Показано, что маркерами высокого риска рецидивирования лейомиомы являются отягощенный семейный анамнез по данному заболеванию, наличие множественной миомы матки, а также повышенный индекс массы тела.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МИОМА МАТКИ, *MED12*, РЕЦИДИВИРОВАНИЕ ЛЕЙОМИОМЫ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кузнецова М.В., Согоян Н.С., Трофимов Д.Ю. Генетические маркеры лейомиом и предрасположенность к развитию и рецидивированию заболевания. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 12–17.

UDC 618.14–006

Leiomyoma's Genetic Markers and a Predisposition to Disease Development and Recurrences

M.V. Kuznetsova, N.S. Sogoyan, D.Yu. Trofimov

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 study identified clinical-anamnestic and molecular-genetic markers of leiomyoma that could be used for prognosis of a disease risk and an appearance of recurrences. We also estimated the frequency of somatic mutations in exon 2 of the *MED12* gene in two groups of patients: 1) patients with solitary myoma; 2) with multiple myoma. In each group, we also investigated a number of patients with recurrences. We compared frequencies of *MED12* somatic mutations between patients with familiar history of myoma, and estimated that such mutations occur more frequently in this patient's cohort. Multiple myoma is a reason of recurrence more often than solitary one. Genotyping of rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs17677069 (located on genes *ESR1*, *FBN2*, *CELF4*, and *KCWMB2* respectively) was performed. The reliable difference between analyzed groups was detected. The three groups (all patients with myomas, patients with familiar history of myoma and patients with recurrent myoma) differ from a control group per allelic frequencies. We also demonstrated that a familiar history of myoma, multiple myoma and a high body mass index could be used as clinical markers of an elevated risk of recurrent myoma.

KEYWORDS: UTERINE MYOMA, *MED12*, RECURRENCE OF LEIOMYOMA

FOR CITATION: Kuznetsova M.V., Sogoyan N.S., Trofimov D.Yu. Leiomyoma's genetic markers and a predisposition to disease development and recurrences. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 12–17.

Введение

Лейомиома — моноклональная опухоль из гладкомышечных клеток шейки или тела матки [1], занимающая первое место среди доброкачественных новообразований женской репродуктивной системы. Обнаруживается у 70–80% женщин, обычно в репродуктивном возрасте [1, 2, 3]. При этом все чаще диагностируется у молодых пациенток до 30 лет, не реализовавших репродуктивную функцию [4].

В структуре гинекологической заболеваемости в настоящее время миома матки уверенно занимает второе место, уступая лишь воспалительным заболеваниям органов репродуктивной системы. Однако, несмотря на доброкачественность процесса, его симптоматика достаточно многообразна: дисфункция тазовых органов, аномальные маточные кровотечения, анемия, болевой синдром [5, 6]. Это существенно ухудшает качество жизни современных женщин, снижая их работоспособность в связи с повышенной утомляемостью и слабостью, развивающимися на фоне менометроррагии и хронической анемии, с диспареунией, увеличивая частоту госпитализаций в гинекологические стационары. Такая распространенность делает данное заболевание главной причиной гистерэктомии во многих странах [7, 8]. Так, в России, согласно различным источникам, по поводу симптомной миомы матки производится до 50–70% операций в гинекологических стационарах. Среди них проводится до 370 тысяч гистерэктомий ежегодно [9, 10], что характеризует миому матки как одну из важнейших угроз репродуктивному здоровью женщин.

Социальная значимость заболевания высока также в связи с важной ролью данной гинекологической патологии в структуре женского бесплодия. Миому матки обнаруживают в 23,5% случаев у женщин как с первичным бесплодием (наблюдается почти у каждой четвертой-пятой больной с этим диагнозом), так и со вторичным [11, 12, 13].

Частота рецидивирования заболевания после проведения реконструктивно-пластических операций является довольно острой проблемой. Согласно опубликованным данным, процент рецидивов после миомэктомии может достигать 90%, что обуславливает необходимость повторного хирургического лечения у 1,3–27% больных. При наличии множественных узлов риск рецидивирования выше, что, возможно, представляет персистенцию патологического гиперпластического процесса, составляя 59% случаев. Риск повторной операции при множественной миоме матки — 26%. При единичном узле рецидив миомы составляет 27%. Риск повторной операции, связанной с ним, — 11% [14, 15, 16].

Несмотря на стремительное совершенствование молекулярно-биологических методов исследований, этиопатогенетические механизмы возникновения лейомиомы остаются недостаточно изученными. Однако установлено, что заметный вклад в повышение риска развития заболевания вносят возраст пациентки и этническая принадлежность. Например, среди женщин афроамериканского происхождения, проживающих в США, миома матки встречается в 2–3 раза чаще, нежели у представительниц европеоидной расы [17, 18]. Также увеличивают риск развития заболевания нарушения в работе иммунной и эндокринной систем, семейный анамнез, повышенный индекс массы тела (ИМТ), стрессы и генетические аберрации [19, 20, 21, 22].

> Лейомиома — моноклональная опухоль из гладкомышечных клеток шейки или тела матки, занимающая первое место среди доброкачественных новообразований женской репродуктивной системы

Обнаружение семейных форм лейомиомы у 5–10% женщин [23] может свидетельствовать о ключевой роли наследственности в патогенезе миомы матки. Первое сообщение об этом появилось еще в 1938 году, когда группой исследователей было выявлено, что заболевание в 4,2 раза чаще диагностируют у родственников первой степени родства, чем в среднем в популяции. В более поздних публикациях такие данные неоднократно подтверждались [24].

Пациенты и методы

Всего было обследовано 305 пациенток, находящихся на лечении в гинекологическом отделении отдела оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2016 по 2020 год. Все женщины соответствовали критериям включения и после ознакомления с целью и поставленными задачами исследования подписали информированное добровольное согласие на участие.

Разделение пациенток на группы, данные по которым собирали отдельно, производилось с учетом семейного анамнеза по миоме матки. Кроме того, в каждой из них были выделены подгруппы женщин с рецидивом заболевания.

Всего сформировалось три группы (в частности, три подгруппы) пациенток, включенных в исследование:

— I группа — 141 женщина репродуктивного возраста с миомой матки и отягощенным анамнезом по данному заболеванию;

— подгруппа Ia — 58 пациенток с рецидивом миомы матки;

— II группа — 119 женщин репродуктивного возраста с заболеванием и без отягощенного анамнеза по нему;

— подгруппа IIa — 32 пациентки с рецидивом миомы матки;

— III группа — 45 женщин репродуктивного возраста, не имеющих точной информации по поводу анамнеза;

— подгруппа IIIa — 14 пациенток с рецидивом миомы матки.

Молекулярно-генетический этап включал две стадии. На первой произведено исследование соматических мутаций в гене *MED12*.

На первой стадии проводили анализ соматических мутаций в экзоне 2 гена *MED12* (общая длина ампликона — 320 п. н.). Амплификацию ДНК осуществляли на приборе «ДТпрайм» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Последовательности нуклеотидов были определены путем секвенирования методом Сэнгера с помощью системы ABI Prism 3100 (Applied Biosystems, США). Полученные хроматограммы анализировались на наличие двойных сигналов (мутация признавалась достоверной лишь в случае ее детекции как на прямом, так и на обратном прочтении).

Затем отобранные по установленным критериям (отягощенный семейный анамнез по миоме матки и наличие соматических мутаций в гене *MED12)* образцы и 14 контрольных образцов (женщины в постменопаузе, не имевшие в анамнезе заболевания) генотипировали на чипах SNP 6.0 (Affymetrix, США). После статистического анализа 906 600 однонуклеотидных полиморфизмов (rs), распределенных по всему геному, выбраны наиболее отличающиеся по частоте аллелей однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), которые в дальнейшем были проанализированы на общих выборках.

Исследование выбранных однонуклеотидных последовательностей производилось с помощью секвенирования по методу Сэнгера. ПЦР-реакцию для этого проводили в объеме 10 мкл: 4,5 мкл H_2O; 2 мкл 5x Sequensing Buffer (Applied Biosystems, США); 1,5 мкл Big Dye X-terminator v. 1.1 (Applied Biosystems, США). Последовательности ампликонов были сопоставлены с соответствующими референсными последовательностями по каждому rs, извлеченными из GeneBank.

Результаты исследования

Среди общей выборки пациенток женщины с отягощенным анамнезом составили 46%, без отягощенного — 39%. У 15% не было точной информации о семейном анамнезе. Пациентки с рецидивами среди выборки — 58 (41%), 32 (27%) и 14 (31%) в подгруппах Ia, IIa и IIIa соответственно (p = 0,017).

> Обнаружение семейных форм лейомиомы у 5–10% женщин может свидетельствовать о ключевой роли наследственности в патогенезе миомы матки

В подгруппах с рецидивами миом матки распределение женщин с метаболическим синдромом было следующим: Ia — 31 (53%), IIa — 21 (67%) и IIIa — 11 (80%). При статистическом анализе показателей ИМТ в этих подгруппах выявили достоверную разницу по сравнению с группами I, II и III в количестве пациенток с высоким ИМТ. Данные свидетельствуют о возможной связи метаболического синдрома с риском рецидивирования миомы матки.

Было проведено сравнение подгрупп с рецидивами заболевания с общими выборками. Это позволило сделать вывод, что множественная миома матки может являться фактором риска рецидивирования, так как она чаще выявляется среди пациенток, имеющих рецидив болезни в анамнезе. Так, в I и Ia — 105 (74,5%) и 54 (93%) соответственно, (p = 0,025), в II и IIa — 68 (57%) и 29 (92%) (p = 0,02), в III и IIIa — 24 (53%) и 14 (100%) соответственно, p = 0,045.

Анализ частот разных вариантов соматических мутаций в экзоне 2 гена *MED12* показал различия не только в исследуемых группах, но и в подгруппах с рецидивами миомы матки в анамнезе (**табл. 1**).

При сравнении групп по наличию мутаций в экзоне 2 гена *MED12* обнаружилось, что они чаще вы-

Таблица 1. Статус гена *MED12* в группах сравнения

Table 1. Status of the *MED12* gene in the comparison groups

	Группа I Group 1			Группа II Group 2			Группа III Group 3			Уровень значимости, p Significance level, p
		Ia	p		IIa	p		IIIa	p	
Число пациентов Patients No	57	21	p = 0,4	45	16	p = 0,284	24	12	p = 0,807	p = 0,014 (I и II) p = 0,1 (II и III), p = 0,7 (I и III) p = 0,014 (I and II) p = 0,1 (II and III), p = 0,7 (I and III)
Число MED12+ пациентов Number of patients with MED12+	38 (67%)	16 (76%)		19 (42%)	9 (56%)		15 (62%)	8 (67%)		
Число миоматозных узлов Number of myomatous nodes	151	63	p = 0,021	115	30	p = 0,2	56	34	p = 0,907	p < 0,001 (I и II), p = 0,3 (II и III), p = 0,03 (I и III) p <0,001 (I and II), p = 0,3 (II and III), p = 0,03 (I and III)
Число MED12+ узлов Number of MED12+ nodes	90 (60%)	48 (76%)		39 (34%)	14 (47%)		24 (43%)	15 (44%)		

Таблица 2. Распределение вариантов аллелей полиморфизма rs2861221 в исследуемых группах

Table 2. Distribution of allelic variants of polymorphism rs2861221 in the studied groups

	Варианты аллелей Allelic variants		
Группы сравнения Comparison groups	CC	CG	GG
Вся популяция, n = 255 Whole population, n = 255	166 (65%)	68 (27%)	21 (8%)
Группа сравнения, n = 40 Comparison group, n = 40	18 (45%)	12 (30%)	10 (25%)
Пациенты с миомой матки, n = 215 Patients with uterine myoma, n = 215	148 (69%)	56 (26%)	11 (5%)
Группа I, n = 98 Group 1, n = 98	73 (77%)	23 (23%)	2 (2%)
Группа II, n = 87 Group 2, n = 87	56 (64%)	28 (32%)	3 (3,4%)
Группа III, n = 30 Group 3, n = 30	19 (63%)	5 (17%)	6 (20%)

являются среди пациенток с отягощенным семейным анамнезом по заболеванию (38 (67%)), чем в группе без отягощенного анамнеза (19 (42%)), p = 0,014. В группу III были включены те, кто не имел точной информации по поводу семейного анамнеза. Число MED12+ пациенток в ней составило 15 (62%). Это подтверждает высокую распространенность данных мутаций в общей популяции, независимо от отягощенности анамнеза (p = 0,1).

В случае сравнения статуса миоматозных узлов (МУ) была также обнаружена статистически достоверная разница между группами в зависимости от отягощенности анамнеза. Таким образом, доля узлов с соматическими мутациями в гене *MED12* распределилась следующим образом: в группе I в 90 (60%) МУ выявились мутации, в подгруппе Ia 48 (76%) МУ имели статус MED12+ (p = 0,021), в группе II — 39 (34%), в подгруппе IIa — 14 (47%), p = 0,2, в группе III — 24 (43%), в подгруппе IIIa — 15 (44%), p = 0,907. Статистически достоверным оказалось как отличие частоты встречаемости MED12+ миоматозных узлов в подгруппе Ia от группы I (p = 0,021), так и различие между группами I и II (p < 0,001) и I и III (p = 0,03). Вновь соматические мутации в экзоне 2 гена *MED12* чаще обнаруживались в МУ женщин с отягощенным анамнезом.

Генотипирование на чипах SNP 6.0 группы (n = 20) с отягощенным семейным анамнезом и наличием соматических мутаций в гене *MED12* и 14 пациенток группы контроля (в менопаузе без миомы матки в анамнезе и отягощенного анамнеза по данному заболеванию) позволило выявить 6 полиморфизмов (rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069), локализованных в генах *ESR1*, *FBN2*, *CELF4*, *KCNMB2*, частоты аллелей которых статистически отличались у женщин с отягощенным анамнезом по миоме матки по сравнению с группой контроля.

Для каждого полиморфизма были определены частоты по аллелям в каждой группе и подгруппе, а также проведено сравнение исследуемых групп со всей популяцией и со всеми пациентками, имеющими данное заболевание.

Анализ вариантов аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs2861221, расположенного в гене *CELF4*, выявил 3 возможных варианта: гомозиготные CC и GG, гетерозиготный CG. Их распределение по группам сравнения представлено в **табл. 2**.

При сравнении вариантов аллелей данного полиморфизма не было выявлено различия между основными исследуемыми группами и подгруппами с рецидивами (p = 0,310, p = 0,673, p = 0,603). Однако по одному из полиморфизмов (rs2861221) ни у одной пациентки с рецидивом заболевания (подгруппы Ia, IIa, IIIa) не обнаружено гомозиготного GG, что может являться признаком протективного варианта в отношении рецидивирования миом матки (**рис. 1**).

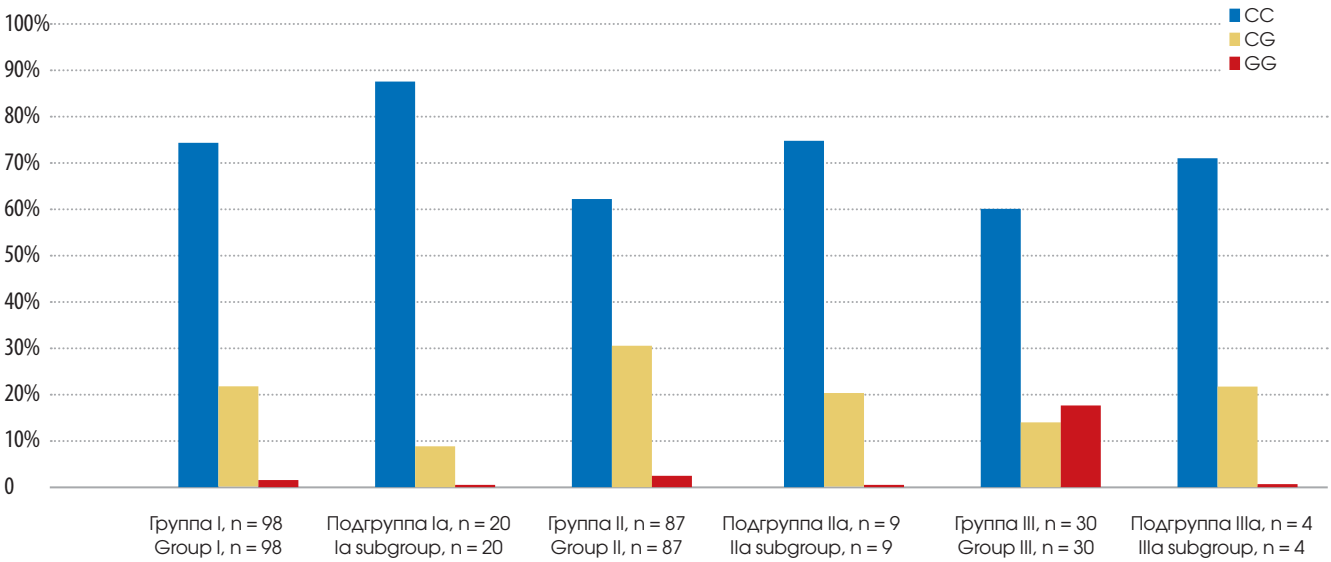
Обсуждение

Частота рецидивирования миомы матки достаточно высока и, по некоторым данным, может достигать 90% [25, 26]. Это делает поиск молекулярных маркеров развития и рецидива заболевания крайне актуальным, поскольку данные признаки могут быть использованы для прогнозирования подобных рисков развития.

Известно, что большой вклад в рецидивирование миомы матки может вносить наследственная отягощенность [27]. Полученные нами результаты это полностью подтвердили. На клиническом этапе проведенного нами исследования было установлено, что среди пациенток с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки у 58 (41%) обнаружен рецидив заболевания. В то время как в подгруппах IIa и IIIa (p = 0,017) данный показатель составил 32 (27%) и 14 (31%) соответственно. При этом у пациенток с отягощенностью анамнеза по миоме матки рецидив возникал достоверно раньше, в течение первых 6 месяцев после проведенного хирургического вмешательства (33%), по сравнению с остальными исследуемыми группами (9 и 7% в группах II и III). Полученные результаты свидетельствуют о том, что отягощенность

Рисунок 1. Распределение вариантов аллелей полиморфизма rs2861221 в группах исследования

Figure 1. Distribution of allelic variants of polymorphism rs2861221 in study groups



семейного анамнеза может являться фактором риска рецидивирования заболевания.

Соматические мутации в экзоне 2 гена *MED12* являются самым интенсивно изучаемым молекулярным маркером миомы матки [28]. Их анализ в нашей работе выявил некоторые генетические особенности, которые могут быть использованы в качестве маркеров высокого риска развития семейных форм данного заболевания и, возможно, его рецидивирования. Дальнейшие исследования должны быть направлены на анализ взаимосвязей между типами мутаций в экзоне 2 гена *MED12* и скоростью роста узлов, а также развития рецидивов. Во множественных миомах частота обнаружения соматических мутаций гораздо выше, чем в одиночных. При этом в разных узлах одной пациентки часто выявляются разные мутации в данном локусе. Вероятно, крупные одиночные миомы имеют несколько иной молекулярный механизм развития, чем множественные.

В результате проведенного нами полногеномного генотипирования обнаружены кандидатные полиморфизмы, которые с высокой долей вероятности участвуют в патогенезе миомы матки, в частности семейных форм данного заболевания и его рецидивирования. Среди них были rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069, локализованные в генах *ESR1*, *FBN2*, *CELF4*, *KCNMB2*.

Исследование обнаруженных полиморфизмов на большой выборке пациентов позволило выявить маркеры. Их использование может помочь прогнозировать риск развития и рецидивирования миомы матки. Такими маркерами явились гомозиготный вариант CC для однонуклеотидного полиморфизма rs3020434, гомозиготный GG для rs124577644, CC для rs12637801, а также AA для однонуклеотидного rs17677069.

Исследование полиморфизма rs2861221 позволило обнаружить редкий вариант GG, который не выявился у пациенток с рецидивами. Это делает его перспективным маркером прогнозирования пониженного риска рецидивирования.

Учитывая описанные клинико-анамнестические факторы развития рецидива и возможности реализации репродуктивного потенциала, крайне актуальным остается возможность внедрения в практику здравоохранения использование генетических маркеров с целью прогнозирования этих рисков для оптимизации тактики ведения пациенток, выбора объема хирургического вмешательства и сроков реализации репродуктивной функции.

Выводы

Среди клинических маркеров высокого риска рецидивирования (наряду с отягощенным семейным анамнезом по наличию миомы матки) существенную роль также играют повышенный индекс массы тела и множественность узлов.

В случае полиморфизма rs2861221 гомозиготный вариант CC может быть использован не только с целью прогнозирования возникновения заболевания, но и для определения высокого риска развития его наследственной (семейной) формы.

Литература/References

1. Адамян Л.В. Миома матки: диагностика, лечение, реабилитация. М., 2015. [Adamyan L.V. Uterine fibroids: diagnosis, treatment, rehabilitation. M., 2015. (In Russ.)].
2. Laughlin-Tommaso S.K. Non-surgical management of myomas. J. Minim. Invasive Gynecol. 2018; 25 (2): 229–236.
3. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG 2017; 124 (10): 1501–1512.
4. Di Tommaso S., Massari S., Malvasi A. et al. Selective genetic analysis of myoma pseudocapsule and potential biological impact on uterine fibroid medical therapy. Expert Opin. Ther. Targets 2015; 19 (1): 7–12.
5. Ukybassova T., Terzic M., Dotlic J. et al. Evaluation of uterine artery embolization on myoma shrinkage: results from a large cohort analysis. Gynecol. Minim. Invasive Ther. 2019; 8 (4): 165.
6. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F. et al. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. Hum. Reprod. Update 2018; 24 (1): 59–85.

7. Salazar C.A., Isaacson K.B. Office operative hysteroscopy: an update. J. Minim. Invasive Gynecol. 2018; 25 (2): 199–208.
8. Gingold J.A., Gueye N.-A., Falcone T. Minimally invasive approaches to myoma management. J. Minim. Invasive Gynecol. 2018; 25 (2): 237–250.
9. Радзинский В.Е., Духин А.О., Костин И.Н. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний. Акушерство и гинекология 2006; 5: 51–54. [Radzinsky V.E., Dukhin A.O., Kostin I.N. Reproductive health of women after surgical treatment of gynecological diseases. Obstetrics and Gynecology 2006; 5: 51–54. (In Russ.)].
10. Тихомиров А.Л. Миома матки. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М., 2013. [Tikhomirov A.L. Uterine myoma. Pathogenetic substantiation of organ-preserving treatment. M., 2013. (In Russ.)].
11. Vitagliano A., Noventa M., Saccardi C. et al. Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: evidence from the first systematic review of literature. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 297 (4): 823–835.
12. Nicolaus K., Bräuer D., Sczesny R. et al. Unexpected coexistent endometriosis in women with symptomatic uterine leiomyomas is independently associated with infertility, nulliparity and minor myoma size. Arch. Gynecol. Obstet. 2019; 300 (1): 103–108.
13. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В. и др. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при миоме матки. Гинекология 2015; 5: 60–64. [Podzolkova N.M., Koloda Yu.A., Korennaya V.V. et al. The effectiveness of assisted reproductive technologies in patients with uterine myoma. Gynecology 2015; 5: 60–64. (In Russ.)].
14. Kotani Y., Tobiume T., Fujishima R. et al. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2018; 44 (2): 298–302.
15. Vidal-Mazo C., Forero-Diaz C., Lopez-Gonzalez E. et al. Clinical recurrence of submucosal myoma after a mechanical hysteroscopic myomectomy: review after 5 years follow up. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019; 243: 41–45.
16. Aksoy R.T., Tokmak A., Guzel A.I. et al. Effect of pregnancy on recurrence of symptomatic uterine myomas in women who underwent myomectomy. Hippokratia 2018; 22 (3): 122–126.
17. Aissani B., Zhang K., Wiener H. Evaluation of GWAS candidate susceptibility loci for uterine leiomyoma in the multi-ethnic NIEHS uterine fibroid study. Front. Genet. 2015; 6: 241.
18. Murji A., Bedaiwy M., Singh S.S., Bougie O. Influence of ethnicity on clinical presentation and quality of life in women with uterine fibroids: results from a prospective observational registry. J. Obstet. Gynaecol. 2019.
19. Chang C.-C., Hsieh Y.-Y., Lin W.-H., Lin C.-S. Leiomyoma and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms: a systematic review. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2010; 49 (3): 247–253.
20. Pavone D., Clemenza S., Sorbi F. et al. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 46: 3–11.
21. Altinkaya S.O., Avcioglu S.N., Sezer S.D., Ceylaner S. Analysis of TP53 gene in uterine myomas: No mutations but P72R polymorphism is associated with myoma development. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019; 45 (10): 2088–2094.
22. Konenkov V.I., Koroleva E.G., Orlov N.B. et al. Blood serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, TNFα, IL-8, IL-12p70, and IFNγ) in patients with uterine myoma. Bull. Exp. Biol. Med. 2018; 165 (5): 698–701.
23. Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М., 2008. [Adamyan L.V., Spitsyn V.A., Andreeva E.N. Genetic aspects of gynecological diseases. M., 2008. (In Russ.)].
24. Zhang K., Wiener H., Aissani B. Admixture mapping of genetic variants for uterine fibroids. J. Hum. Genet. 2015; 60 (9): 533–538.
25. Bourdel N., Bonnefoy C. Hysteroscopic myomectomy: recurrence and satisfaction survey at short- and long-term. Gynecol. Obs. Biol. Reprod. 2011; 40: 116–22.
26. Aksoy R.T., Tokmak A., Guzel A.I., Yildirim G. Effect of pregnancy on recurrence of symptomatic uterine myomas in women who underwent myomectomy. Hippokratia 2018; 5: 122–126.
27. Савицкий Г.А., Вихляева Е.М. Миома матки. Патогенетические и терапевтические аспекты. Акушерство и гинекология 1996. 56 с. [Savitsky G.A., Vikhlyaeva E.M. Uterine myoma. Pathogenetic and therapeutic aspects. Obstetrics and Gynecology 1996. 56 p. (In Russ.)].
28. Mäkinen N., Mehine M., Tolvanen J. et al. *MED12*, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. Science 2011; 334 (6053): 252–5.

Вклад авторов. М.В. Кузнецова, Н.С. Согоян, Д.Ю. Трофимов: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. M.V. Kuznetsova, N.S. Sogoyan, D.Yu. Trofimov: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.

Статья поступила: 14.04.2021.
Принята к публикации: 16.05.2021.
Article received: 14.04.2021.
Accepted for publication: 16.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Кузнецова Мария Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Телефон: +7 (495) 438-13-41*.

Согоян Нелли Сережаевна, к.м.н., аспирант отделения оперативной гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Телефон: +7 (495) 438-40-68*.

Трофимов Дмитрий Юрьевич, д.б.н., профессор РАН, директор Института молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ». Телефон: +7 (495) 438-13-41*.

* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION
Kuznetsova Maria Vladimirovna, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Methods, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7 (495) 438-13-41*.

Sogoyan Nelli Serezhaevna, PhD, post-graduate student, Department of Operative Gynecology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7 (495) 438-40-68*.

Trofimov Dmitry Yurievich, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Molecular Genetics of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7 (495) 438-13-41*.

* Address: 117997, Moscow, 4, Academician Oparina St.
E-mail: info@oparina4.ru.

УДК 616.831–006–053

Пренатальная диагностика редкой врожденной опухоли головного мозга у плода

А.Е. Волков, к.м.н., с.н.с., **Л.В. Каушанская,** д.м.н.,профессор
В.В. Волошин, к.м.н., с.н.с.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ. Врожденные опухоли мозга встречаются крайне редко. В нашем исследовании представлен случай диагностирования врожденной мультиформной глиобластомы. В задачи входило изучение возможностей пренатальной (антенатальной) диагностики опухолей головного мозга плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПЛОД, ГОЛОВНОЙ МОЗГ, МУЛЬТИФОРМНАЯ ГЛИОБЛАСТОМА, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Волков А.Е., Каушанская Л.В., Волошин В.В. Пренатальная диагностика редкой врожденной опухоли головного мозга у плода. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 18–21.

UDC 616.831–006–053

Prenatal Diagnosis of Rare Congenital Brain Tumor in Fetus

A.E. Volkov, L.V. Kaushanskaya, V.V. Voloshin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY. Congenital brain tumors are extremely rare. Our study presents a case of diagnosing congenital glioblastoma multiforme. The tasks included studying the possibilities of prenatal (antenatal) diagnosis of fetal brain tumors.

KEYWORDS: FETUS, BRAIN, GLIOBLASTOMA MULTIFORM, PRENATAL DIAGNOSTICS

FOR CITATION: Volkov A.E., Kaushanskaya L.V., Voloshin V.V. et al. Prenatal diagnosis of rare congenital brain tumor in fetus. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 18–21.

Введение

Врожденные опухоли мозга — чрезвычайно редкие состояния, составляющие всего 0,5–1,9% от всех опухолей мозга у детей всех возрастов [1]. Встречается в среднем 0,34 случая на 100 000 живорожденных [2].

Перечень нозологических форм этих опухолей весьма широк. Список их разнообразен при весьма схожих эхографических характеристиках. Это и липомы мозолистого тела, и папилломы сосудистых сплетений, а также тератомы различной степени «зрелости», астроцитомы, глиобластомы, краниофарингиомы, медуллобластомы, эпендимобластомы и пр. [3–5]. Лидерами по распространенности среди опухолей головного мозга у новорожденных, составляя от одной трети до половины случаев, являются тератомы [6]. На сегодняшний день в литературе представлено более 50 случаев пренатальной ультразвуковой диагностики (УЗД) таких внутричерепных новообразований [7–9]. Чаще они встречаются у мальчиков, чем у девочек. Архив пренатальной УЗД иных опухолей головного мозга весьма скуден.

Пренатальный диагноз внутричерепных новообразований, как правило, не вызывает трудностей. Опухоль ЦНС у плода следует заподозрить при наличии массивных поражений, кистозных и/или солидных образований или при изменении размеров и формы внутричерепных структур. Новообразования мозга зачастую приводят к полному нарушению внутричерепной архитектоники, которое, как правило, сопровождается обструктивной гидроцефалией, и, как следствие, к макроцефалии.

В подавляющем большинстве случаев внутричерепные опухоли были диагностированы при эхографии в конце II — начале III семестра беременности. Однако их гистологическую принадлежность

внутриутробно определить практически никогда не удавалось. Исключение составили единичные случаи внутриутробной диагностики тератом и эпендимом. Подавляющее большинство случаев опухолей ЦНС, которые были выявлены внутриутробно, верифицированы постнатально.

Прогноз при церебральных новообразованиях у плода, как правило, неблагоприятный: в 80,4% случаев фиксируются перинатальные потери [10]. Почти у половины выживших детей отмечены выраженные нарушения психомоторного и интеллектуального развития.

Учитывая популяционную редкость встречаемости таких новообразований, приводим описание клинического случая диагностирования врожденной глиобластомы. **Цель исследования** — изучение возможностей пренатальной (антенатальной) диагностики опухолей головного мозга плода.

Пациенты и методы

Пациентка К., 22 года. Данная беременность третья, в анамнезе первые неосложненные роды здоровым ребенком, один самопроизвольный аборт в ранние сроки гестации. Беременность до третьего триместра протекала без осложнений. На 34-й неделе диагностирована анемия легкой степени. На 33-й неделе на фоне умеренного многоводия был обнаружен «врожденный порок развития головного мозга плода — в проекции бокового желудочка головного мозга гиперэхогенное образование 4,6 × 3,2 см». На 38-й неделе поступила в родильное отделение с диагнозом «образование (опухоль) головного мозга у плода; многоводие».

Муж соматически здоров, семейный анамнез у обоих родителей не отягощен. Воздействия тератогенных факторов до и во время беременности не было. Онкоанамнез супругов не отягощен.

Эхография проводилась на 12, 21 и 31-й неделях гестации в районной женской консультации и не выявила каких-либо аномалий. В родильном отделении УЗИ было сделано на аппарате Siemens Antares с использованием трансабдоминального конвексного датчика CH6–2.

Результаты исследования

При ультразвуковом исследовании выявлен один живой плод в головном предлежании. По результатам фетометрии его размеры были симметричны, соответствовали сроку доношенной беременности. Так, бипариетальный размер головы составил 92 мм, ее окружность — 380 мм, окружность живота — 330 мм, длина бедра — 70 мм.

При нейросонографии выявлена значительно измененная архитектоника головного мозга: резко истонченная кора, наличие в правой теменно-височно-затылочной области головного мозга образования неправильной формы, гетерогенной аваскулярной эхоструктуры (на фоне изоэхогенной ткани визуализировались анэхогенные включения неправильной и округлой формы), выраженная односторонняя вентрикуломегалия (расширение бокового желудочка слева до 28 мм). Размеры образования — 81,8 × 51,7 × 49,3 мм (**рис. 1, 2, 3**).

Рисунок 1. Нейросонография, серошкальное сканирование. Архитектоника мозга плода нарушена из-за патологического образования в правой теменно-височно-затылочной области

Figure 1. Neurosonography, gray-scale imaging. The architecture of the fetal brain is impaired due to a pathological formation in the right parietal-temporal-occipital area

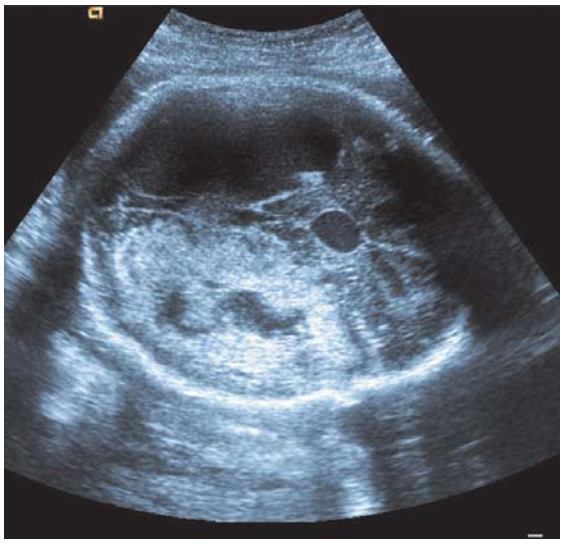
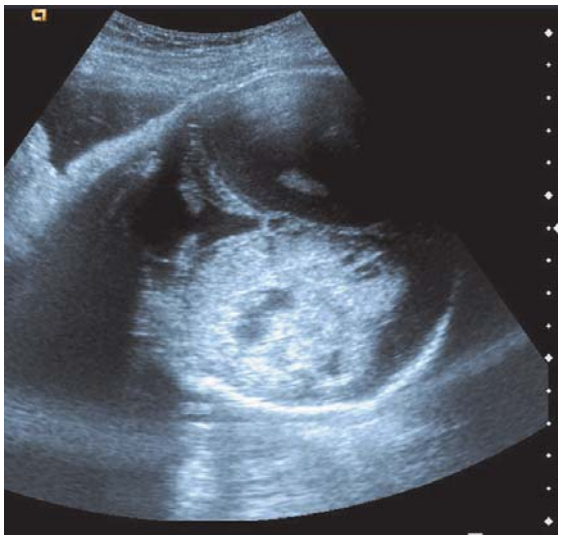


Рисунок 2. Нейросонография, серошкальное сканирование. Выраженная вентрикуломегалия

Figure 2. Neurosonography, gray-scale imaging. Severe ventriculomegaly

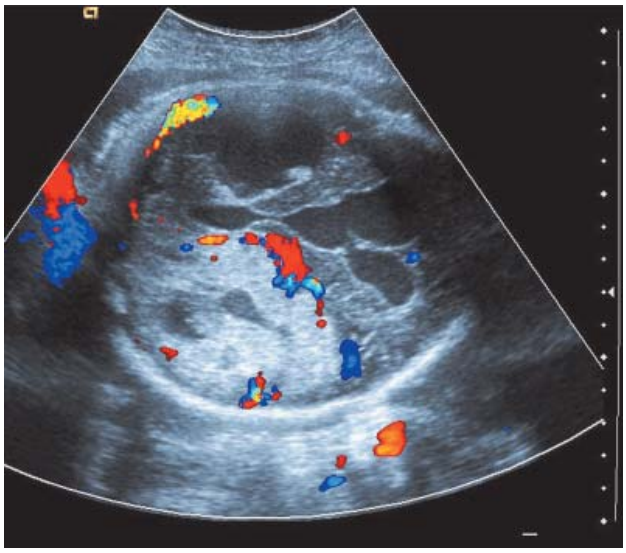


Количество амниотической жидкости было повышенным, максимальный вертикальный карман составлял 21 см. Нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока при доплерометрии не выявлено.

На основании полученных данных был установлен антенатальный диагноз «беременность 38^{+4} нед.; врожденная опухоль головного мозга; многоводие».

Рисунок 3. Нейросонография, опухоль головного мозга у плода, режим ЦДК

Figure 3. Neurosonography, fetal brain tumor, CDI mode



На следующий день через естественные родовые пути родился мальчик с оценкой по Апгар 4–6 баллов. Отмечались гипотония, гипорефлексия. Масса ребенка составила 3 000 г, длина — 50 см, окружность головы — 38 см, окружность груди — 34 см.

На седьмые сутки жизни новорожденного при магнитно-резонансной томографии головы подтверждено наличие опухоли головного мозга. Заключение: «МР-признаки более характерны для внутрижелудочковой опухоли больших размеров, исходящих, вероятно, из сосудистого сплетения бокового желудочка справа (хориоидкарцинома) с выраженной окклюзионной внутренней гидроцефалией, отмечаются смещение срединных структур, внутрижелудочковые кровоизлияния на фоне незрелости и атрофии вещества головного мозга».

При нейросонографии на 11-е сутки отмечены «внутренняя гидроцефалия, атрофия коры головного мозга, объемное образование правого полушария (височной, теменной, затылочной областей) больших размеров гетерогенной структуры, исходящее из сплетений правого желудочка».

На 33-е сутки жизни констатирована макрокрания: окружность головы — 48 см, окружность груди — 38 см, большой родничок — 10 × 11 см, малый родничок — 7 × 7 см.

На 57-е сутки ребенок умер. При патоморфологическом исследовании обнаружено, что «голова резко увеличена в размерах за счет мозгового отдела черепа (окружность головы — 54 см), выраженная подкожная венозная сеть; твердая мозговая оболочка напряжена из-за резко увеличенного в объеме левого полушария, борозды и извилины резко сглажены, уплощены. В левом полушарии мозга кора резко истончена, серое вещество практически отсутствует. Боковой желудочек резко расширен, при вскрытии из него излилось около 1 000 мл желтовато-коричневой жидкости. Сосудистое сплетение не определяется, в правом полушарии мозга в области височной доли мягкая мозговая оболочка плотно спаяна с твердой, кора истончена, на разрезах ткань мозга с плохо различимой границей между белым и серым веществом. Подкорковые образования представлены бесструктурной, дряблой массой с неразличимой

Рисунок 4. Микрофотография глиобластомы. Полиморфные клетки опухоли, окружающие клубок сосудов с пролиферирующим эндотелием. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение х400

Figure 4. Glioblastoma photomicrography. Polymorphic tumor cells surrounding a tangle of blood vessels with proliferating endothelium. Hematoxylin-eosin staining. Original magnification x400

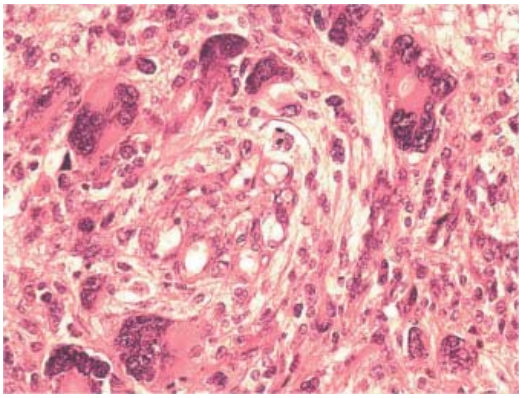
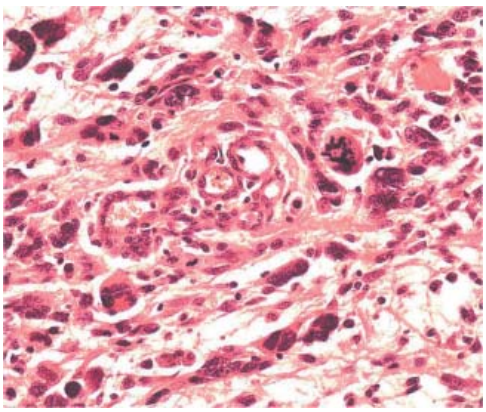


Рисунок 5. Микрофотография глиобластомы. Выраженный ядерный плеоморфизм, ангиоматоз и пролиферация эндотелия на фоне патологического митоза. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение х400

Figure 5. Glioblastoma photomicrography. Pronounced nuclear pleomorphism, angiomatosis and endothelial proliferation associated with pathological mitosis. Hematoxylin-eosin staining. Original magnification x400



структурой. Полость правого бокового желудочка и сосудистое сплетение не определяются».

При гистологическом исследовании опухоль идентифицирована как мультиформная (полиморфноклеточная) глиобластома. На **рис. 4** наглядно представлены ее полиморфные клетки, окружающие клубок сосудов с пролиферирующим эндотелием, а также многочисленные гигантские многоядерные клетки с широкой эозинофильной цитоплазмой. В ткани новообразования, состоящего из полиморфных клеток с выраженным ядерным плеоморфизмом, отмечаются ангиоматоз и пролиферация эндотелия (**рис. 5**) на фоне патологического митоза.

Выводы

Вопросы внутриутробной онкопатологии, несмотря на современные достижения пренатальной медицины, во многом остаются *terra incognita* фетального периода. Опухоли плода — редко встречающиеся состояния. Популяционная частота зарегистрирована в диапазоне 1,7–13,5 на 100 000 живорождений [11]. Практически все случаи характеризуются поздней манифестацией, поэтому диагностируются в третьем триместре, сопровождаются неоднозначным прогнозом, часто с неблагоприятным исходом [12, 13]. К сожалению, диагностический потенциал ультразвуковой визуализации при обнаружении фетальных опухолей обладает высокой чувствительностью при весьма низкой специфичности [14]. Поэтому эхография не может использоваться ни для гистоморфологической идентификации опухоли, ни для дифференциации злокачественных и доброкачественных образований [15]. Своеобразным подтверждением вышесказанного является описанный нами случай.

Однако не теряет своей актуальности мнение профессионалов о том, что «каждое подобное наблюдение еще раз доказывает, что наши возможности в идентификации сложных случаев пренатальной диагностики значительно расширяются при комплексном учете даже тех “скромных” данных, которыми мы располагаем уже сегодня».

Литература/References

1. Isaacs H. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. Pediatr. Neurol. 2002; 27: 249–261.
2. Jooma R., Kendall B.E., Hyward R.D. Intracranial tumors in neonates: a report of seventeen cases. Surg. Neurol. 1984; 21: 165–170.
3. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. М.: Реальное время, 2009. [Medvedev M.V. Prenatal echography. Differential diagnosis and prognosis. M.: Realnoe Vremya, 2009. (In Russ.)].
4. Andreeva E.N., Tchuchvaga S., Bortnovskaya N., Stog E. Case of the week. URL: www.theFetus.net.
5. Медведев М.В., Сыпченко Е.В. Возможно ли пренатально идентифицировать тип внутриутробной опухоли у плода? Пренатальная диагностика 2009; 8 (1): 77–80. [Medvedev M.V., Sypchenko E.V. Is it possible to identify the type of intrauterine tumor prenatally in the fetus? Prenatal Diagnostics 2009; 8 (1): 77–80. (In Russ.)].
6. Raisanen J.M., Davis R.L. Congenital brain tumors. Pathology 1993; 2: 103–116.
7. Бадигова Е.А. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков и синдромов. XLIX. Внутричерепная тератома. Пренатальная диагностика 2011; 10 (1): 36–38. [Badigova E.A. Prenatal diagnosis of rare congenital malformations and syndromes. XLIX. Intracranial teratoma. Prenatal Diagnostics 2011; 10 (1): 36–38. (In Russ.)].
8. Мешкова А.К. Случай пренатальной ультразвуковой диагностики тератомы головного мозга плода. Пренатальная диагностика 2015; 14 (3): 262–265. [Meshkova A.K. A case of prenatal ultrasound diagnostics of fetal brain teratoma. Prenatal Diagnostics 2015; 14 (3): 262–265. (In Russ.)].
9. Isaacs H. Fetal intracranial teratoma. A review. Fetal Pediatr. Pathol. 2014; 33 (5–6): 289–292.
10. Heckel S., Favre R., Gasser B., Christmann D. Prenatal diagnosis of a congenital astrocytoma: a case report and literature review. Ultrasound Obstet. Gynecol. 1995; 5 (1): 63–66.
11. Isaacs H. Jr. Tumors of the fetus and newborn. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 1–38, 244–297.
12. Волков А.Е. Опухоли плода. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство. 2-е изд. Ростов н/Д.: Феникс, 2007: 234–256. [Volkov A.E. Fetal tumors. Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology. A practical guide. 2nd ed. Rostov-on-Don: Phoenix, 2007: 234–256. (In Russ.)].
13. Cho J.Y., Lee Y.H. Fetal tumors: prenatal ultrasonographic findings and clinical characteristics. Ultrasonography. 2014; 33 (4): 240–251.
14. Meizner I. Introduction to fetal tumors. URL: www.theFetus.net.
15. Hodel M., Holzgreve W., Hösli I. et al. Sonographic differential-diagnosis of fetal malignant and benign surface tumours. Fetal Diagn. Ther. 1998; 13 (1): 8816.

Вклад авторов. А.Е. Волков, Л.В. Каушанская, В.В. Волошин: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. A.E. Volkov, L.V. Kaushanskaya, V.V. Voloshin: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.
Статья поступила: 03.05.2021.
Принята к публикации: 18.05.2021.
Article received: 03.05.2021.
Accepted for publication: 18.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Волков Андрей Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.
Каушанская Людмила Владимировна, д.м.н., профессор кафедры и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.
Волошин Владимир Викторович, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ*.
* Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Телефон: +7 (863) 250-42-00. E-mail: okt@rostgmu.ru.

AUTHORS INFORMATION
Volkov Andrey Evgenievich, PhD, Associate Professor of the Department of Gynecology № 1 of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Kaushanskaya Lyudmila Vladimirovna, PhD, Professor of the Department of Gynecology № 1 of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Voloshin Vladimir Viktorovich, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation*.
* Address: 344022, Rostov-on-Don, 29, Nakhichevansky lane. Phone: +7 (863) 250-42-00. E-mail: okt@rostgmu.ru.

УДК 578.834.1–616.523:618.1

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) как фактор риска реактивации генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста

Н.М. Назарова, д.м.н., в.н.с., **Д.И. Аттоева,**
В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор, **К.И. Гусаков,** к.м.н.,
Э.Р. Довлетханова, к.м.н., с.н.с., **П.Р. Абакарова,** к.м.н.

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

РЕЗЮМЕ. Анализ литературы, вошедшей в базу PubMed, показал, что иммуносупрессия, обусловленная воздействием SARS-CoV-2 на организм, может способствовать реактивации латентной вирусной инфекции, в частности Herpesviridae, в том числе вируса простого герпеса I и II типов. Эффективным подходом ведения пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом, перенесших COVID-19, является добавление в схемы лечения иммунотропных препаратов с целью предотвращения рецидивов заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2, HERPESVIRIDAE, ВПГ-1, ВПГ-2, ИНОЗИН ПРАНОБЕКС, ИММУННЫЙ ОТВЕТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Назарова Н.М., Аттоева Д.И., Прилепская В.Н. и соавторы. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) как фактор риска реактивации генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 22—28.

UDC 578.834.1–616.523:618.1

Coronavirus Infection (COVID-19) as a Risk Factor for Reactivation of Genital Herpes in Women of Reproductive Age

N.M. Nazarova, D.I. Attoeva, V.N. Prilepskaya, K.I. Gusakov, E.R. Dovlethanova, P.R. Abakarova

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. Literature review of articles included in the PubMed database showed that immunosuppression due to SARS-CoV-2 exposure may contribute to the reactivation of latent viral infection, in particular, Herpesviridae, including herpes simplex virus types I and II. Immunotropic drugs may increase management effectiveness of patients with recurrent genital herpes following COVID-19 and prevent disease relapses.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, HERPESVIRIDAE, HSV-1, HSV-2, INOSINE PRANOBEX, IMMUNE RESPONSE

FOR CITATION: Nazarova N.M., Attoeva D.I., Prilepskaya V.N. et al. Coronavirus infection (COVID-19) as a risk factor for reactivation of genital herpes in women of reproductive age. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 22—28.

Введение

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая продолжается в настоящее время. По мере течения эпидемического процесса, вызванного новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2, ответственным за острый респираторный синдром, накапливаются и систематизируются сведения о заболеваемости и его относительно отдаленных последствиях (вторичные осложнения).

Как известно, инфекция SARS-CoV-2 порождает выраженный иммунный ответ, включающий активацию противовирусного звена иммунитета — Т-клеточного (Т-хелперные [Th] и цитотоксические клетки [CTLs]) [1, 2]. Обнаружение иммуноглобулинов в крови рассматривается как индикатор, определяющий стадии заболевания и время воздействия

> Лимфопения (и/или истощение Т-клеток) рассматривается как одна из основных причин исходов заболевания и его вторичных осложнений

COVID-19 на организм [3]. Так, IgM обеспечивает первичную защиту от вирусных инфекций до выработки иммуноглобулинов IgG, играющих важную роль в сохранении длительности системного иммунитета. Однако нарушение иммунных реакций, проявляющееся снижением уровня лимфоцитов (лимфопения) и чрезмерным высвобождением цитокинов, приводит к воспалению и повреждению тканей у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Лимфопения (и/или истощение Т-клеток) рассматривается как одна из основных причин исходов заболевания и его вторичных осложнений [4]. Кроме того, активированные CD8+, Th1, Th17, NK и NKT вместе с другими врожденными иммунными клетками секретируют дополнительные цитокины для нацеливания на инфицированные вирусом клетки. Их чрезмерная стимуляция вместе с эффекторными врожденными иммунными клетками может привести к повреждению тканей [5]. В другом исследовании было продемонстрировано, что NK и CD8+ Т-клетки людей с SARS-CoV-2 имеют более высокую экспрессию ингибирующего рецептора NK — NKG2A, характеризующуюся снижением внутриклеточных уровней CD107a (маркера дегрануляции), IL-2, IFN-γ, TNF-α и гранзима B. Это указывает на нарушение функции NK и CD8+ Т-клеток у таких пациентов [6]. Несмотря на то что результаты исследования свидетельствуют о чрезмерной экспрессии иммунных локусов на Т-клетках у больных COVID-19, особенно в тяжелых случаях, необходимо продолжитьизыскания, чтобы определить, происходит ли это из-за активации или истощения Т-клеток.

Поэтому дальнейшее понимание механизмов активации иммунного ответа при SARS-CoV-2, включающее исходы заболевания (выздоровление и обострение сопутствующих хронических инфекций), имеет решающее значение для использования фармакологических препаратов. Последние потенциально могут оказывать влияние на иммунитет.

В литературе имеются сообщения о том, что SARS-CoV-2 может быть фактором риска реактивации Herpesviridae [7]. В условиях COVID-19 описаны случаи реактивации других вирусных инфекций, таких как вирус герпеса 6-го типа, вызывающего внезапную экзантему (розеолу), вирус герпеса 7-го типа, являющийся основной причиной развития хронической усталости и лимфопролиферативных процессов (онкогематологических заболеваний), опоясывающий герпес (Herpes zoster) и цитомегаловирус (ЦМВ) [8]. Быстрая идентификация сопутствующих инфекций считается оправданной ввиду влияния на прогноз и течение болезни. A. Sanchez и соавторы обнаружили реактивацию вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) в виде кожной сыпи у пациентов, перенесших COVID-19 [9]. В работе R. Gianotti и соавторов также описаны случаи кожной сыпи у больных COVID-19 из-за реактивации вирусов герпеса 6-го и 7-го типов, однако вирусологическое исследование проведено не было [10].

Данные ВОЗ (2020) тоже свидетельствуют о том, что инфекция SARS-CoV-2 может быть фактором риска реактивации Herpesviridae. Авторы другого исследования [11] выявили, что терапия глюкокортикостероидами (ГКС) у пациентов с SARS-CoV-2 способствует активации оппортунистической инфекции Herpesviridae. И одним из ее осложнений является герпетическая пневмония [12]. В проведенном исследовании P. Le Balc'h и соавторов ранее получали ГКС 44% больных в группе реактивации Herpesviridae, 20% — в группе контроля.

Таким образом, COVID-19 вызывает мультисистемный воспалительный синдром, активацию хронических вирусных инфекций, в первую очередь семейства герпес-вирусов, оказывающих важное влияние на клинический исход заболевания (герпетические пневмонии) либо наблюдающихся спустя некоторое время (2–3 месяца) после болезни (генитальный герпес, ГС). В частности, многие женщины после перенесенного COVID-19 отмечают более частые случаи рецидивирования ГС с более длительным сохранением клинической картины.

Генитальный герпес

Как известно, генитальный герпес — хроническое рецидивирующее эрозивно-язвенное вирусное заболевание, передаваемое преимущественно половым путем и вызываемое вирусом простого герпеса I и/или II типов (ВПГ-1, ВПГ-2). Аногенитальный герпес в основном связан с инфекцией ВПГ-2, тогда как ВПГ-1 в первую очередь поражает полость рта, но может затрагивать и половые пути [13]. В нескольких исследованиях сообщается о возрастающей распространенности генитальной инфекции ВПГ-1 [14]. Вирус простого герпеса является дерматонейротропным ДНК-содержащим, относящимся к подсемейству альфа-герпес-вирусов семейства Herpesviridae. Вирус простого герпеса типа 1 из подсемейства вирусов альфа-герпеса представляет собой крупный двухцепочечный ДНК-вирус с оболочкой, репликацией в ядре. Геном ВПГ-1 — это линейная двухцепочечная GC-богатая последовательность ДНК размером около 152 т. п. н. Содержит две области, называемые длинной (U L) и короткой уникальными областями (U S), которые кодируют не менее 84 белков [15]. Геном HSV-1 находится внутри нуклеокапсида, окруженного группой белков тегумента. Вокруг белков нуклеокапсида и тегумента расположена липидная оболочка, усеянная гликопротеинами, которые важны для связывания и проникновения в новые восприимчивые клетки [16]. Основными этапами жизненного цикла ВПГ-1 являются: попадание в клетку-хозяина, экспрессия вирусного гена, репликация генома, сборка вириона и выпуск нового инфекционного вируса [17]. Три класса генов ВПГ-1 экспрессируются последовательно, включая гены немедленного раннего (IE), раннего и позднего генеза. Продукты IE регулируют экспрессию ранних и поздних генов [18]. Подавление вирусной инфекции и удаление вируса из инфицированных клеток зависят от врожденного и адаптивного иммунитета

хозяина. Врожденная иммунная система выработала специализированные клетки для блокирования вирусной инфекции, репликации и выделения [19]. Во время вирусной инфекции рецепторы распознавания антигенов (PRR) играют роль в обнаружении вирусных патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMP) в инфицированных клетках. Активированные PRR, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR) и рецепторы, индуцируемые ретиноевой кислотой, индуцируют продукцию интерферона и высвобождение цитокинов. Клеточные PRR для обнаружения PAMP ВПГ-1 были подробно рассмотрены S.R. Paludan и соавторами в 2011 году [20]. Сигнальный путь интерферона типа I (IFN) является важной первой линией защиты хозяина от ВПГ-1. Различные клетки врожденного иммунитета (ВИ), включая моноциты, нейтрофилы, дендритные клетки (DC), макрофаги и естественные киллеры (NK), также играют решающую роль в подавлении инфекции ВПГ-1 [21]. Установлено, что ВПГ-1 развил несколько механизмов, позволяющих уклоняться от врожденных иммунных ответов хозяина и ослаблять его противовирусные элементы [22, 23]. Функции врожденного иммунитета человека, такие как IFN типа I и активность клеток ВИ, необходимы для подавления репликации ВПГ-1, генерации CD8+ и CD4+. Таким образом, Т-клетки требуются для подавления вирусной инфекции и реактивации вируса, а также для перевода ВПГ-1 в латентную фазу [24].

Генитальный герпес может проявляться клинически типичными и атипичными формами. Классическая картина заболевания характеризуется полиморфизмом высыпаний и, как правило, не вызывает затруднений в диагностике у практикующего врача. Однако атипичные формы генитального герпеса (одиночная, язва/эрозия/везикула, трещины в области вульвы или перианальной области, эритема без образования пузырьков, пустулезные элементы, геморрагические везикулы, изолированная дизурия и другие) требуют проведения подтверждающих лабораторных исследований [25].

В очаге инокуляции происходит размножение вирусов простого герпеса в эпителиоцитах. Далее они проникают в кровяное русло и лимфатическую систему, внедряются в нервные окончания кожи и слизистых оболочек. Продвигаясь центростремительно по аксоплазме, вирус простого герпеса достигает сначала периферических, затем сегментарных и региональных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где сохраняется пожизненно в нервных клетках (латенция в виде безоболочечных L- и PREP-частиц). Полный цикл репродукции герпес-вирусы проходят только в клетках эпителиального типа. Под воздействием триггерных факторов (стрессовых ситуаций, ультрафиолетового или радиоактивного облучения, иммунодефицитных состояний и др.) происходят реактивация вируса и манифестация заболевания.

> Т-клетки требуются для подавления вирусной инфекции и реактивации вируса, а также для перевода ВПГ-1 в латентную фазу

> Установлено, что дефицит NK-клеток сопровождается замедлением элиминации вирусов и является причиной неблагоприятного течения заболевания

Герпес-вирусная инфекция приводит к быстрому ответу в клетках, характеризующемуся индукцией интерферона. Несмотря на то что последний не вызывает противовирусного ответа (ПО), он активирует ряд им стимулированных генов, которые в совокупности действуют, подавляя репликацию и распространение вируса [26]. В настоящее время определено, что ВПГ индуцирует интерферон-независимый клеточный ПО, который впоследствии исчезает во время начала экспрессии вирусных генов. Интерфероны являются важными цитокинами врожденной и адаптивной иммунной системы и подразделяются на три основных типа: I (α или β), II (γ) и III (λ). Во время вирусных инфекций рецепторы распознавания обнаруживают вирусные нуклеиновые кислоты, вызывая продукцию интерферонов (IFN). IFN-γ, например, связывает и индуцирует передачу сигналов через рецептор IFN-γ (IFNLR), который запускает внутриклеточный путь передачи сигналов и порождает множество противовирусных ответов [27].

В дополнение к противовирусным эффектам, проявляющимся на уровне клетки, интерфероны модулируют много иммунорегуляторных функций, включающих взаимодействия между клетками, например натуральных киллеров (NK) и Th-клеток с клетками, зараженными вирусом. Известно, что передача сигналов интерферона I типа, NK-клетки и IFN-γ, полученного из NK, имеет решающее значение для раннего контроля генитальной инфекции ВПГ-2. Авторами N. Gill и M.J. Chenoweth установлено, что NK-клетки являются источником раннего появления IFN-γ в половых путях при инфицировании ВПГ-2. Однако ответ NK на генитальную инфекцию ВПГ-2 недостаточно хорошо изучен в контексте передачи сигналов IFN типа I [28].

Методы лечения

Модуляция иммунного ответа лежит в основе новейших лечебных методов воспалительных заболеваний. Эффективным подходом к лечению пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом считается добавление в схемы иммунотропных препаратов с целью блокады репродукции вируса и предотвращения рецидивов болезни [29]. Установлено, что дефицит NK-клеток сопровождается замедлением элиминации вирусов и является причиной неблагоприятного течения заболевания. Инозин пранобекс (IP) увеличивает пролиферацию клеток,

изменяет распределение клеточного цикла и усиливает NKG2D-зависимую клеточную цитотоксичность (NKG2D — natural killer group 2D). Группа авторов под руководством Michael T. McCarthy продемонстрировала, что IP усиливает цитотоксичность NK-клеток человека путем индукции метаболической активации и экспрессии лиганда NKG2D [30]. NKG2D представляет собой активирующий рецептор, экспрессируемый преимущественно на NK-клетках, CD8+ Т-клетках и некоторых популяциях CD4+ Т-клеток [31]. Лиганды NKG2D обычно не экспрессируются в здоровых клетках в состоянии покоя. Экспрессия может быть индуцирована в ответ на вирусную инфекцию, повреждение ДНК, воспалительные цитокины или активацию пролиферативных клеток [32].

Терапия вирусных инфекций генитальной области является актуальной проблемой в связи с рецидивирующим течением генитального герпеса, обусловленным пожизненной персистенцией вируса. Основные задачи лечения заболевания — уменьшение тяжести и продолжительности клинических проявлений инфекционного процесса и максимально возможное удлинение периода ремиссии. Согласно общемировой практике, при частоте рецидивов болезни не более 6 раз в год проводится эпизодическая терапия аналогами нуклеозидов (ацикловиром, валацикловиром, фамцикловиром) в период обострения. При более частом рецидивировании назначается супрессивная терапия продолжительностью не менее 4–6 месяцев. Поскольку любое обострение аногенитальной герпетической инфекции связано с неблагоприятными изменениями иммунного статуса, при лечении рецидивирующих форм заболевания целесообразно применение иммунотерапии. Она включает интерфероны или стимуляторы их эндогенного образования [33].

> Частота рецидивов (в течение 3 месяцев после лечения) генитального герпеса была существенно ниже у получавших инозин пранобекс

Эффективным подходом к лечению пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом является добавление иммунотропных препаратов в схемы с целью блокады репродукции вируса и предотвращения рецидивов заболевания.

Инозин пранобекс (гроприносин) относится к группе иммуностимулирующих средств и представляет собой синтетическое комплексное производное пурина, обладающее двойным действием: неспецифическим противовирусным и иммуностимулирующей активностью. В ассоциированной ВОЗ международной анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации лекарственных препаратов инозин пранобекс зарегистрирован в группе антивирусных лекарств для системного использования (J05AX05) [34]. Молекулярный механизм действия этого средства связан с усилением подавленными вирусами синтеза мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков. Кроме этого, инозин пранобекс оказывает прямое противовирусное действие, угнетая синтез вирусов путем встраивания инозин-оротовой кислоты в полирибосомы пораженной вирусом клетки и нарушая присоединение адениловой кислоты к вирусной мРНК. Препарат восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-хелперов и Т-супрессоров, повышает продукцию IgG, интерферона-гамма, интерлейкинов 1 и 2, снижает образование провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 4, 10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, а также повышает продукцию лимфоцитами, обладающими противовирусными свойствами, интерферона-альфа, интерферона-гамма [34]. Показаниями к применению гроприносина являются вирусные инфекции, в их числе заболевания, порожденные ВПГ-1 и ВПГ-2, Varicella zoster, вирусом Эпштейна — Барр, цитомегаловирусами; болезни, вызванные ВПЧ, и др. Y. You и соавторы изучили влияние инозина пранобекса у женщин с рецидивирующим генитальным герпесом на частоту развития рецидивов в последующем. **В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании** приняли участие 144 пациента с рецидивирующим генитальным герпесом и 144 — с рецидивирующим лабиальным. Все больные были рандомизированы на получение гроприносина (1 г 4 раза в сутки) вместе с ацикловиром-плацебо и ацикловиром (200 мг 5 раз в сутки), а также с инозином пранобексом (плацебо). По шкале общих симптомов не было выявлено различий между группами на 3-й или 7-й день лечения у пациентов с лабиальным герпесом, на 3-й или 5-й день — с генитальным герпесом. Частота рецидивов (в течение 3 месяцев после лечения) генитального герпеса была существенно ниже у получавших инозин пранобекс и ацикловир-плацебо в сравнении с группой пациентов, принимавших ацикловир и инозин пранобекс (плацебо) [35].

Однако даже комплексная терапия с использованием иммуномодуляторов не всегда позволяет избежать обострения заболевания и добиться нормализации иммунологических показателей у больных генитальным герпесом. В связи с этим необходимо продолжать лечение в межрецидивный период с целью закрепления полученного терапевтического эффекта и коррекции остаточных иммунологических нарушений. Так, П.С. Русакевич и соавторы исследовали эффективность этапной терапии при лечении рецидивирующего генитального герпеса. В период ремиссии заболевания пациенткам назначали гроприносин по схеме. В отдельных случаях при активности герпетического процесса препарат применяли по 1 г три раза в день в течение 5–7 дней в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными средствами. Использование этого лекарства способствовало нормализации иммунологических показателей у большинства пациенток (90,4%) [36].

Таблица 1. Диагностика и терапия генитального герпеса у пациенток, перенесших COVID-19 (алгоритм)

Table 1. Diagnosis and therapy of genital herpes in patients who have undergone COVID-19 (algorithm)

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10 — А60 Герпетическая инфекция половых органов и мочеполового тракта — А60.0 Герпетическая инфекция перианальных кожных покровов и прямой кишки — А60.1 Code according to the International Classification of Diseases ICD-10 — A60 Herpesviral infection of genitalia and urogenital tract — A60.0 Herpesviral infection of perianal skin and rectum — A60.1	
Оценка жалоб и клинических симптомов Medical examination and history taking	Болезненные высыпания в области половых органов и/или в перианальной области; зуд, боль, парестезии в области поражения; диспареуния; при локализации высыпаний в области уретры — зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия); при вагинальной локализации высыпаний — слизисто-гнойные вагинальные выделения; общие симптомы интоксикации (повышение температуры тела, головная боль, тошнота, недомогание, миалгия, нарушения сна), возникающие чаще при первом эпизоде заболевания, чем при его рецидиве. *Объективные симптомы:* гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых оболочек в области поражения; единичные или множественные везикулезные элементы с прозрачным содержимым на гиперемированном основании; после вскрытия везикулезных элементов образуются поверхностные, покрытые сероватым налетом эрозии размером 2–4 мм; рецидивирующие трещины слизистой оболочки наружных половых органов; увеличение и болезненность паховых лимфатических узлов. Painful rash in the genital and/or perianal area; itching, pain, paresthesia in the affected area; dyspareunia; with localization of rashes in the urethra — itching, burning, pain during urination (dysuria); with vaginal localization of rashes — mucopurulent vaginal discharge; general symptoms of intoxication (fever, headache, nausea, malaise, myalgia, sleep disturbances) that occur more often during the first episode of the disease than during its recurrence. *Objective symptoms*: hyperemia and swelling of the skin and mucous membranes in the affected area; single or multiple vesicular elements with transparent content on a hyperemic base; after opening the vesicular elements, surface erosion, covered with a grayish bloom, 2–4 mm in size is formed; recurrent cracks in the mucous membrane of the external genital organs; enlargement and soreness of the inguinal lymph nodes.
Возбудители Contagia	ВПГ-2 (70–80%); ВПГ-1 (20–30%). HSV-2 (70–80%); HSV-1 (20-30%).
Диагностика Diagnostics	· ПЦР, ПЦР-РВ — идентификация ДНК возбудителя в биоматериале с последующим определением типа вируса. · ИФА — выявление наличия антител IgG и IgM (качественный ИФА) и подсчет их концентрации (количественный ИФА). · PCR, RT-PCR — identification of the DNA of the pathogen in the biomaterial with subsequent determination of the type of virus. · ELISA — detecting the presence of IgG and IgM antibodies (qualitative ELISA) and calculating their concentration (quantitative ELISA).
Материал для исследования Specimen	Содержимое везикул, смывы с тканей и органов, мазки-отпечатки, соскобы со дна эрозий, слизистой оболочки уретры, влагалища, цервикального канала, пробы крови. Contents of vesicles, swabbing from tissues and organs, touch smears, bottom of erosions, mucous membrane of the urethra, vagina, cervical canal brushing, blood samples.
Лечение генитального герпеса Genital herpes treatment	**Лечение первичного клинического эпизода генитального герпеса:** · или ацикловир — 200 мг перорально 5 раз в сутки (7–10 дней); · или ацикловир — 400 мг перорально 3 раза в сутки (7–10 дней); · или валацикловир — 500 мг перорально 2 раза в сутки (7–10 дней); · или фамцикловир — 250 мг перорально 3 раза в сутки (7–10 дней). **Treatment of the primary clinical episode of genital herpes:** · either Aciclovir — 200 mg orally 5 times a day (7–10 days); · or Aciclovir — 400 mg orally 3 times a day (7–10 days); · or Valacyclovir — 500 mg orally 2 times a day (7–10 days); · or Famciclovir — 250 mg orally 3 times a day (7–10 days).
	Лечение рецидива генитального герпеса: · или ацикловир — 200 мг перорально 5 раз в сутки (5 дней); · или ацикловир — 400 мг перорально 3 раза в сутки (5 дней); · или ацикловир — 800 мг перорально 3 раза в сутки (2 дня); · или валацикловир — 500 мг перорально 2 раза в сутки (5 дней); · или валацикловир — 1,0 г перорально 2 раза в сутки (1 день); · или фамцикловир — 125 мг перорально 2 раза в сутки (5 дней); · или фамцикловир — 1,0 г перорально 2 раза в сутки (1 день).

Лечение генитального герпеса Genital herpes treatment	**Treatment for recurrent genital herpes:** · either Aciclovir — 200 mg orally 5 times a day (5 days); · or Aciclovir — 400 mg orally 3 times a day (5 days); · or Aciclovir — 800 mg orally 3 times a day (2 days); · or Valacyclovir — 500 mg orally 2 times a day (5 days); · or Valacyclovir — 1.0 g orally 2 times a day (1 day); · or Famciclovir — 125 mg orally 2 times a day (5 days); · or Famciclovir — 1.0 g orally 2 times a day (1 day).
	Супрессивная терапия: · или валацикловир — 500 мг 1 раз в сутки перорально; · или фамцикловир — 250 мг 2 раза в сутки перорально; · или ацикловир — 400 мг 2 раза в сутки перорально. Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально. **Suppressive therapy:** · either Valacyclovir — 500 mg orally once a day; · or Famciclovir — 250 mg orally 2 times a day; · or Aciclovir — 400 mg orally 2 times a day. The duration of suppressive therapy shall be determined individually.
Противорецидивная терапия в бессимптомный период Anti-relapse therapy in the asymptomatic period	Инозин пранобекс (гроприносин): 500 мг 2 раза в день (30 дней) Inosine pranobex (groprinosin): 500 mg 2 times a day (30 days)

Выводы

Таким образом, перенесенная коронавирусная инфекция является одним из наиболее значимых факторов риска реактивации Herpesviridae, в том числе ВПГ-1 и ВПГ-2. Результаты ряда исследований показали, что у женщин отмечается снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), иммунного ответа лимфоцитов, уменьшение функциональной активности NK-клеток и уровня основных сывороточных иммуноглобулинов. Это является основанием для использования в составе комплексной терапии генитального герпеса иммунотропных препаратов, способствующих сокращению числа рецидивов заболевания (алгоритм, **табл. 1**).

Литература/References

1. Garcia L.F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. Front. Immunol. 2020; 11: 1441.
2. Ren Y., Shu T., Wu D. et al. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. Cell. Mol. Immunol. 2020; 17 (8): 881–3.
3. Di Mauro G., Scavone C., Rafaniello C. et al. SARS-CoV-2 infection: response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. Int. Immunopharmacol. 2020; 84: 106519.
4. Tan L., Wang Q., Zhang D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal Transduct. Target. Ther. 2020; 5 (1): 33.
5. Wong J.J.M., Leong J.Y., Lee J.H. et al. Insights into the immune-pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. Ann. Transl. Med. 2019; 7 (19): 504.
6. Zheng M., Gao Y., Wang G. et al Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell. Mol. Immunol. 2020; 17 (5): 533–5.
7. Le Balc'h P., Pinceaux K., Pronier C. et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. Crit. Care 2020; 24 (1): 530.
8. Drago F., Ciccarese G., Rebora A., Parodi A. Human herpesvirus-6, -7, and Epstein — Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. J. Med. Virol. 2021; (4): 1850–1851.
9. Sanchez A., Sohier P., Benghanem S. et al. Digitate papulosquamous eruption associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. JAMA Dermatol. 2020; 156: 819–820.
10. Gianotti R., Veraldi S., Recalcati S. et al. Cutaneous clinic-pathological findings in three COVID-19-positive patientsobserved in the metropolitan area of Milan, Italy. Acta Derm. Venereol. 2020; 100 (8): adv00124.
11. Honore P.M., Barreto Gutierrez L., Kugener L. et al. SARS-CoV-2 infection as a risk factor for herpesviridae reactivation: consider the potential influence of corticosteroid therapy. Crit. Care 2020; 24 (1): 623.
12. Pines N., Tsabari R., Kerem E., Reiter J. Herpes simplex virus pneumonia in an immunocompetent child on corticosteroids for acute wheezing. Pediatr. Emerg. Care 2018.
13. Arshad Z., Alturkistani A., Brindley D., Lam C. Tools for the diagnosis of herpes simplex virus 1/2: systematic review of studies published between 2012 and 2018. JMIR Public Health Surveill. 2019; 5 (2): e14216.
14. Mtshali A., Ngcapu S., Osman F. et al. Genital HSV-1 DNA detection is associated with a low inflammatory profile in HIV-uninfected South African women, Nig. Sexually Transmitted Infections 2021, 97 (1) 33–37.
15. Kieff E.D., Bachenheimer S.L., Roizman B. Size, composition, and structure of the deoxyribonucleic acid of herpes simplex virus subtypes 1 and 2. J. Virol. 1971; 8 (2): 125–132.
16. Egan K.P., Wu S., Wigdahl B. et al. Immunological control of herpes simplex virus infections. J. Neurovirol. 2013; 19 (4): 328–345.
17. Kukhanova M.K., Korovina A.N., Kochetkov S.N. Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors. Biochemistry (Mosc.) 2014; 79 (13): 1635–1652.
18. Harkness J.M., Kader M., Deluca N.A. Transcription of the herpes simplex virus 1 genome during productive and quiescent infection of neuronal and nonneuronal cells. J. Virol. 2014; 88 (12): 6847–6861.
19. Medzhitov R., Janeway C.Jr. Innate immunity. N. Engl. J. Med. 2000; 343 (5): 338–344.
20. Paludan S.R., Bowie A.G., Horan K.A. et al. Recognition of herpesviruses by the innate immune system. Nat. Rev. Immunol. 2011; 11 (2): 143–154.
21. Swiecki M., Wang Y., Gilfillan S. et al. Plasmacytoid dendritic cells contribute to systemic but not local antiviral responses to HSV infections. PLoS Pathog. 2013; 9 (10): e1003728.
22. Su C., Zhan G., Zheng C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update. Virol. J. 2016; 13: 38.

23. Suazo P.A., Ibanez F.J., Retamal-Diaz A.R. et al. Evasion of early antiviral responses by herpes simplex viruses. Mediators Inflamm. 2015: 593757.
24. Zhang J., Liu H., Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. J. Zhejiang Univ. Sciences B 2017; 18 (4): 277–288.
25. Ryder N., Jin F., McNulty A.M. et al. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992–2006. Sex. Transm. Infect. 2009; 85: 416–419.
26. Lin R., Noyce R.S., Collins S.E. at al. The herpes simplex virus ICP0 RING finger domain inhibits IRF3- and IRF7-mediated activation of interferon-stimulated genes. J. Virol. 2004; 78 (4): 1675–84.
27. Danastas K., Miranda-Saksena M., Cunningham A.L. Herpes simplex virus type 1 interactions with the interferon system. Int. J. Mol. Sciences 2020; 21 (14): 5150.
28. Gill N., Chenoweth M.J., Verdu E.F., Ashkar A.A. NK cells require type I IFN receptor for antiviral responses during genital HSV-2 infection. Cell. Immunol. 2011; 269 (1): 29–37.
29. Lomnitzer R. Isoprinosine potentiation of human peripheral blood mononuclear cell response to mitogens: kinetics and effect on expression of the IL-2 receptor and the activity of interleukin 2. J. Clin. Lab. Immunol. 1988; 27: 91–96.
30. McCarthy M.T., Lin D., Soga T. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. European Journal of Immunology 2020.
31. Bauer S., Groh V., Steinle A. et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stressinducible MICA. Science 1999; 285: 727–729.
32. Gasser S., Orsulic S., Brown E.J., Raulet D.H. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor. Nature 2005; 436: 1186–1190.
33. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. и др. Современные аспекты тактики при генитальной герпесвирусной инфекции: обзор литературы. Гинекология 2018; 2: 67–73. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. et al. Modern aspects of tactics in genital herpesvirus infection: literature review. Gynecology 2018; 2: 67–73. (In Russ.)].
34. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи урогенитальной и перианальной локализации (систематический обзор литературы и метаанализ применения инозина пранобекса). Гинекология 2009; 5 (11). [Eliseeva M.Yu., Mynbaev O.A. Adjunctive immunotherapy of HPV-associated lesions of the mucous membranes and skin of urogenital and perianal localization (systematic literature review and meta-analysis of the use of inosine pranobex). Gynecology 2009; 5 (11). (In Russ.)].
35. You Y., Wang L., Li Y. et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. The Journal of Dermatology 2015; 42 (6): 596–601.
36. Русакевич П.С., Шмак К.И., Гришанович Р.В. Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики. Медицинские новости 2010; 3: 1–7. [Rusakevich P.S., Shmak K.I., Grishanovich R.V. Viral changes in the cervix associated with benign and precancerous lesions: new treatment and prevention options. Medical News 2010; 3: 1–7. (In Russ.)].

Вклад авторов. Н.М. Назарова, Д.И. Аттоева, В.Н. Прилепская, К.И. Гусаков, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. N.M. Nazarova, D.I. Attoeva, V.N. Prilepskaya, K.I. Gusakov, E.R. Dovlethanova, P.R. Abakarova: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.

Статья поступила: 09.04.2021.
Принята к публикации: 17.05.2021.
Article received: 09.04.2021.
Accepted for publication: 17.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н, ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Аттоева Джамиля Исмаиловна, аспирант научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н, профессор, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Гусаков Кирилл Ильич, к.м.н, научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н, научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Nazarova Niso Mirzoevna, PhD, Leading Researcher of Scientific-Polyclinic Department at National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Attoeva Jamilya Ismailovna, Postgraduate student of the Scientific-Polyclinic Department at National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Prilepskaya Vera Nikolaevna, PhD, Professor, Head of Scientific-Polyclinic Department at National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Gusakov Kirill Ilyich, PhD, Researcher of the Scientific-Polyclinic Department at National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Dovletkhanova Elmira Robertovna, PhD, Senior Researcher of Scientific-Polyclinic Department of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Abakarova Patimat Rapievna, PhD, researcher of Scientific-Polyclinic Department of the 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, st. Academician Oparina, 4. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

УДК 615.28

Возможности использования принципов рациональной антибактериальной терапии в неонатологической практике

И.И. Рюмина, д.м.н., профессор, **В.В. Зубков,** д.м.н., профессор,
И.В. Орловская, к.м.н., с.н.с

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

РЕЗЮМЕ. Инфекционно-воспалительные заболевания остаются одной из основных причин неонатальной заболеваемости и смертности. Однако клинические проявления в раннем неонатальном периоде неспецифичны, объективные лабораторные методы исследования требуют времени и сложны в интерпретации, поэтому антибактериальная терапия у новорожденных назначается, как правило, эмпирически. В статье обсуждается опыт внедрения принципов рационального антимикробного лечения у младенцев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НОВОРОЖДЕННЫЙ, ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АНТИБИОТИКИ, АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Рюмина И.И., Зубков В.В., Орловская И.В. Возможности использования принципов рациональной антибактериальной терапии в неонатологической практике. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 29–33.

UDC 615.28

Possibilities of Using the Principles of Rational Antibiotic Therapy in Neonatal Practice

I.I. Ryumina, V.V. Zubkov, I.V. Orlovskaya

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

SUMMARY. Infectious and inflammatory diseases remain one of the main causes of neonatal morbidity and mortality. However, clinical manifestations in the early neonatal period are nonspecific, objective laboratory research methods are time-consuming and difficult to interpret, therefore, antibiotic therapy in newborns is usually prescribed based on empirical examination. The article discusses the experience of introducing the principles of rational antimicrobial treatment in infants.

KEYWORDS: NEWBORN, INFLAMMATORY DISEASES, ANTIBIOTICS, ANTIMICROBIAL THERAPY

FOR CITATION: Ryumina I.I., Zubkov V.V., Orlovskaya I.V. Possibilities of using the principles of rational antibiotic therapy in neonatal practice. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 29–33.

Введение

Инфекции являются ведущими причинами заболеваемости у новорожденных и детей первого года жизни. На их долю приходится 15% неонатальных смертей во всем мире [1]. Известно, что показатели заболеваемости и смертности от инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) обратно пропорциональны гестационному возрасту и массе тела ребенка при рождении [2]. Ранний неонатальный сепсис часто определяется по положительным микробным культурам из крови или спинномозговой жидкости (полученным в течение 72 часов после рождения; в случае позднего сепсиса — через 72 часа) у пациентов с признаками или симптомами системной инфекции [2, 3]. Однако посев крови часто бывает ложноотрицательным из-за трудностей с получением достаточного объема, низкого уровня бактериемии и приема антибиотиков во время родов [4]. Кроме того, как правило, результаты микробиологического исследования не готовы до того момента, когда необходимо принять решение о назначении антибактериальной терапии (АБТ). Поскольку лабораторные тесты бывают неспецифическими, получение результатов может быть отсрочено, а клинические признаки зависят от субъективной интерпретации, часто показанием для эмпирической АБТ является толь-

Инфекции являются ведущими причинами заболеваемости у новорожденных и детей первого года жизни. На их долю приходится 15% неонатальных смертей во всем мире

ко наличие риска с низким порогом реализации инфекционного процесса.

Нередко назначается максимально длительный курс АБТ у недоношенных детей, несмотря на отсутствие роста микроорганизмов в крови, сомнительных результатов лабораторных показателей. Это может быть причиной развития некротизирующего энтероколита, бронхолегочной дисплазии, инвазивных грибковых инфекций, ретинопатии, перивентрикулярной лейкомаляции [5–8]. При необоснованном решении о назначении АБТ не принимается во внимание нарушение становления нормального микробиома. Это может иметь долгосрочные последствия, выражающиеся в дисбактериозе и формировании устойчивости микроорганизмов к антибиотикам [9, 10].

Рациональное использование АБТ основано на нескольких принципах:

• антимикробные лекарственные средства следует применять лишь в тех случаях, когда имеются доказательно обоснованные данные относительно их эффективности и безопасности при конкретном инфекционном заболевании;

• схема антибактериальной терапии должна быть построена на основании либо предполагаемого диагноза и локализации инфекционного процесса (эмпирическая терапия), либо вида выделенного и идентифицированного патогенного микроорганизма (целевая/целенаправленная терапия);

• режим дозирования (доза, кратность) и продолжительность применения антибактериального препарата должны не только обеспечивать высокую клиническую эффективность и безопасность, но и минимизировать риск формирования резистентности микроорганизмов.

Принципы рациональной антимикробной терапии подразумевают сокращение количества эмпирически назначенных антибиотиков сразу после рождения, ограничение продолжительности АБТ в ситуациях низкого риска, выбор наиболее эффективных и безопасных медикаментов, способа введения, дозировки [11, 12]. Кроме того, меры по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и инфекционному контролю (гигиена рук, одноразовый расходный материал, стерильное оборудование и т. п.) приводят к снижению инфекционной заболеваемости и, как следствие, к уменьшению количества назначаемых антибактериальных средств [13, 14].

Таким образом, лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных остается нерешенной проблемой, вызывает много вопросов и служит поводом для дискуссий. Врожденные, приобретенные, госпитальные инфекции имеют свою специфику, свои лечебные подходы, особенности выбора оптимального препарата и обоснования длительности курса терапии. Неопределенные клинические симптомы и признаки, потенциально катастрофические последствия в случае отсрочки начала лечения антибиотиками и нежелание прекратить терапию часто приводят к чрезмерному использованию антибактериальных средств не только в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, но и в отделениях второго этапа выхаживания.

Цель исследования: оптимизировать внедрение принципов рациональной терапии в клиническую практику неонатологических стационаров путем отмены необоснованных назначений антибактериальных препаратов и способа введения.

Материалы и методы

В течение 12 лет проводится аудит структуры заболеваемости новорожденных с учетом соответствия выставленных диагнозов существующим критериям для исключения гипердиагностики и полипрагмазии. Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) развернуто на 30 коек, из них 50% — совместного пребывания матери и ребенка. Проводились аудит инфекционно-воспалительных заболеваний младенцев с учетом соответствия выставленных диагнозов необходимым критериям, анализ использования антибактериальной терапии (показания для назначения антибактериальных средств, критерии отмены, смена препаратов, назначение комбинированного лечения — 2–3 антибиотика).

Результаты исследования

В течение 13 лет в отделении получили лечение 8 868 новорожденных, из них 4 382 недоношенных и 4 486 доношенных детей. Количество пролеченных пациентов с 2008 года увеличилось в 1,7 раза. С 2013 года в отделении разработана и внедрена система аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных (его основные результаты представлены в **табл. 1**), что является необходимым элементом использования рациональных подходов к назначению АБТ [15].

Мы провели анализ ИВЗ младенцев с учетом соответствия выставленных диагнозов необходимым критериям. Следует отметить, что после внедрения системы аудита количество детей, которым был поставлен диагноз «инфекционно-воспалительное заболевание» (в том числе врожденная и неонатальная пневмония), снизилось с 90 до 46% и в среднем составило 48,4%.

Одним из путей рационального использования может быть ограничение применения антибиотиков. В настоящее время общепринятым является оценка риска развития инфекции для решения об эмпирическом назначении АБТ сразу после рождения, что, с одной стороны, снижает заболеваемость ранними ИВЗ, а с другой — увеличивает количество пациентов, которым были необоснованно назначены антибактериальные препараты [16].

Таблица 1. Заболеваемость новорожденных ИВЗ, частота назначения им антибактериальной терапии в ОПННД

Table 1. Neonatal morbidity in infectious inflammatory diseases, frequency of prescribing antibiotic therapy to them in Neonatal pathology units

Год Year	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Количество детей, получивших лечение в ОПННД Number of children treated at Neonatal pathology unit	459	449	547	618	635	690	700	768	923	767	760	763	789
В том числе Including													
Недоношенные (абс.) Immature (abs.)	198	257	305	314	347	344	348	385	456	339	344	402	343
Доношенные (абс.) Mature (abs.)	261	192	242	304	288	346	352	383	467	428	416	361	446
% детей, у которых диагностировано ИВЗ, в том числе врожденная пневмония % of children diagnosed with an infectious inflammatory disease, including congenital pneumonia	65	46,7	38	45	55	59	49	42	35	39	39	34	46,9
% детей, получавших АБТ % of children receiving antibacterial therapy	90	50	55	46	68	65	55	46	45	43	44,6	52,2	58

Такая эмпирическая терапия часто продлевается до 7 дней даже при отсутствии положительных посевов крови, а также вопреки показателям системной воспалительной реакции [17].

Мы провели анализ использования АБТ (показания для назначения антибактериальных средств, критерии отмены, смена препаратов, комбинированная терапия — 2–3 антибиотика). Установлено, что ежегодно относительное количество новорожденных, которым ставили диагноз «инфекционно-воспалительное заболевание», было меньше, чем количество младенцев, получавших АБТ, в среднем на 8,3%. Это соответствует количеству детей, которым антибиотики назначались сразу после рождения эмпирически, основываясь на факторах риска. Однако после оценки клинической динамики и результатов лабораторных исследований в течение 48 часов жизни диагноз снимали, а АБТ отменяли. Эффективность такого подхода подтверждается последними данными литературы [18].

Одним из предлагаемых путей рационального использования антимикробных препаратов считается сокращение длительности и количества курсов АБТ, что в настоящее время является предметом активных дискуссий. J.B. Cantey и соавторы (2016) доказали возможность ограничения продолжительности лечения сепсиса и пневмонии при отрицательных результатах посева крови до 5 дней [19].

По данным Neonatal Network (Норвегия, 2019), средняя длительность антибиотикотерапии (межквартильный размах) составляла 8 (7–10) и 6 (5–7) дней для детей с ранним сепсисом (как с положительным, так и с отрицательным результатом гемокультуры) в период с 2009 по 2011 год, наблюдались большие различия между разными учреждениями [20].

В течение последних трех лет в ОПННД более чем у половины больных, получавших АБТ, мы ограничили продолжительность курса антибактериальных препаратов до 5 дней, если в посевах крови не отмечалось роста микроорганизмов, содержание лейкоцитов, нейтрофилов в крови, а также С-реактивного белка было в пределах нормы (или фиксировалось существенное снижение этого показателя в динамике воспалительного процесса), наблюдалась положительная клиническая динамика.

Мы придерживаемся тактики, направленной на минимизацию воздействия антибиотиков широкого спектра действия и на использование энтерального введения антибактериальных средств и/или ступенчатой антибактериальной терапии —

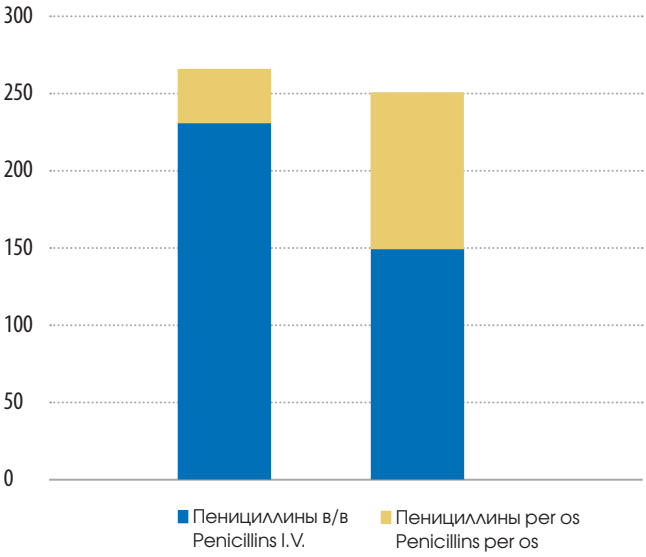
> Следует отметить, что после внедрения системы аудита количество детей, которым был поставлен диагноз «инфекционно-воспалительное заболевание» (в том числе врожденная и неонатальная пневмония), снизилось с 90 до 46% и в среднем составило 48,4%

двухэтапного применения противоинфекционных препаратов путем перехода с парентерального на пероральный путь введения в как можно более короткие сроки и с учетом клинического состояния ребенка [21]. Такой подход значительно уменьшает длительность парентерального введения антимикробного препарата, что способствует снижению стоимости лечения, сокращению сроков пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности лечения [22, 23].

В качестве основных средств стартовой терапии в неонатологии рекомендуется использовать аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановую кислоту), а также аминогликозиды (гентамицин). Учитывая способность амоксициллина разрушаться β-лактамазами, которые могут продуцировать различные микроорганизмы, мы широко применяем препараты амоксициллина/клавулановой кислоты — как для парентерального, так и для энтерального введения. У новорожденных и детей раннего возраста наиболее частый способ введения антибиотиков — внутривенный. Следует отметить высокий риск развития таких осложнений, как воздушная эмболия, экстравазация раствора, воспалительный процесс, в частности тромбоз сосудов. Внутривенный путь введения антимикробного препарата используется в том случае, если необходимо экстренное лечение заболевания в тяжелой прогрессирующей форме, когда требуется быстрое достижение высоких концентраций лекарственного средства в тканях; при наличии противопоказаний для энтерального вскармливания; при отсутствии медикамента в форме для внутреннего приема. Индивидуальный подход и оценка рисков позволили нам все шире использовать антибиотики, предназначенные для введения per os: амоксициллин/клавулановую кислоту (сироп), солютабы. В 2019 году среди всех антибактериальных средств пенициллинового ряда препараты для энтерального применения составляли 15%, в 2020-м их доля повысилась до 34% **(рис. 1)**. Безусловно, в неонатологической практике и у детей первого года жизни оральное введение антибиотиков имеет много ограничений. Так, этот способ неприемлем у недоношенных, особенно у новорожденных с экстремально низкой массой при рождении (менее 1 000 г), а также в случаях, когда ребенок находится в критическом состоянии (шок, гиповолемия, декомпенсированный ацидоз, гипоксия, потребность проведения искусственной вентиляции легких в «жестких режимах»). Тем не менее младенцам, находящимся на грудном вскармливании или получающим молочные смеси, при локализованных формах инфекционно-воспалительных заболеваний можно назначать пероральное введение тех антибактериальных

Рисунок 1. Количество детей, получавших антибиотики пенициллинового ряда, в том числе полусинтетические пенициллины (в/в и per os)

Figure 1. The number of children received penicillin antibiotics, including semi-synthetic penicillins (I. V. and per os)



средств, которые наиболее эффективны при приеме именно таким методом. В этом случае катетеризация вены и внутривенный способ введения антибактериального препарата должны быть чем-то серьезно обоснованы.

Такой подход к назначению и длительности АБТ позволил существенно снизить средний койко-день в отделении с 13,5 в 2012 до 9,7 в 2020 году.

Выводы

Антибиотики являются основными лекарственными средствами, и следует ожидать, что их использование будет оставаться высоким у новорожденных, особенно у недоношенных детей, но ненужное воздействие антибактериальных препаратов должно быть сведено к минимуму из-за значительного риска побочных эффектов. Тщательный анализ обоснованности назначения, эффективности того или иного антибактериального медикамента, длительности курса и способа введения антимикробных препаратов младенцам помогает выявить слабые места в практике их применения и позволяет составить индивидуальный план лечения для каждого пациента

Литература/References

1. Lucia Hug D.S., You D. Levels & trends in child mortality. UNICEF; 2017. Cited 2019 Oct. 10.
2. Puopolo K.M., Benitz W.E., Zaoutis T.E. Management of neonates born at «34 6/7 weeks» gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2018; 142 (6): e20182896.
3. Shane A.L., Sánchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis. Lancet 2017; 390 (10104): 1770–80.
4. Klingenberg C., Kornelisse R.F., Buonocore G. et al. Culture-negative earlyonset neonatal sepsis: at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. Front. Pediatr. 2018; 6: 285.
5. Cotten C.M., Taylor S., Stoll B. et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. Pediatrics 2009; 123 (1): 58–66.
6. Kuppala V.S., Meinzen-Derr J., Morrow A.L., Schibler K.R. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. J. Pediatr. 2011; 159 (5): 720–5.

7. Ting J.Y., Synnes A., Roberts A. et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. JAMA Pediatr. 2016; 170 (12): 1181–7.
8. Esaiassen E., Fjalstad J.W., Juvet L.K. et al. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. J. Antimicrob. Chemother. 2017; 72 (7): 1858–70.
9. Gasparrini A.J., Crofts T.S., Gibson M.K. et al. Antibiotic perturbation of the preterm infant gut microbiome and resistome. Gut Microbes 2016; 7 (5): 443–9.
10. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. Genome Med. 2016; 8 (1): 39.
11. Bertini G., Elia S., Ceciarini F., Dani C. Reduction of catheter-related bloodstream infections in preterm infants by the use of catheters with the AgION antimicrobial system. Early Hum.Dev. 2013; 89 (1): 21–5.
12. Walker S., Datta A., Massoumi R.L. et al. Antibiotic stewardship in the newborn surgical patient: a qualityimprovement project in the neonatal intensive care unit. Surgery 2017; 162 (6): 1295–303.
13. World Health Organization. Infection prevention and control [cited 2019 May 31]. Available from: https: //www.who.int/gpsc/ipc/en/.
14. Baur D., Gladstone B.P., Burkert F. et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect. Dis. 2017; 17 (9): 990–1001.
15. Broadfoot M. A delicate balance. Science 2018; 360 (6384): 18–20.
16. Achten N.B., Klingenberg C., Benitz W.E. et al. Association of use of the neonatal early-onset sepsis calculator with reduction in antibiotic therapy and safety: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr. 2019; 173 (11): 1032–40.
17. Astorga M.C., Piscitello K.J., Menda N. et al. Antibiotic stewardship in the neonatal intensive care unit: effects of an automatic 48-hour antibiotic stop order on antibiotic use. J. Pediatric Infect. Dis. Soc. 2019; 8 (4): 310–6.
18. Lu C., Liu Q., Yuan H., Wang L. Implementation of the smart use of antibiotics program to reduce unnecessary antibiotic use in a neonatal ICU: a prospective interrupted time-series study in a developing country. Crit. Care Med. 2019; 47 (1): e1–7.
19. Cantey J.B., Wozniak P.S., Pruszynski J.E., Sánchez P.J. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. Lancet Infect. Dis. 2016; 16 (10): 1178–84.
20. Norwegian Neonatal Network database (NNK). Nasjonalt Servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre. Cited 2019 Aug. 27. Available from: http: //www.kvalitetsregistre. no/resultater/skade-og-intensivbehandling/norsk-nyfoedtmedisinsk-kvalitetsregister/.
21. Bhat R., Custodio H., McCurley C. et al. Reducing antibiotic utilization rate in preterm infants: a quality improvement initiative. J. Perinatol. 2018; 38 (4): 421–9.
22. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов. Клиническая фармакология и терапия 1997; 4 (6): 15–24. [Strachunsky L.S., Rozenson O.L. Step therapy: a new approach to the use of antibacterial drugs. Clinical Pharmacology and Therapy 1997; 4 (6): 15–24. (In Russ.)].
23. Белобородова Н.В., Прошин В.А., Куликова Л.А. Ступенчатая терапия: перспективный антибактериальный режим в педиатрии. Лечащий врач 2010; 10: 1–3. [Beloborodova N.V., Proshin V.A., Kulikova L.A. Step therapy: a promising antibacterial regimen in pediatrics. Attending Physician 2010; 10: 1–3. (In Russ.)].

Вклад авторов. И.И. Рюмина: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи; В.В. Зубков, И.В. Орловская: научное редактирование.
Authors contributions. I.I. Ryumina: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing; V.V. Zubkov, I.V. Orlovskaya: scientific editing.

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: 18.02.2021.
Принята к публикации: 28.03.2021.
Article received: 18.02.2021.
Accepted for publication: 28.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4. ru. ORCID: 0000-0003-1831-887X.

Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства РФ; заведующий кафедрой неонатологии НМИЦ АГП; профессор кафедры неонатологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства РФ (Сеченовский университет). Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4. ru. ORCID: 0000-0001-8366-5208.

Орловская Ирина Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая по клинической работе (отделение патологии новорожденных и недоношенных детей) Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4. ru.

AUTHORS INFORMATION
Ryumina Irina Ivanovna, PhD, Professor, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants at the Federal State Budget Institution «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. ORCID: 0000-0003-1831-887X.

Zubkov Viktor Vasilievich, PhD, Professor, Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Head of the Department of Neonatology of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Department of Neonatology, Institute of Children's Health, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4. ru. ORCID: 0000-0001-8366-5208.

Orlovskaya Irina Vladimirovna, PhD, Senior staff scientist, Head of Clinical Work (Department of Pathology of Newborn and Premature Babies) of the Institute of Neonatology and Pediatrics of the «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4. ru.

УДК 616.61–001:578.834.1

Повреждение почек при новой коронавирусной инфекции. Обзор литературы

А.Д. Каприн, д.м.н., профессор, академик РАН,
О.И. Аполихин, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, **М.Ю. Просянников,** к.м.н.,
В.И. Потиевская, д.м.н., г.н.с., **Н.В. Анохин,** к.м.н.,
П.Л. Хазан, к.м.н., с.н.с., **В.Е. Антонова,** к.м.н., **Т.А. Коробова**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Новая коронавирусная инфекция стала вызовом для современного мира. Проведенные исследования показали, что у пациентов с COVID-19 вовлекаются не только дыхательные пути, но и другие органы и системы. Доказано, что почки являются вторым наиболее поражаемым вирусом органом после легких. Острая почечная недостаточность (ОПН) развивается у большого процента пациентов с тяжелой формой течения заболевания. В настоящем обзоре мы изучили данные мировой литературы о вероятности возникновения ОПН у этой группы больных, привели статьи, в которых описывается патогистологическая картина паренхимы почки на фоне поражения вирусом SARS-CoV-2, процитированы исследования, характеризующие чувствительность и специфичность маркеров раннего почечного повреждения при COVID-19. Опираясь на мировой опыт, в работе даны рекомендации по усовершенствованию диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, COVID-19, ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Каприн А.Д., Аполихин О.И., Просянников М.Ю. и соавторы. Повреждение почек при новой коронавирусной инфекции. Обзор литературы. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 34–40.

UDC 616.61–001:578.834.1

Kidney Damage From New Coronavirus Infection. Literature Review

A.D. Kaprin, O.I. Apolikhin, M.Yu. Prosyannikov, V.I. Potievskaya, N.V. Anokhin, P.L. Khazan, V.E. Antonova, T.A. Korobova

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The new coronavirus infection has become a challenge for the modern world. Studies have shown that in patients with COVID-19, not only the respiratory tract, but also other organs and systems are damaged. It has been proven that the kidneys are the second most affected organ by the virus after the lungs. Acute renal failure (ARF) develops in a large percentage of patients with severe disease. In this review, we studied the world literature data on the likelihood of acute renal failure in this group of patients, cited articles describing the histopathological picture of the renal parenchyma with a background of damage by the SARS-CoV-2 virus, citing studies characterizing the sensitivity and specificity of markers of early renal damage in COVID-19. Based on world experience, the work provides recommendations for improving the diagnosis and treatment of the new coronavirus infection.

KEYWORDS: NEW CORONAVIRUS INFECTION, COVID-19, ACUTE LIVER INSUFFICIENCY, KIDNEY DAMAGE

FOR CITATION: Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Prosyannikov M.Yu. et al. Kidney damage from new coronavirus infection. Literature review. Meditsinskiy opponent = Medical opponent 2021; 2 (14): 34–40.

Введение

Новая коронавирусная инфекция стала вызовом для современного мира. Вирус, обнаруженный в Китайской Народной Республике в 2019 году, стремительно распространился в разных странах мира [1]. По данным D. Wang и соавторов, коронавирусная инфекция в первую очередь поражает верхние дыхательные пути, основными клиническими проявлениями болезни являются сухой кашель, утомляемость, потеря обоняния и вкуса и др. [1]. Первым изученным и описанным осложнением инфекции стали вирусная пневмония и связанная с ней дыхательная недостаточность [1, 2].

В то же время у пациентов с SARS-CoV-2 поражаются не только дыхательные пути, но и дру-

гие органы и системы. После попадания коронавируса в организм через верхние дыхательные пути при неэффективности иммунного ответа инфекционный агент проникает в кровь и разносится по организму, что провоцирует развитие вирусемии [3, 4].

Необходимо подчеркнуть, что геном коронавирусной инфекции, частью которого является гликопротеин, специфически тропен к эндотелиоцитам, содержащим рецептор ангиотензин-превращающего фермента II. Следствием этого становится способность SARS-CoV-2 поражать все паренхиматозные органы (легкие, печень, почки и т. д.), а также слизистые оболочки, в том числе дыхательных путей [5] (**рис. 1**).

Особое внимание необходимо уделить течению коронавирусной инфекции у пациентов с наличием ряда хронических болезней. К последним относятся бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания органов ЖКТ и др. Доказано, что пациенты с коронавирусной инфекцией и сопутствующим сахарным диабетом тяжелее переносят коронавирусную инфекцию, имеют двукратное увеличение риска смертности от COVID-19, а также тяжести течения болезни по сравнению со средними данными по популяции [6].

У людей с коронавирусом в 76% случаев были зафиксированы патологические результаты печеночных проб. У 21,5% больных обнаружили поврежденные гепатоциты. Известно, что пациенты с аномальными результатами печеночных тестов при поступлении имели более высокие шансы на прогрессирование заболевания до тяжелой стадии [7].

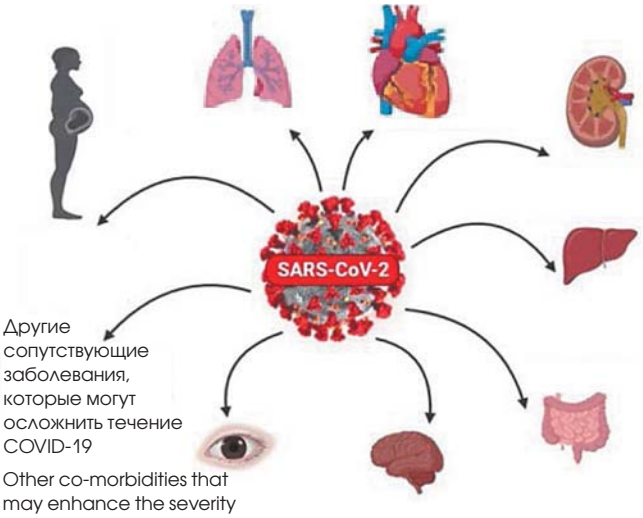
Вирус SARS-CoV-2 способен влиять на сперматогенез у мужчин репродуктивного возраста. Нарушение функции гематотестикулярного барьера может вызывать аутоиммунные поражения яичек даже без выраженной локальной симптоматики орхита. Это аутоиммунное поражение порой приводит к мужскому бесплодию в среднесрочной и отдаленной перспективе у мужчин, перенесших COVID-19 даже в легкой или бессимптомной форме. Об этом говорят данные исследования M. Yang и соавторов из Репродуктивного медицинского центра Университета Уханя [8].

В группу риска развития тяжелого течения новой коронавирусной инфекции также входят беременные женщины. В начале эпидемии предполагалось, что вирус способен проникать через гематоплацентарный барьер, поражать плод. В то же время ряд проведенных работ показал, что при заражении беременной женщины коронавирусной инфекцией не происходит вертикальной передачи инфекционного агента от матери к плоду [9–11]. Тем не менее риски для дальнейшего развития ребенка в утробе матери при этом крайне высоки. Доказано, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать дистресс плода, выкидыш, респираторную недостаточность и преждевременные роды у беременных женщин [12–15].

Таким образом, в настоящий момент известно, что новая коронавирусная инфекция способна поражать не только дыхательные пути, но и другие органы и системы [16–19]. Наличие сопутствующих заболеваний в большинстве случаев ухудшает прогноз течения болезни. Доказано, что почки — второй по счету наиболее поражаемый вирусом орган после легких [20, 21].

Рисунок 1. Органы-мишени при COVID-19 (5)

Figure 1. Target Organs in COVID-19 (5)



В связи с этим **целью исследования** является изучить особенности поражения почек у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы

В качестве источника информации использовали работы, опубликованные в научных базах e-Library, PubMed и на сайтах профессиональных медицинских ассоциаций. Поиск проведен по следующим ключевым словам: COVID-19, «коронавирус», «почечная недостаточность», renal failure, coronavirus, SARS-CoV-2, kidney injury и kidney disease. После чего было отобрано для анализа 50 публикаций.

Результаты исследования

Первым о наличии острой почечной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией заявили L. Wang и соавторы. Исследователи представили свои данные, согласно которым из 116 пациентов с вирусом SARS-CoV-2 только у 12 (10,8%) наблюдали небольшое повышение сывороточного креатинина или азота мочевины в течение первых 48 часов пребывания в больнице [22]. Однако в последующем эта информация была оспорена. Дальнейшие исследования показали, что средняя частота встречаемости острой почечной недостаточности составляет 11% (8–17%) в целом. При этом с самым высоким уровнем среди тяжелобольных — 23% (14–35%) [22–29].

M. Gasparini и соавторы изучили возможность развития острой и хронической почечной недостаточности у 372 пациентов с коронавирусной инфекцией, находящихся на лечении в отделении реанимации. Исследователи пришли к выводу, что у 58% таких больных встречается ОПН. У пациентов с почечной недостаточностью (ПН) риск летального исхода увеличивается на 30% по сравнению с группой с нормальной функцией почек. Авторы утвержда-

ют, что риск летального исхода повышается прямо пропорционально стадии ПН. Исследователи заключили, что почечная недостаточность — обычное явление для пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции [30].

J.S. Hirsch и соавторы изучили истории болезни 5 449 больных, проходивших лечение по поводу новой коронавирусной инфекции в клиниках Нью-Йорка. Исследователи пришли к выводу, что у 1 993 пациентов (36,6%) развивалась ОПН, при этом у 46,5% была обнаружена 1-я стадия ОПН, у 22,4% — 2-я, у 31,1% — 3-я. Заместительная почечная терапия потребовалась 14,3% больным. Среди пациентов с ОПН умерли 694 человека (35%), 519 (26%) были выписаны, 780 (39%) все еще оставались госпитализированными на момент написания статьи [31]. По данным H. Bajawa и соавторов, при развитии ОПН летальность достигает 94%. В их исследовании из 1 098 больных новой коронавирусной инфекцией ОПН развилась у 6% пациентов [32].

В работе R. Yang и соавторов показано, что у 50% пациентов с возникшей ОПН на момент госпитализации уже отмечался высокий уровень креатинина в сыворотке крови. В то же время у 50% больных увеличение уровня сывороточного креатинина было зафиксировано только во время повторного анализа. Исследователи подчеркнули, что частота повреждения почек (ПП) у пациентов с сопутствующими заболеваниями этого органа значительно выше, чем у людей без таких болезней (54,5% против 2,0%, p <0, 001) [33].

Учитывая низкий уровень чувствительности и специфичности креатинина как маркера повреждения почки у больных на ранних этапах развития COVID-19, G.C. Meneses и соавторы предложили использовать новые биомаркеры ПП. Это липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), хемотаксический белок моноцитов-1 (MCP-1) и интерлейкины [34].

Представляется также перспективным использование в качестве биомаркера молекулы повреждения почек (КИМ-1). КИМ-1 — это трансмембранный гликопротеин, повышенная экспрессия которого клетками эпителия проксимальных канальцев является чувствительным и специфическим маркером острого ПП. Есть данные о том, что КИМ-1 принимает непосредственное участие в вирусной инвазии благодаря способности связываться с фосфолипидом клеточной мембраны (фосфатидилсерином) и окисленными липидами. Вирусные частицы, взаимодействуя с фосфатидилсерином, прикрепляются к поверхности клеток-мишеней [35, 36].

Таким образом, КИМ-1 является входными воротами для ряда вирусов, в том числе для возбудителей болезни Эбола, лихорадки денге, лихорадки Западного Нила, вируса Марбург и др. В настоящее время есть данные, что КИМ-1 — рецептор для SARS-CoV-2 как в почках, так и в легких [37]. Так, КИМ-1 связывается с липосомальными наночастицами эктодомена протеина S SARS-CoV-2 (виросомами) и способствует проникновению вируса в клетку. Опосредованно КИМ-1 индуцирует цитокиновый шторм за счет взаимодействия с фосфатидилсерином, связанным с вирусом, на поверхности мембран Т-лимфоцитов и в перспективе может быть использован для оценки динамики состояния больных.

Y. Cheng и соавторы обнаружили, что из всех пациентов с коронавирусной инфекцией и нарушением функции почек у 13% отмечались хронические заболевания почек в анамнезе, а у 2% — почечная недостаточность. При этом процент больных, у кото-

Рисунок 2. Стадии повреждения паренхимы почек (40)

Figure 2. Stages of renal parenchyma damage (40)

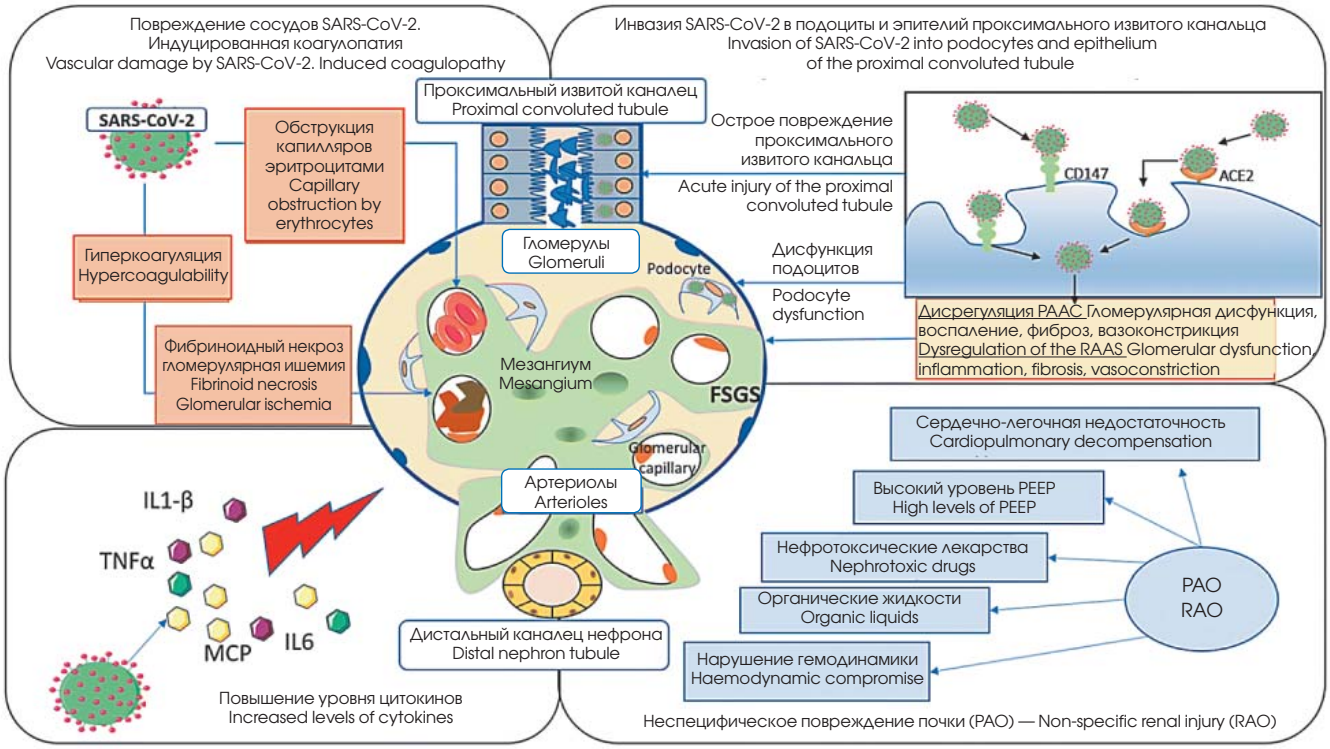
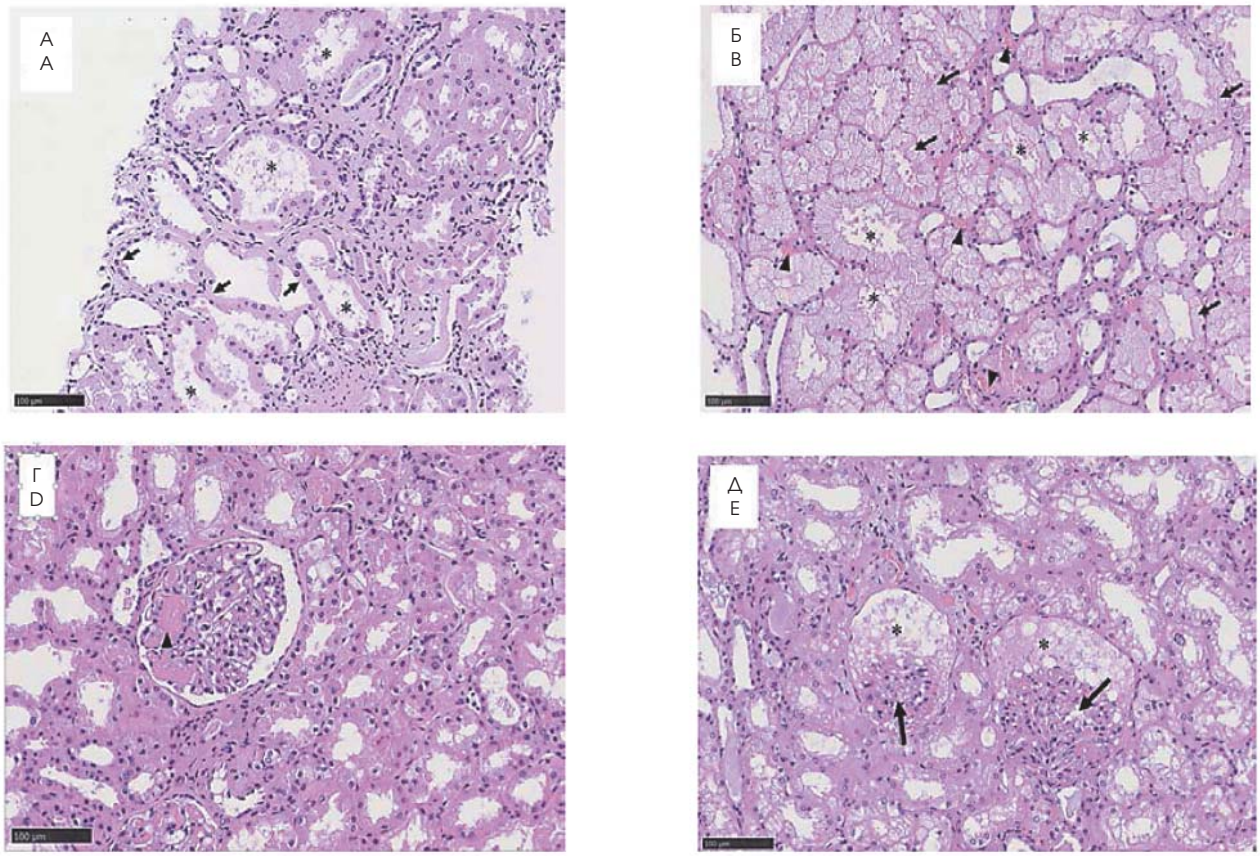


Рисунок 3. Проксимальные канальцы: потеря щеточной каемки (А) и вакуолярная дегенерация с обломками, состоящими из некротизированного эпителия в просветах канальцев (Б) (обозначены звездочками). Часто присутствовали агрегаты эритроцитов, закупоривающие перитубулярные капилляры. Сегментарные фибриновые тромбы присутствовали в клубочках Боумена — Шумлянского (Г, Д), отмечалось ишемическое сокращение клубочков (стрелки) с накоплением просочившейся плазмы в клубочки Боумена — Шумлянского (звездочки). Окраска: гематоксилин и эозин

Figure 3. Proximal tubules: loss of brush border (A) and vacuolar degeneration with debris consisting of necrotic epithelium in the tubules lumen (B) (indicated by asterisks). Aggregates of erythrocytes were often present, occluding the peritubular capillaries. Segmental fibrin clots were present in Shumlyansky-Bowman glomeruli (D, E), ischemic glomerular contraction (arrows) with accumulation of leaked plasma into Shumlyansky-Bowman glomeruli (asterisks) was noted. Coloring: hematoxylin and eosin



рых развилась ОПН на фоне COVID-19, был выше у страдающих сахарным диабетом по сравнению с людьми без этой болезни. Ученые предполагают, что прямое вирусное и иммунно-опосредованное повреждение играет ключевую роль в патогенезе развития ПП [38–42].

P. Gabarre и соавторы систематизировали данные о повреждении паренхимы почек при COVID-19 и выявили 4 основных звена патогенеза почечной недостаточности (**рис. 2**).

1. Повреждение сосудов вирусом SARS-CoV-2 и индуцированная коагулопатия, приводящая к обструкции капилляров эритроцитами, гиперкоагуляции, фибриноидному некрозу и гломерулярной ишемии.

2. Инвазия SARS-CoV-2 в подоциты и эпителий проксимального извитого канальца, в результате чего развиваются гломерулярная дисфункция, воспаление, фиброз и вазоконстрикция.

3. Повышение уровня цитокинов.

4. Неспецифическое повреждение почки с развитием полиорганной недостаточности [43].

H. Su и соавторы в июле 2020 года выпустили одну из показательных работ, изучающих морфологию поражения почек вирусом SARS-CoV-2. В исследовании продемонстрировано 26 наблюдений пациентов, скончавшихся от коронавирусной инфекции [44]. При морфологической оценке почек 26 больных (19 мужчин и 7 женщин в возрасте 39–78 лет) было зафиксировано острое повреждение проксимальных канальцев почек [45]. Отмечались потеря щеточной каемки, вакуолярная дегенерация, расширение канальцев клеточным детритом. Кроме того, фрагмен-

тарно наблюдались некроз и отслойка эпителия с обнажением базальной мембраны канальцев (**рис. 3**).

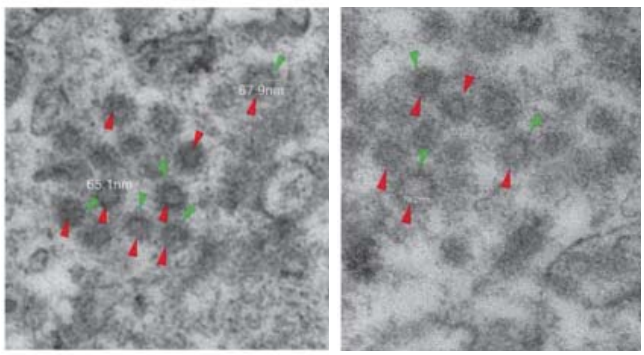
У двух пациентов по аналогии с патологическими находками в легких отметили острый пиелонефрит со множественными очагами бактерий и диффузными полиморфо-ядерными слепками в просвете почечных канальцев. Кроме того, диффузная агрегация эритроцитов и обструкция присутствовали в перитубулярных и клубочковых капиллярных петлях без отчетливой фрагментации эритроцитов, тромбоцитов или фибриновых тромбов. В дистальных канальцах и собирательных трубочках были выявлены лишь эпизодическое набухание клеток и отечное расширение интерстициального пространства, признаки воспаления на данном уровне отсутствовали. Лимфоцитарные инфильтраты присутствовали в зонах неспецифического фиброза, включая субкапсулярные области. У некоторых пациентов выявили несколько участков сегментарного фибринового тромба в петлях клубочковых капилляров, сочетающихся с тяжелым повреждением эндотелия.

При электронной микроскопии коронавирусоподобные частицы были обнаружены в цитоплазме эпителия проксимальных канальцев почек, а также в подоцитах и в дистальных канальцах (в меньшей степени) (**рис. 4**). Таким образом, в данной работе продемонстрировано наличие острого тубулярного повреждения. Причем на фоне вирусной инфекции в эпителии почечных канальцев и подоцитов. Полученные данные говорят о том, что коронавирус может напрямую поражать почечный канальцевый эпителий и подоциты, что сопровождается протеинурией у пациентов.

В октябре 2020 года B. Hanley и соавторы продемонстрировали, что у четырех из девяти пациентов (44%), умерших от тяжелой формы коронавирусной инфекции, отмечены признаки тромбоза в почках [45]. Ученые сделали вывод, что, несмотря на данные о наличии системного поражения при коронавирусе сердца, головного мозга, печени, почек, легких и т. д., именно поражение почек, проявляющееся почечной недостаточностью, — негативный прогностический фактор течения заболевания. Вместе с тем при благоприятном течении болезни поражение почек (протеинурия, гематурия и прогрессия ПН) разрешалось в среднем на протяжении трех недель [46, 47].

Рисунок 4. Коронавирусоподобные частицы (указаны стрелками) в цитоплазме эпителия проксимальных и дистальных канальцев почек

Figure 4. Coronavirus-like particles (indicated by arrows) in the cytoplasm of the epithelium of the proximal and distal renal tubules



Проксимальные извитые канальцы
Proximal convoluted tubules

Дистальные извитые канальцы
Distal convoluted tubules

Обсуждение

Повреждение паренхимы почки с признаками тромбоза и развитие почечной недостаточности являются одними из ключевых звеньев патогенеза COVID-19. Как было показано в ранее опубликованных работах, прогрессирование почечной недостаточности на фоне коронавирусной инфекции в подавляющем большинстве случаев возникает у пациентов с тяжелой стадией заболевания и считается негативным прогностическим фактором. Развитие ПН при COVID-19 гораздо чаще происходит у людей с сопутствующими болезнями. К последним относятся сахарный диабет и хронические заболевания почек на фоне микроангиопатий с тенденцией к тромбообразованию, ожирение и т. д. Правильная и своевременная терапия зачастую позволяет снизить риски от почечного поражения при COVID-19 [48–50].

Опираясь на международный опыт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции, для предупреждения почечных осложнений возможно применение принципов концепции управления рисками. Так, при инициальной оценке пациента следует анамнестически определять наличие поражения почек, а также рассчитывать клиренс креатинина с последующей регулярной оценкой уровня шлаков крови. На основании этого можно формировать группу риска для проведения усиленного наблюдения и лечения с влиянием на основные звенья патогенеза альтеративных процессов в поврежденных вирусом почках.

Кроме того, необходимо рассмотреть возможность внедрения в клиническую практику альтернативных креатинину и мочевине маркеров ПП (КИМ-1, липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), хемотаксический белок моноцитов-1 (MCP-1) или интерлейкины). Они могут применяться у пациентов группы риска с подтвержденным почечным поражением для ранней диагностики прогрессии почечной недостаточности.

Выводы

Таким образом, почки (наряду с легкими, сердцем, печенью) являются органом-мишенью, а прогрессирование почечной недостаточности — неблагоприятным прогностическим фактором.

Считаем целесообразным создание междисциплинарной группы (нефрологи, урологи, клинические фармакологи, инфекционисты) для проведения телемедицинских консультаций по ведению пациентов с COVID-19 и высоким риском почечного повреждения.

Предложенный подход к диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции может способствовать раннему выявлению и своевременному купированию осложнений коронавируса для уменьшения летальности при COVID-19.

Литература/References

1. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020.
2. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины 2020; 2 (52): 87–93. [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya. et al. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. Archives of Internal Medicine 2020; 2 (52): 87–93. (In Russ.)].
3. Колодкина Е.В., Латышко О.В. Патогенез коронавирусной инфекции. Медицинское образование сегодня 2020; 3 (11): 165–173. [Kolodkina E.V., Latyshko O.V. Pathogenesis of coronavirus infection. Medical Education Today 2020; 3 (11): 165–173. (In Russ.)].
4. Adapa S., Aeddula N.R., Konala V.M. et al. COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy. J. Clin. Med. Res. 2020;12 (5): 276–285.
5. Hanley B., Naresh K.N., Roufosse C. et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe. 2020; 1 (6): e245-e253.
6. Kumar A., Arora A., Sharma P. et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes Metab. Syndr. 2020; 14 (4): 535–545.
7. Cai Q., Huang D., Yu H. et al. COVID-19: abnormal liver function tests. Hepatol. 2020; 73 (3): 566–574.
8. Yang M., Chen S., Huang B. et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. Eur. Urol. Focus 2020; 6 (5): 1124–1129.
9. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? The Lancet 2020.
10. Chua M.S.Q., Lee J.C.S., Sulaiman S., Tan H.K. From the frontlines of COVID-19 — how prepared are we as obstetricians: a commentary. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2020.
11. Liu W., Wang Q., Zhang Q. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during regnancy: a case series. 2020
12. Mardani M., Pourkaveh B. A controversial debate: vertical transmission of COVID-19 in pregnancy. Neoscriber Demo Publisher.
13. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednicky J.A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2020.
14. Favre G., Pomar L., Musso D., Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? The Lancet 2020; 395 (10224): e40.
15. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. Viruses 2020; 12 (2): 1–16.
16. Yang X., Jin Y., Li R. et al. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit. Care 2020; 24 (1): 356.
17. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Ann. Med. 2020; 52 (7): 345–353.
18. Barros Camargo L., Quintero Marzola I.D., Cárdenas Gómez J.C. et al. L. Acute kidney injury associated with COVID-19: another extrapulmonary manifestation. Int. Urol Nephrol. 2020; 52 (7): 1403–1404.
19. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multiorgan response. Curr. Probl. Cardiol. 2020; 45 (8): 100618.
20. Li Y., Hu Y., Yu J., Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. Lab Invest. 2020; 100 (6): 794–800.
21. Li X., Wang L., Yan S. et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. Int. J. Infect. Dis. 2020; 94: 128–32.
22. Wang L., Li X., Chen H. et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. AJN 2020.
23. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506.
24. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020; 97 (5): 829–38.
25. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ 2020; 368: m1091.
26. Du Y., Tu L., Zhu P. et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020.
27. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir. Med. 2020.
28. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054–1062.
29. Xu S., Fu L., Fei J. et al. Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospitalbased retrospective analysis. MedRxiv 2020.
30. Gasparini M., Khan S., Patel J.M. et al. Renal impairment and its impact on clinical outcomes in patients who are critically ill with COVID-19: a multicenter observational study. Anaesthesia 2020.
31. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Kidney Int. 2020; 98 (1): 209–218.
32. Bajwa H., Riaz Y., Ammar M. et al. The dilemma of renal involvement in COVID-19: a systematic review. Cureus 2020; 12 (6): e8632.
33. Yang R., Gui X., Zhang Y., Xiong Y. The role of essential organ-based comorbidities in the prognosis of COVID-19 infection patients. Expert Rev. Respir. Med. 2020; 1–4.
34. Meneses G.C., Silva Junior G.B.D., Tôrres P.P.B.F. et al. Novel kidney injury biomarkers in tropical infections: a review of the literature. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2020; 62: e14
35. Evans J.P., Liu S.L. Multifaced roles of TIM-family proteins in virus-host interactions. Trends Microbiol. 2020; 28 (3): 224–235.
36. Amara A., Mercer J. Viral apoptotic mimicry. Nat. Rev. Microbiol. 2015; 13 (8): 461–469.
37. Ichimura T., Mori Y., Aschauer P. et al. KIM-1/TIM-1 is a receptor for SARS-CoV-2 in lung and kidney. Preprint. MedRxiv. 2020.
38. Adapa S., Chenna A., Balla M. et al. COVID-19 pandemic causing acute kidney injury and impact on patients with chronic kidney disease and renal transplantation. J. Clin. Med. Res. 2020; 12 (6): 352–361.
39. Farkash E.A., Wilson A.M., Jentzen J.M. Ultrastructural evidence for direct renalInfection with SARS-CoV-2. J. Am. Soc. Nephrol. 2020; 31 (8): 1683–1687.
40. Darriverre L., Fieux F., de la Jonquière C. COVID-19 et insuffisance rénale aiguë en reanimation. [Acute renal failure during COVID-19 epidemic.] Prat. Anesth. Reanim. 2020; 24 (4): 207–211.
41. Ahmadian E., Hosseiniyan Khatibi S.M., Razi Soofiyani S. et al. COVID-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. Rev. Med. Virol. 2020; e2176.
42. Martinez-Rojas M.A., Vega-Vega O., Bobadilla N.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2020; 318 (6): F1454-F1462.
43. Gabarre P., Dumas G., Dupont T. et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med. 2020; 46 (7): 1339–1348.

44. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int. 2020; 98 (1): 219–227.
45. Hanley B., Naresh K.N., Roufosse C. et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe 2020; 1 (6): e245-e253.
46. Pei G., Zhang Z., Peng J. et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. J. Am. Soc. Nephrol. 2020; 31 (6): 1157–1165.
47. Raza A., Estepa A., Chan V., Jafar M.S. Acute renal failure in critically Ill COVID-19 patients with a focus on the role of renal replacement therapy: a review of what we know so far. Cureus 2020; 12 (6): e8429.
48. Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. Lancet Respir. Med. 2020; 8 (7): 738–742.
49. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W. et al. Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020; 98 (1): 209–218.
50. Katagiri D., Ishikane M., Ogawa T. et al. Continuous renal replacement therapy for a patient with severe COVID-19. Blood Purif. 2020; 1–3.

Вклад авторов. А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, М.Ю. Просянников, В.И. Потиевская, Н.В. Анохин, П.Л. Хазан, В.Е. Антонова, Т.А. Коробова: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. A.D. Kaprin, O.I. Apolikhin, M.Yu. Prosyannikov, V.I. Potievskaya, N.V. Anokhin, P.L. Khazan, V.E. Antonova, T.A. Korobova: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.
Статья поступила: 29.04.2021.
Принята к публикации: 21.05.2021.
Article received: 29.04.2021.
Accepted for publication: 21.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации*.

Аполихин Олег Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации*.

Просянников Михаил Юрьевич, к.м.н., заведующий отделом мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации*.

Потиевская Вера Исааковна, д.м.н., главный научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации*.

Анохин Николай Валерьевич, к.м.н., научный сотрудник отдела мочекаменной болезни НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации*.

Хазан Петр Леонидович, к.м.н., старший научный сотрудник группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации*.

Антонова Виктория Евгеньевна, к.м.н., врач-нефролог НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации*.

Коробова Татьяна Анатольевна, заведующая отделением нефрологии и гемодиализа НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации*.

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. Телефон: 7 (495) 150-11-22. E-mail: contact@nmicr.ru.

AUTHORS INFORMATION

Kaprin Andrey Dmitrievich, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Apolikhin Oleg Ivanovich, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Prosyannikov Mikhail Yurievich, PhD, Head of the Department of Urolithiasis, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Potievskaya Vera Isaakovna, PhD, Chief Researcher, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Anokhin Nikolay Valerievich, PhD, Researcher, Department of Urolithiasis, N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Khazan Petr Leonidovich, PhD, Senior Researcher, Group of Infectious and Inflammatory Diseases and Clinical Pharmacology, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Antonova Victoria Evgenievna, PhD, head of the department PhD, nephrologist, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Korobova Tatyana Anatolyevna, Head of the Department of Nephrology and Hemodialysis of the N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

Address: 125284, Moscow, 2nd Botkinsky Drive, 3. Phone: 7 (495) 150-11-22. E-mail: contact@nmicr.ru.

УДК 618.177:616.697

Диагностика и лечение бесплодия. Клиническая лекция

А.М. Бирюкова[1], к.м.н., **Я.О. Мартиросян**[1], м.н.с., **А.И. Ковальчик**[1], **Д.Г. Хубаева**[2]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия
[2] ФГАО ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Социальные тенденции последних десятилетий, присущие в основном развитым, цивилизованным странам, заключаются в том, что люди откладывают создание семьи и рождение ребенка на поздний репродуктивный возраст. Это создает предпосылки к увеличению числа бесплодных в популяции. Таким образом, фертильность является одной из актуальных проблем гинекологии и андрологии, а при бесплодии супружеской пары имеется крайне редкое сочетание социального, психического и физического нездоровья (практически всегда) в семье.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ВРТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: **Бирюкова А.М., Мартиросян Я.О., Ковальчик А.И., Хубаева Д.Г. Диагностика и лечение бесплодия. Клиническая лекция. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 41–45.**

UDC 618.177:616.697

Infertility Diagnosis and Treatment. Clinical Lecture

A.M. Birukova[1], **Ya.O. Martirosyan**[1], **A.I. Kovalchuk**[1], **D.G. Khubaeva**[2]

[1] FSBI «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY. The social trends of recent decades, inherent mainly in developed, civilized countries, are that people postpone the creation of a family and the birth of a child to a late reproductive age, which creates the preconditions for an increase in the occurence of infertility in the population. Thus, the problem of fertility is one of the urgent problems of gynecology and andrology and it`s always a combination of social, mental and physical problems in the family.

KEYWORDS: ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

FOR CITATION: **Birukova A.M., Martirosyan Ya.O., Kovalchuk A.I., Khubaeva D.G. Infertility diagnosis and treatment. Clinical lecture. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 41–45.**

Введение

Последние десятилетия прошлого столетия характеризуются значительными достижениями в области диагностики и лечения различных форм бесплодия. Достаточно сказать, что если в начале XX века практически не существовало научно обоснованных методов преодоления инфертильности, то в конце этого же столетия ситуация кардинально изменилась. Сейчас проблему диагностики и лечения бесплодия можно считать принципиально решенной.

Основными научными достижениями, позволившими решить этот вопрос, явились:

1) расшифровка механизмов эндокринного контроля менструального цикла женщины;

2) внедрение в клиническую практику эндоскопических способов диагностики и лечения различных форм женского бесплодия;

3) разработка и применение методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Быстрое, четкое и правильное установление причины нефертильности супругов — главный этап, определяющий дальнейший успех лечения бесплодия.

В руководстве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских

пар (1997) отмечено, что «задачей врача, занимающегося бесплодием, является не упустить ничего важного и не делать ничего лишнего, что растягивало бы во времени и заводило бы в тупик процесс обследования, стоило бы больше, чем нужно, материальных затрат» [1]. В связи с этим медик в каждом конкретном случае должен использовать наиболее информативные методы исследования, позволяющие в максимально короткий период ответить на вопрос о причине неспособности зачать ребенка. Современные гормональные, ультразвуковые и эндоскопические способы помогают диагностировать форму бесплодия и определить тактику лечения больной в течение нескольких дней обследования. А в недалеком прошлом на этот процесс затрачивались месяцы и даже годы.

В современных условиях возникает необходимость пересмотра подходов к диагностике и лечению супружеского бесплодия, упрощения и конкретизации протоколов обследования, максимального приближения их к бесплодной паре. Например, нецелесообразно при регулярном менструальном цикле проводить полное гормональное исследование, а при аменорее или олигоменорее — подробно изучать инфекционный статус. Механическое и бездумное применение стандартных схем и программ обследования усложняет и растягивает процесс диагностики во времени. Это тем более недопустимо в современном обществе, когда зачастую супруги из-за социальных приоритетов откладывают деторождение на поздний репродуктивный возраст, характеризующийся резким снижением репродуктивных возможностей. Так, известно, что уже с 27 лет у женщин начинается потеря ооцитов, пик которой приходится на 35–37 лет.

В соответствии с рекомендациями ведущих профессиональных ассоциаций и международных организаций (ВОЗ, ESHRE, ASRM), следует предположить бесплодие и незамедлительно приступать к обследованию и лечению:

— при отсутствии беременности в течение 12 месяцев активной половой жизни у женщин до 35 лет и в течение 6 месяцев у пациенток после 35 лет или при возрасте супруга старше 40 лет;

— еще до истечения вышеуказанных сроков при наличии факторов, снижающих фертильность. К ним относятся трубные беременности в анамнезе с вовлечением обеих (или одной) маточных труб в сочетании с воспалительными заболеваниями органов малого таза, резекция яичников, другие операции на органах малого таза или брюшной полости, аменорея или иные нарушения менструального цикла, случаи, когда овариальный резерв находится в состоянии, близком к истощению (в возрасте после 40 лет, после лучевого лечения или химиотерапии у молодых женщин и др.), невынашивание беременности, перенесенные хирургические вмешательства, воспалительные заболевания, эректильные проблемы у мужчин [1, 2, 3].

После установления диагноза «бесплодие» период обследования, консервативного и оперативного лечения без использования методов вспомогательной репродукции не должен превышать двух лет у пациенток до 35 лет и одного года у женщин после 35.

Независимо от причины и уровня повреждения репродуктивной системы, формирование данного заболевания обусловлено сочетанием основных причин. К ним можно отнести следующее:

— не происходит созревания ооцитов (эндокринные формы бесплодия);

— непроходимость маточных труб (трубно-перитонеальное бесплодие);

— эндометриоз-ассоциированное бесплодие;

— эндометрий не готов к имплантации эмбриона (маточное бесплодие);

— недостаточное для оплодотворения поступление сперматозоидов в полость матки и далее в трубы (недостаточное количество сперматозоидов в эякуляте, нарушение свойств шеечной слизи и т. д.) (мужское бесплодие);

— сочетание причин неспособности зачать ребенка;

— бесплодие неясного генеза (после полного исследования состояния репродуктивной системы обоих партнеров причина не найдена).

Стандартизированная программа ВОЗ (1997) по обследованию и лечению бесплодных супружеских пар содержит полный набор клинических и диагностических тестов. В ней выделен 21 фактор женского и 19 факторов мужского бесплодия.

Бесспорным сегодня является то, что доля мужских и женских причин этого заболевания приблизительно равна, поэтому обследование необходимо проводить супружеской паре.

Женское бесплодие

Комплексное клинико-лабораторное обследование женщин, состоящих в бесплодном браке, позволяет выяснить следующие причины бесплодия:

— сексуальную дисфункцию;

— гиперпролактинемию;

— органические нарушения гипоталамо-гипофизарной области;

— аменорею с повышенным уровнем ФСГ;

— аменорею с нормальным уровнем эстрадиола;

— аменорею со сниженным уровнем эстрадиола;

— олигоменорею;

— нерегулярный менструальный цикл и/или ановуляцию;

— ановуляцию при регулярных менструациях;

— врожденные аномалии половых органов;

— двустороннюю непроходимость маточных труб;

— спаечный процесс в малом тазу;

— эндометриоз;

— приобретенную патологию матки и цервикального канала;

— приобретенные нарушения проходимости маточных труб;

— туберкулез гениталий;

— ятрогенные причины;

— системные причины;

— отрицательный посткоитальный тест;

— неустановленные причины (когда лапароскопия не проводилась);

— бесплодие неясного генеза (при применении всех методов обследования, включая эндоскопические).

Следует отметить, что практически у половины бесплодных женщин отмечается сочетание от 2 до 5 и более факторов нарушения репродуктивной функции [4].

При длительности бесплодия более 10 лет и возрасте супругов более 40 лет вспомогательные репродуктивные технологии являются практически единственно реальным способом достижения успешного результата

Обобщение перечисленных причин женского бесплодия дает возможность определить структуру бесплодного брака, которая в основном складывается из трубно-перитонеального (40–50%), эндокринного бесплодия (20–30%), эндометриоза (20–30%), мужского бесплодия (30–40%), маточных форм бесплодия (до 15%) и бесплодия неясного генеза (до 10%) [5].

Именно эти патологические состояния, обеспечивающие на 85–90% структуру бесплодного союза, достаточно быстро диагностируются при использовании современных высокоинформативных методов и успешно лечатся при правильном определении последовательных этапов лечебных мероприятий [6].

К трудноизлечимой форме бесплодия относится маточное, связанное, помимо отсутствия матки, с заращением ее полости, выраженными внутриматочными синехиями, повреждением базального слоя эндометрия. При этом сочетание с грубыми анатомическими изменениями в малом тазу является настораживающим в плане туберкулеза гениталий, значение которого возрастает в последние годы.

Роль цервикального фактора несомненна, однако, как правило, вторична, и при этом выявляются сочетанные изменения в репродуктивной системе.

Иммунологические причины в возникновении бесплодия еще окончательно не выяснены, поскольку вопрос о взаимосвязи между локальным иммунным ответом и периферическими сывороточными реакциями остается открытым. По данным некоторых авторов, в структуре женской инфертильности иммунологические факторы занимают около 3% [7].

Несмотря на известный факт, что у больных с миомой матки может наступить беременность, которая донашивается до срока родов, имеются случаи, когда эта опухоль является единственным отклонением от нормы у бесплодной пациентки. По мнению ряда авторов, у 5% бесплодных женщин наблюдается миома матки, которая в какой-то степени может быть причиной инфертильности [8].

Таким образом, для достоверного быстрого и четкого установления причины бесплодия сегодня имеются все условия: современные высокоточные диагностические методы и значительный опыт в решении этой проблемы. Необходимо обоснованно и аргументированно использовать данные возможности, быстро и объективно оценить состояние репродуктивной системы, определить причину заболевания и помнить, что затягивание этого процесса снижает шансы на успех в восстановлении фертильности.

Итак, для того чтобы выявить причину бесплодия, требуется:

— оценить анатомическое состояние и полноценность органов малого таза с помощью УЗИ, гистеросальпингографии, а лучше всего — посредством лапароскопии, при проведении которой устраняются выявленные патологические изменения;

— определить функциональную полноценность репродуктивной системы путем подтверждения овуляторности менструального цикла при сохраненном ритме менструации или же выявить причину ановуляции, используя гормональное обследование;

— оценить фертильность спермы мужа [9].

Выше указаны основные вопросы, отвечая на которые практически всегда определяется причина бесплодия.

Последовательность выполнения первого и второго этапов зависит от результатов предварительного клинико-анамнестического анализа состояния больной. При разговоре и осмотре пациентки врач имеет полную возможность сформировать концепцию причины бесплодия и, следовательно, определить наиболее оптимальный и короткий путь дальнейшего обследования.

Вспомогательные репродуктивные технологии в общей стратегии преодоления женского и мужского бесплодия

Не вызывает сомнения тот факт, что методы вспомогательной репродукции занимают ведущее место в перечне терапевтических мероприятий, применяемых для лечения заболевания. При использовании этих способов можно получить беременность практически при всех формах женского и мужского бесплодия [10].

По данным многоцентровых исследований, средняя эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на один лечебный цикл составляет 20–35% и сохраняется на одном уровне в течение последних 15 лет [11]. Казалось бы, что эти показатели не столь велики, но следует вспомнить, что естественная фертильность на один менструальный цикл молодой здоровой женщины и молодого здорового мужчины (при условии регулярной половой жизни) равна 20–30%.

С момента появления ВРТ до настоящего времени, периода бурного и прогрессивного развития данных методов, ведется полемика по вопросу, заменят ли такие способы всю ранее существующую систему обследования и лечения различных форм женского и мужского бесплодия. Характерным является то, что высказывания (которые прежде были довольно многочисленными) об универсальности метода ЭКО и ПЭ и его модификаций сейчас не столь радикальны.

В этой связи демонстративными являются исследования, проведенные американскими учеными

(V.C. Karande и соавторы, 1999) [12]. Они показали, что лечение бесплодия с использованием гормональной терапии, эндоскопических методов, стимуляции яичников и ВМИ у молодых супругов, впервые обратившихся за помощью, более эффективно и экономично, беременность наступает в среднем в течение года с момента первого обращения. По мере увеличения продолжительности терапии (а соответственно, и длительности бесплодия и возраста больных) эффективность способов сравнивается. При длительности бесплодия более 10 лет и возрасте супругов более 40 лет вспомогательные репродуктивные технологии являются практически единственно реальным способом достижения успешного результата.

Представленные данные наглядно демонстрируют основные принципы лечения бесплодия — раннее выявление причины и последовательное проведение лечебных этапов. При отсутствии положительного эффекта от терапии, проводимой другими способами не более чем в течение двух лет (при условии, что это обоснованное лечение, использующее современные технологии), целесообразно рекомендовать ВРТ. Естественно, в каждом конкретном случае вопрос о методе лечения бесплодия решается индивидуально, на основании совокупности параметров, оценивающих состояние репродуктивной функции обоих партнеров.

Вряд ли целесообразно проводить весь комплекс диагностических и лечебных мероприятий супругам старшего возраста (после 40 лет) при сочетании нескольких факторов заболевания [13]. В то же время нельзя начинать лечение с использованием ВРТ молодой супружеской пары с недлительным бесплодием и неустановленной причиной нарушения репродуктивной функции.

Современные высокоэффективные лечебные методы — гормональные препараты, эндоскопические способы и вспомогательные технологии являются звеньями одной цепи, конечная цель которой — максимально быстрая реализация фертильности [14]. Они не являются антагонистами, а взаимно дополняют друг друга. Решение, какой из способов наиболее оптимален для конкретной супружеской пары, должен принимать врач.

К методам вспомогательной репродукции следует отнести:

• внутриматочную инсеминацию спермой мужа или донора, проведенную в спонтанном менструальном или индуцированном цикле;

• стандартную программу ЭКО и ее модификации: оплодотворение методом инъекции сперматозоида в ооцит, использование криоконсервированных эмбрионов и гамет, ооцитов и сперматозоидов донора, суррогатной матери, оплодотворение спермой, полученной из яичка или его придатка (TESA или ПЕСА). При выборе и проведении той или иной схемы необходимо руководствоваться четкими показаниями и иметь условия, позволяющие провести этот вид лечения. Конкретные показания для использования перечисленных способов будут изложены в соответствующих разделах, но есть общие показания, противопоказания и условия, дающие возможность применять методы ВРТ для лечения бесплодия.

К ним необходимо отнести наличие специального оборудования, позволяющего проводить ультразвуковое и гормональное мониторирование индуцированного цикла, а также трансвагинальную пункцию и забор ооцитов; эмбриологическую лабораторию с необходимым устройствами и расходными материалами. Желательно иметь операционную для проведения малоинвазивных гинекологических операций и палаты для кратковременного пребывания пациентов. Естественно, отделение должно находиться в помещении, оборудованном и приспособленном для лечебных целей согласно существующим требованиям. Одним из главных условий является наличие специалистов — гинекологов, эмбриологов, андрологов, среднего медицинского персонала, имеющего специальные знания и опыт работы.

Базовой основой ВРТ считается стимуляция яичников, цель которой состоит в обеспечении роста нескольких фолликулов, получении нескольких ооцитов в программах ЭКО, оплодотворении вне организма полученных гамет, культивировании эмбрионов с последующим переносом их в полость матки [15].

Методами лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в настоящее время являются:

— стандартная программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО, ЭКО и ПЭ, IVF, IVF-ET);

— ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ICSI, ЭКО + ICSI);

— программа суррогатного материнства (СМ);

— программа донации ооцитов (ОД, ovum donation);

— ЭКО + ICSI в сочетании с перкутанной аспирацией сперматозоидов из яичка или его придатка;

— сочетание ЭКО с другими схемами при криоконсервированных эмбрионах (CRYO).

Показаниями к лечению с помощью стандартной программы ЭКО считают:

— абсолютное трубное бесплодие, связанное с отсутствием обеих маточных труб;

— стойкое трубное и трубно-перитонеальное бесплодие, обусловленное необратимой окклюзией маточных труб (или единственной оставшейся трубы) и/или спаечным процессом в малом тазу, при бесперспективности дальнейшего консервативного или хирургического лечения;

— эндокринное бесплодие — при невозможности достижения беременности с помощью гормонотерапии в течение 6–12 месяцев;

— бесплодие, обусловленное эндометриозом органов малого таза, при безуспешности других видов лечения в течение двух лет;

— бесплодие, связанное мужским фактором: олиго-, астено-, тератозооспермией I–II степени;

— бесплодие неясного генеза продолжительностью более двух лет, установленное после использования всех современных методов обследования, включая лапароскопию;

— сочетание указанных форм бесплодия.

Показаниями для лечения методами ОД являются такие формы эндокринного бесплодия, при которых невозможно получение собственных или полноценных яйцеклеток. К данным состояниям относят:

— дисгенезию гонад: чистую (кариотип 46XX) и смешанную (кариотип 46XY) формы, синдром Шерешевского — Тернера (кариотип 45X0);

— синдром преждевременного истощения яичников;

— синдром ареактивных яичников;

— посткастрационный синдром;
— отсутствие оплодотворения собственных яйцеклеток в неоднократных предшествующих попытках лечения методом ЭКО;
— естественную менопаузу;
— возможность передачи потомству по женской линии тяжелых генетически обусловленных заболеваний.

Выводы

Следует отметить, что с годами с учетом качества жизни населения и социальных тенденций частота бесплодия непрерывно будет увеличиваться, тем самым методы вспомогательных репродуктивных технологий будут становиться все более востребованными.

Литература/References

1. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. М.: МедПресс, 1997. 91 с. [WHO guidelines for standardized examination and diagnosis of infertile couples. M.: MedPress, 1997. 91 p. (In Russ.)].
2. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 376 с. [Krasnopolskaya K.V., Nazarenko T.A. Clinical aspects of the treatment of infertility in married couples. M.: GEOTAR-Media, 2014. 376 p. (In Russ.)].
3. De Geyter C., Calhaz-Jorge C., Kupka M.S. et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: the European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Hum. Reprod. 2018; 133 (9): 1586–601.
4. WHO. Sexual and Reproductive health. Available at: https://www.who.int/ reproductivehealth/topics/infertility/multiple-definitions/en/ (accessed October 2019).
5. Boivin J., Bunting L., Collins J.A., Nygren K.G. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum. Reprod. 2007; 22 (6): 1506–12.
6. American Society for Reproductive Medicine. Infertility: an overview. Available at: https://www.asrm.org/topics/topics-index/infertility/ (accessed October 2019).
7. Vander Borght M., Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin. Biochem. 2018; 62: 2–10.
8. Gnoth C., Godehardt D., Godehardt E. et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum. Reprod. 2003; 18 (9): 1959–66.
9. Rumbold A.R., Sevoyan A., Oswald T.K. et al. Impact of male factor infertility on offspring health and development. Fertil. Steril. 2019; 111 (6): 1047–53.
10. De Geyter C. Assisted reproductive technology: impact on society and need for surveillance. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2019; 33 (1): 3–8.
11. Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S. et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. Hum. Reprod. 2017; 132 (9): 1786–801.
12. Karande V.C., Korn A., Morris R. et al. Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first-line therapy for couples with infertility. Fertil. Steril. 1999; 71 (3): 468–75.
13. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. Hum. Reprod. 2004; 19 (7): 1548–53.
14. Foresta C. La medicina della riproduzione «Il percorso clinico e diagnostico della coppia infertile». Editeam, 2020.
15. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. Br. J. Gen. Pract. 2014; 64 (618): 50.

Вклад авторов. А.М. Бирюкова, Я.О. Мартиросян, А.И. Ковальчик, Д.Г. Хубаева: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. A.M. Birukova, Ya.O. Martirosyan, A.I. Kovalchuk, D.G. Khubaeva: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.

Статья поступила: 12.04.2021.
Принята к публикации: 30.04.2021.
Article received: 12.04.2021.
Accepted for publication: 30.04.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Бирюкова Альмина Михайловна, к.м.н., заведующая по клинической работе НОЦ ВРТ с клиническим отделением имени Фредерика Паулсена ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Мартиросян Яна Ованнесовна, младший научный сотрудник НОЦ ВРТ с клиническим отделением имени Фредерика Паулсена ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Ковальчук Алла Игорьевна, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Хубаева Диана Гурамиевна, студентка ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), 2-й курс Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского. Адрес: 19021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2. Телефон: +7 (499) 245-27-79. E-mail: ICM@staff.sechenov.ru.

* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION
Birukova Almina Mikhailovna, PhD, Head of Clinical Affairs, Scientific and Educational Center of Auxiliary Reproductive Technologies with a Clinical Department named after Frederick Paulsen of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Martirosyan Yana Ovannesovna, Junior Researcher, Scientific and Educational Center of Auxiliary Reproductive Technologies with a Clinical Department named after Frederick Paulsen of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Kovalchuk Alla Igoryevna, graduate student of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation*.

Khubaeva Diana Guramievna, student of First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 2nd year student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky. Address: 19021, Moscow, 11, Rossolimo St., building 2. Phone: +7 (499) 245-27-79. E-mail: ICM@staff.sechenov.ru.

* Address: 117997, Moscow, st. Academician Oparina, 4. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

УДК 618.14–089.87

Лапароскопические расширенные гистерэктомии при начальном раке шейки матки: результаты лечения пациенток

Д.Л. Оводенко[1], д.м.н., **Г.Н. Хабас**[1], к.м.н., **Ю.М. Крейнина**[2], д.м.н., **А.А. Серегин**[1], **Л.А. Ашрафян**[1], д.м.н., профессор, академик РАН

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

РЕЗЮМЕ. В течение нескольких десятилетий рак шейки матки занимает четвертое место по распространенности в мире, поражая самую социально активную группу женщин. Цель настоящего исследования — оценить результаты безрецидивной выживаемости пациентов с этим заболеванием (стадии IA2–IB1), которым выполнены радикальные операции с применением лапароскопического доступа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РАК ШЕЙКИ МАТКИ, ОПЕРАЦИЯ ВЕРТГЕЙМА, РАСШИРЕННАЯ ЭКСТИРПАЦИЯ МАТКИ, РАДИКАЛЬНАЯ ГИСТЕРЭКТОМИЯ, БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Оводенко Д.Л., Хабас Г.Н., Крейнина Ю.М. и соавторы. Лапароскопические расширенные гистерэктомии при начальном раке шейки матки: результаты лечения пациенток. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 46–50.

UDC 618.14–089.87

Laparoscopic Extended Hysterectomy in Primary Cervical Cancer: Treatment Outcomes for Female Patients

D.L. Ovodenko[1], **G.N. Khabas**[1], **Yu.M. Kreinina**[2], **A.A. Seregin**[1], **L.A. Ashrafyan**[1]

[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] FSBI «Russian Scientific Center of Roentgenoradiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. For several decades, cervical cancer has been the fourth most common cancer in the world, affecting the most socially active group of women. The aim of this study is to evaluate the results of relapse-free survival of patients with this disease (stages IA2 – IB1) who underwent radical operations using the laparoscopic approach.

KEYWORDS: UTERINE CERVICAL CANCER, WERTHEIM OPERATION, EXTENDED UTERINE EXTRACTION, RADICAL HYSTERECTOMIA, RELAPSE-FREE SURVIVAL

FOR CITATION: Ovodenko D.L., Khabas G.N., Kreinina Yu.M. et al. Laparoscopic extended hysterectomy in primary cervical cancer: treatment outcomes for female patients Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 46–50.

Введение

Злокачественные новообразования шейки матки (РШМ) представляют собой одну из наиболее социально значимых проблем не только в России, но и во всем мире. В течение нескольких десятилетий это заболевание занимает четвертое место по распространенности, поражая самую социально активную группу женщин [1–3]. Ежегодно во всем мире примерно у 600 тысяч пациенток диагностируют рак шейки матки, смертельные случаи в некоторых регионах достигают 50% [4, 5].

В настоящее время РШМ принято разделять на локализованные (начальные, early-stage) и местнораспространенные формы. Традиционно к первым относят заболевания стадий IA1, IA2, IB1, ко вторым — IB2 — IVA [6, 7, 8, 9].

Несмотря на то что при локализованных формах РШМ удается достигнуть удовлетворительных результатов терапии, используя радикальные опе-

рации и сочетанную лучевую терапию (показатель пятилетней общей выживаемости при этом превышает 93%), основным методом лечения таких пациенток остается хирургический [10, 11, 12].

При открытых (традиционных) операциях достаточную радикальность позволяет обеспечить продольный разрез брюшной стенки, который должен продолжаться от лона и на 2–3 см выше пупка, а при необходимости выполнения поясничной лимфаденэктомии — до уровня мечевидного отростка грудины.

Тенденцией современного этапа развития медицины является внедрение эндоскопических способов хирургического вмешательства [13, 14]. В последние годы проведен ряд исследований, вызвавших широкую дискуссию о несколько худших результатах выживаемости пациенток с начальными стадиями рака шейки матки при использовании лапароскопических операций по сравнению с открытыми (LACC). Это привело к ограничениям в применении лапароскопии у таких пациенток. Тем не менее этот метод продолжает использоваться в некоторых онкогинекологических стационарах как в России, так и за рубежом [15].

В других работах [16] авторы сообщают, что при соблюдении определенных условий (отказ от маточного манипулятора, изоляция опухоли от тканей брюшной полости) результаты лапароскопической хирургии рака шейки матки не уступают таковым при применении лапаротомии.

Рекомендации американского общества NCCN указывают на возможность использования лапароскопических расширенных гистерэктомий при начальных формах РШМ (с информированием женщин о результатах исследования LACC).

В российской программе RUSSCO указывается, что планирование лапароскопических расширенных экстирпаций матки при локализованных формах РШМ возможно при наличии информированного согласия пациентки с учетом итогов проведенных обследований [17].

Таким образом, к настоящему времени безопасность применения лапароскопических технологий в радикальной хирургии РШМ не вполне определена.

Целью исследования явилась оценка результатов безрецидивной выживаемости больных раком шейки матки стадий IA2 — IB1, которым выполнены радикальные операции с применением лапароскопического доступа.

Пациенты и методы

Работа представляет собой одноцентровое ретроспективное нерандомизированное исследование. Были проанализированы результаты лечения 56 больных РШМ стадий IA2–IB1, пролеченных в период с 2013 по 2017 год в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Пациенткам выполнили морфологическую верификацию злокачественных новообразований шейки матки (отделение патоморфологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова).

Стадирование РШМ осуществляли с применением клинических и морфологических критериев на основании принятых классификаций (FIGO — Международной федерации гинекологов и акушеров [18], **табл. 1**).

Таблица 1. Распределение исследованных пациенток по стадиям рака шейки матки

Table 1. Distribution of the studied patients by stages of cervical cancer

Стадия рака шейки матки (FIGO) FIGO stages for cervical cancer	n	%
IA2	8	14,3
IB1	48	85,7
Всего Total	56	100

Операции выполняли в объеме лапароскопических расширенных экстирпаций матки типа III по классификации M.S. Piver с соавторами (1974) или типа C2 по классификации Quelreu — Morrow (D. Querleu et al., 2009).

Через прокол в околопупочной области при помощи иглы Вереша создавали карбоксиперитонеум с давлением 12–15 мм рт. ст., затем устанавливали 10-миллиметровый троакар для 30-градусной оптической системы. У пациенток с предполагаемым спаечным процессом в брюшной полости производили минилапаротомию и установку троакара по Hassen.

В правой, левой подвздошных и надлобковой областях размещали 5-миллиметровые троакары для манипуляторов. После ревизии органов брюшной полости и малого таза операционный стол переводили в положение Тренделенбурга с максимально возможным углом наклона, определявшимся общим состоянием больной. На протяжении всей операции не использовался маточный манипулятор.

Диссекцию пространств таза начинали с тазовой лимфаденэктомии 2-го типа по классификации D. Cibula и соавторов [19]. Одним блоком удаляли общие и наружные подвздошные группы лимфатических узлов, а также запирательные. Верхней границей тазовых лимфоузлов считали клетчатку на уровне бифуркации общей подвздошной артерии.

Следующим этапом производили широкое раскрытие пузырно-влагалищного, маточно-прямокишечного, околопузырных и околопрямокишечных пространств малого таза. После выделения мочеточников пересекали передний, латеральный и задний параметрии у стенок таза. Вскрытие полости влагалища производили после изоляции верхней трети влагалищной трубки с помощью эндоскопического шва. Препарат отсекали с захватом верхней 1/3 или 1/2 влагалищной трубки.

После получения патоморфологического описания операционного материала выявляли группы по развитию прогрессирования заболевания с использованием критериев RUSSCO. Пациенткам, относившимся к категориям высокого и промежуточного рисков (n = 6), проводили адъювантную химиолучевую терапию. В группе с низкой вероятностью осуществляли динамическое наблюдение.

Показатели выживаемости рассчитывали с применением метода Каплана — Мейера. Безрецидивной

Рисунок 1. Лапароскопическая тазовая лимфодиссекция. На изображении — слияние наружной и внутренней подвздошных вен

Figure 1. Laparoscopic pelvic lymph node dissection. The image shows the fusion of the external and internal iliac veins.

Рисунок 2. Тазовая лимфодиссекция. На изображении — костно-мышечные стенки малого таза

Figure 2. Pelvic lymph node dissection. The image shows the musculoskeletal walls of the small pelvis

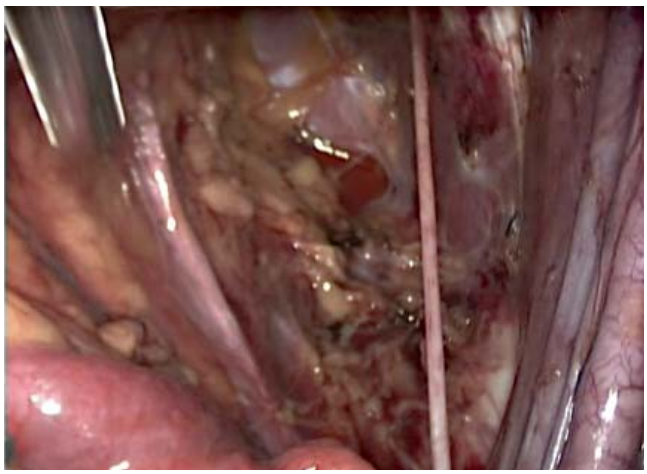
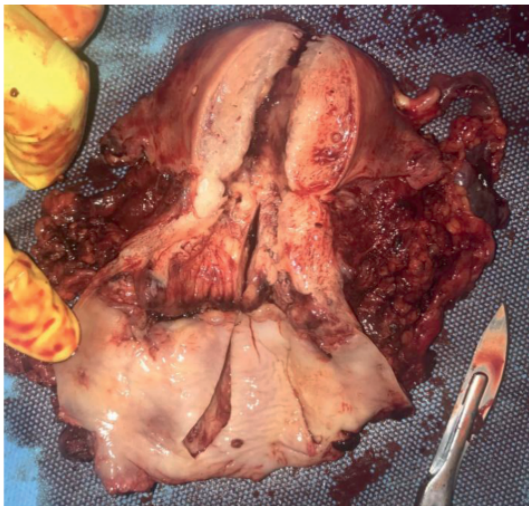
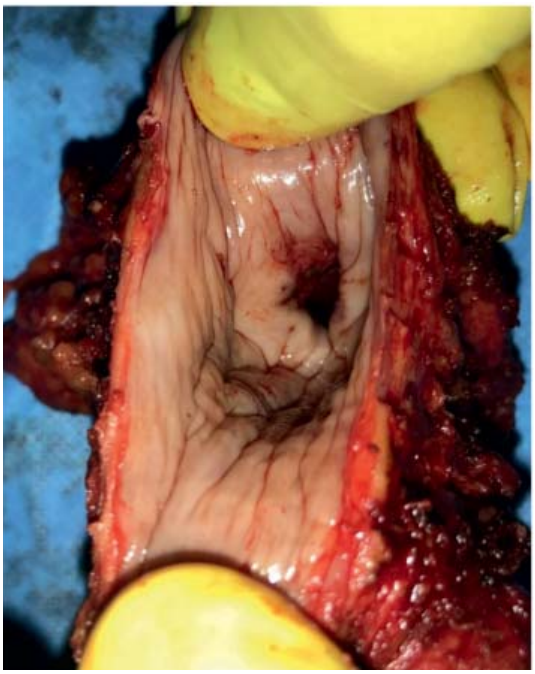


Рисунок 3. Фото макропрепаратов. Длина удаленной влагалищной манжеты — 4,5 см, параметриев — 5,0 см

Figure 3. The photo of macro-preparations. The length of the removed vaginal cuff — 4,5 cm, parameters — 5,0 cm





выживаемостью считали период от установки диагноза до регистрации прогрессирования заболевания.

Результаты исследования

Лапароскопические расширенные экстирпации матки были выполнены 56 больным раком шейки матки стадий IA2–IB1.

Продолжительность операций составила 282,4 (±33,1) минуты, не различаясь при РШМ стадий IA2 и IB1. С накоплением опыта выполнения лапароскопических расширенных гистерэктомий изменения кривой обучения обусловливали сокращение времени, затраченного на хирургические вмешательства.

Объем кровопотери составлял 164,6 (±63,6) мл.

Основные характеристики, которые использовались для оценки радикальности операций: количество удаленных лимфоузлов, длина резецированного связочного аппарата матки и влагалищной манжеты, а также достижение показателя R0, определяемое при патогистологическом исследовании краев резекции препаратов.

Уровень радикальности выполненной лимфодиссекции (**рис. 1, 2**) оценивали по количеству удаленных лимфатических узлов (ЛУ). В исследовании число удаленных тазовых ЛУ с обеих сторон

было 20,4±3,5 (без каких-либо различий по стадиям заболевания).

Метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены в 7 случаях (12,5%) при РШМ стадии IB1.

Ключевыми моментами расширенных экстирпаций матки являются параметрэктомия и резекция влагалища.

Длины параметриев у пациенток, включенных в настоящее исследование, составили 3,7 (±0,9) см, влагалищных манжет — 4,1 (±0,9 см) (**рис. 3**). Опухолевых клеток по линии резекции, а также в связочном аппарате матки при гистологическом исследовании препаратов не были обнаружены ни у одной женщины.

Продолжительность стационарного лечения составила 6,8 (±1,2) дня. При необходимости пациенток обучали самостоятельной катетеризации мочевого пузыря, а также продолжали лечение в амбулаторных условиях.

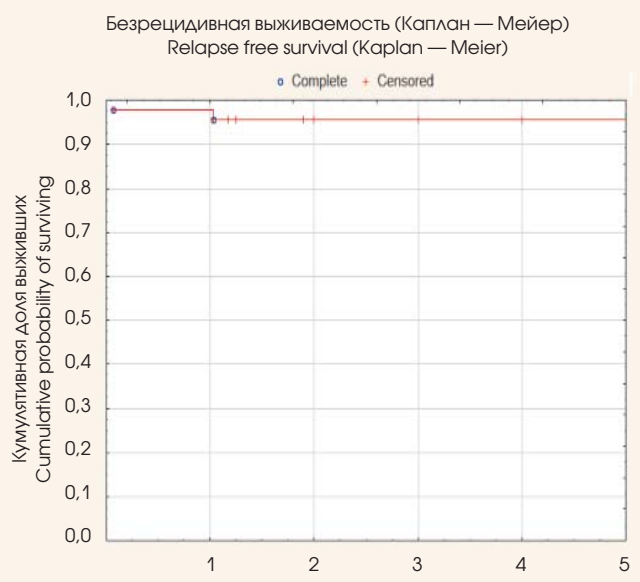
Атонию мочевыводящих путей в послеоперационном периоде наблюдали у 45 женщин (80,4%). Самостоятельное мочеиспускание восстановилось у всех больных. Максимальный период восстановления — 31 день. Средняя длительность катетеризации мочевого пузыря составляла 10,6 (±8,6) дня. Две пациентки в отдаленные сроки после операции не ощущали позывов к мочеиспусканию, хотя функция детрузора мочевого пузыря у них восстановилась в полном объеме.

После лапароскопических расширенных экстирпаций матки отмечались следующие осложнения: несостоятельность культи влагалища с эвентрацией петель кишечника или прядей большого сальника (3 пациентки, 5,4%), длительная лимфорея (3 пациентки, 5,4%), формирование урогенитальных свищей (1 пациентка, 1,8%).

При оценке отдаленных результатов было выявлено, что кумулятивный показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 95,5% (**рис. 4**). Рецидивы в различные сроки после операций отмечались у трех пациенток (5,4%).

Рисунок 4. Кумулятивная безрецидивная выживаемость обследованных пациенток

Figure 4. Cumulative relapse-free survival of the examined patients



Выводы

Таким образом, показатели полноты удаления тканей из зон регионарного метастазирования опухоли (достижение R0, уровень иссечения связочного аппарата, длина влагалищной манжеты, количество лимфоузлов) соответствовали общепринятым онкологическим принципам радикальности.

Несомненно, что эндоскопические технологии как метод выполнения операций не могут оказать значительного влияния на выживаемость пациенток, но позволят ускорить реабилитационный период, минимизировать кровопотерю и избежать послеоперационных осложнений.

В исследовании показатель кумулятивной безрецидивной выживаемости составил 95,5%, что может свидетельствовать об отсутствии негативного влияния малоинвазивного доступа на отдаленные результаты у таких женщин. Безусловно, при планировании радикальных операций с применением эндохирургических технологий необходимо придерживаться рекомендаций, которые, по данным исследователей, снижают риск прогрессирования заболевания (отказ от использования маточных манипуляторов, изолирование опухоли от окружающих тканей в момент вскрытия влагалища). Это позволит достигать хороших результатов выживаемости пациенток с соблюдением онкологических принципов радикального выполнения хирургических операций.

Литература/References

1. Moshkovich O., Lebrun-Harris L., Makaroff L. et al. Challenges and opportunities to improve cervical cancer screening rates in US health centers through patient-centered medical home transformation. Adv. Prev. Med. 2015; 2015: 182073.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int. J. Cancer 2019; 144 (8): 1941–1953.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с. [Caprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). M.: MNIOI named after P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIRC» of the Ministry of Health of Russia, 2018. 250 p. (In Russ.)].
4. Кравец О.А., Кузнецов В.В., Морхов К.Ю. и др. Рак шейки матки: клинические рекомендации. М., 2018. [Kravets O.A., Kuznetsov V.V., Morkhov K.Yu. et al. Cervical cancer: clinical guidelines. M., 2018. (In Russ.)].
5. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2021.
6. Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S. et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2019; 17 (1): 64–84.
7. Kubik S., Moszynska-Zielinska M., Fijuth J. et al. Assessment of the relationship between serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) concentration in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix and the risk of relapse. Prz. Menopauzalny 2019; 18, (1): 23–26.
8. Liu B., Li L., Wang M. et al. Health-related quality of life in locally advanced cervical cancer patients treated with neoadjuvant

therapy followed by radical surgery: a single-institutional retrospective study from a prospective database. Gynecol. Oncol. 2019; 154 (3): 583–589.

9. Ciolina M., Vinci V., Villani L. et al. Texture analysis versus conventional MRI prognostic factors in predicting tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cancer of the uterine cervix. Radiol. Med. 2019; 124 (10): 955–964.
10. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 539 с. [Bokhman Ya.V. Guide to gynecological oncology. Saint Petersburg: Foliant, 2002. 539 p. (In Russ.)].
11. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов А.А. Хирургия инвазивного рака шейки матки. Практическая онкогинекологоя: избранные лекции. СПб., 2008. [Kuznetsov V.V., Lebedev A.I., Morkhov A.A. Surgery for invasive cervical cancer. Practical gynecological oncology: selected lectures. SPb., 2008. (In Russ.)].
12. Melamed A., Margul D.J., Chen L. et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. N. Engl. J. Med. 2018; 379 (20): 1905–1914.
13. Ramirez P.T., Frumovitz M., Pareja R. et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N. Engl. J. Med. 2018; 379 (20): 1895–1904.
14. Берлев И.В., Ульрих Е.А., Королькова Е.Н. и др. Опыт выполнения лапароскопических нервосберегающих радикальных гистерэктомий в лечении рака шейки матки. Вопросы онкологии 2015; 3 (61): 362–368. [Berlev I.V., Ulrikh E.A., Korolkova E.N. et al. Experience in performing laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomies in the treatment of cervical cancer. Oncology Issues 2015; 3 (61): 362–368. (In Russ.)].
15. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии: клиническая лекция. Акушерство и гинекология 2007; 5: 73–76. [Prilepskaya V.N. Prevention of cervical cancer. Methods of early diagnosis and new screening technologies: clinical lecture. Obstetrics and Gynecology 2007; 5: 73–76. (In Russ.)].
16. Chiva L., Zanagnolo V., Querleu D., Nerea Martin-Calvo N. et al SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. Int. J. Gynecol. Cancer 2020; 30 (9): 1269–1277.
17. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. Злокачественные опухоли, 2020; 10 (3s2). [Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of cervical cancer. Malignant tumors 2020; 10 (3s2). (In Russ.)].
18. Bhatla N., Denny L. FIGO Cancer Report 2018. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 143 (2): 2–3.
19. Cibula D., Abu-Rustum N.R. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer-surgical anatomy and proposal for a new classification system. Gynecol. Oncol. 2010; 116 (1): 3337.

Вклад авторов. Д.Л. Оводенко, Г.Н. Хабас, Ю.М. Крейнина, А.А. Серегин, Л.А. Ашрафян: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. D.L. Ovodenko, G.N. Khabas, Yu.M. Kreinina, A.A. Seregin, L.A. Ashrafyan: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.

Статья поступила: 03.05.2021.
Принята к публикации: 19.05.2021.
Article received: 03.05.2021.
Accepted for publication: 19.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Оводенко Дмитрий Леонидович, д.м.н., врач — акушер гинеколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.
ORCID: 0000-0003-0700-8374.

Хабас Григорий Николаевич, к.м.н., руководитель отделения, врач-онколог отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Крейнина Юлия Михайловна, д.м.н., врач-онколог и радиолог 1-й категории, ведущий научный сотрудник лаборатории инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Телефон: +7 (495) 334-23-35.
E-mail: mailbox@rncrr.ru.

Серегин Александр Александрович, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России Министерства здравоохранения РФ*. ORCID: 0000-0001-5236-3194.

Ашрафян Лев Андреевич, д.м.н, профессор, академик РАН, заместитель директора ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION
Ovodenko Dmitry Leonidovich, PhD, Obstetrician Gynecologist of the Department of Innovative Oncology and Gynecology of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0003-0700-8374.

Khabas Grigory Nikolaevich, PhD, Head of Department, Oncologist, Department of Innovative Oncology and Gynecology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation*.

Kreinina Yulia Mikhailovna, PhD, Oncologist and 1st category Radiologist, leading researcher of the laboratory of innovative technologies for radiotherapy and chemoradiation treatment of malignant neoplasms of the Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center for X-ray Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, Profsoyuznaya St., 86. Phone: +7 (495) 334-23-35. E-mail: mailbox@rncrr.ru.

Seregin Alexander Alexandrovich, postgraduate student of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation*. ORCID: 0000-0001-5236-3194.

Ashrafyan Lev Andreevich, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov»of the Ministry of Health of the Russian Federation*.

* Address: 117997, Moscow, Academician Oparin St., 4. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

УДК 615.256.3

Основные вопросы консультирования при выборе комбинированной гормональной контрацепции (в помощь практикующему врачу)

Э.Р. Довлетханова, к.м.н., с.н.с., **П.Р. Абакарова,** к.м.н., **Е.А. Межевитинова,** д.м.н.

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

РЕЗЮМЕ. Более 100 миллионов женщин во всем мире используют комбинированные гормональные контрацептивы (КГК). Современные КГК играют важную роль в формировании социального и репродуктивного статуса женщины. Кроме выполнения основной задачи, КГК обладают рядом преимуществ, таких как лечение предменструального синдрома, дисменореи, акне, снижение риска рака эндометрия, а также являются высокоэффективным и удобным методом гормональной контрацепции. Вопросы безопасности применения гормональных контрацептивов считаются актуальными на протяжении десятилетий не только для врачей, но и для пациентов. Важнейшую роль в решении этой проблемы играет эффективное консультирование, так как не все методы контрацепции могут быть использованы у любой женщины. Врач должен учитывать приемлемость, эффективность каждого способа, а также медицинские противопоказания к его применению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОНТРАЦЕПЦИЯ, КОМБИНИРОВАННАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРИЕМЛЕМОСТЬ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, РЕЖИМЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А. Основные вопросы консультирования при выборе комбинированной гормональной контрацепции (в помощь практикующему врачу). Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 51–58.

UDC 615.256.3

The main Questions of Counseling when Choosing a Combined Hormonal Contraception (to Help a Practitioner)

E.R. Dovlethanova, P.R. Abakarova, E.A. Mezhevitinova

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. Over 100 million women worldwide use combined hormonal contraceptives (CHC). Modern CHCs play an important role in shaping the social and reproductive status of women. In addition to fulfilling the main task, CHCs have a number of advantages, such as the treatment of premenstrual syndrome, dysmenorrhea, acne, a decrease in the risk of endometrial cancer, and are also a highly effective and convenient method of hormonal contraception. The safety issues of the use of hormonal contraceptives have been considered relevant for decades, not only for doctors, but also for patients. Effective counseling plays a critical role in solving this problem, since not all methods of contraception can be used by every woman. The doctor must take into account the acceptability, effectiveness of each method, as well as medical contraindications for its use.

KEYWORDS: CONTRACEPTION, COMBINED HORMONAL CONTRACEPTION, EFFECTIVENESS AND ACCEPTABILITY, COUNTERINDICATIONS, ADMINISTRATION SCHEDULE

FOR CITATION: Dovlethanova E.R., Abakarova P.R., Mezhevitinova E.A. The main questions of counseling when choosing a combined hormonal contraception (to help a practitioner). Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 51–58.

Введение

Контрацепция имеет большое значение для современного общества как с социальной, так и с медицинской точки зрения. Многие факторы должны учитываться женщинами, мужчинами или парами в различные периоды их жизни при выборе наиболее подходящего метода. К ним относятся безопасность, эффективность, доступность и приемлемость. Добровольный и осознанный выбор того или иного способа является важным руководящим принципом, а консультирование играет основополагающую роль в успешном использовании методов контрацепции.

За последние годы возможность выбора контрацептивов значительно увеличилась. Тем не менее все доступные методы не могут быть универсальны для любой женщины, в первую очередь для тех, у кого есть заболевания, индивидуальные особенности или незапланированная беременность подвержена повышенному риску. Для этой группы безопасность контрацепции имеет особое значение.

Данные ООН указывают на то, что 63,6% женского населения в возрасте 15–49 лет, состоящего в браке или живущего с партнером, использует тот или иной метод [1]. В настоящее время в мире более 100 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет выбирают комбинированные гормональные контрацептивы [2].

Важную роль в решении об использовании того или иного метода контрацепции играют врачи, которые должны информировать пациенток об эффективности контрацепции, возможных побочных эффектах, а также о потенциальных рисках и преимуществах.

В течение последних 50 лет проводились сотни клинических исследований, изучающих влияние гормональных контрацептивов на различные болезни репродуктивной системы. Было доказано, что такие средства на 40–60% снижают риск развития некоторых онкологических заболеваний: рака яичников, рака эндометрия, колоректального рака и т. д. Установлено, что при раке яичников и матки они обладают протективным эффектом в течение 5–10 лет после окончания их использования. Не являясь лечебными препаратами, контрацептивные гормоны оказывают некоторое профилактическое действие при ряде заболеваний, таких как кисты яичников, миома матки, аденомиоз, остеопороз и т. д.

Согласно медицинским критериям приемлемости Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2015 г., 5-е издание) для использования методов контрацепции, рекомендации по применению комбинированных оральных контрацептивов (КОК) экстраполируют на все КГК (независимо от их состава), а также касаются комбинированных гормонального кольца и трансдермального пластыря [3].

Помимо положительных аспектов, использование КГК может привести к развитию побочных эффектов, которые чаще носят временный характер и не требуют дополнительного лечения. Однако иногда возможно возникновение осложнений, диктующих необходимость прекращения приема препарата. Это требует разработки персонифицированного подхода к выбору того или иного метода контрацепции.

Необходимо отметить, что повышенный риск возникновения серьезных заболеваний, включая венозную и артериальную тромбоэмболию, рак груди и рак шейки матки, связанный с текущим или недавним использованием КГК, невелик, но выше, чем при применении только прогестиновых или негормональных контрацептивов.

Снижение рисков

Побочный эффект — это любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта. Развивается при использовании в обычных дозах и обусловлен его фармакологическим действием.

Нежелательные побочные реакции — вредные и непредвиденные эффекты вследствие применения лекарства в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения, диагностики или изменения физиологических функций человека.

Наиболее часто встречающимися побочными эффектами на фоне приема комбинированных гормональных контрацептивов могут быть нарушение менструального цикла, боль в молочных железах или их нагрубание (мастодиния), эмоциональная лабильность, головная боль (в том числе мигренеподобная), депрессия. Возможно появление болей в животе, тошноты. Реже наблюдаются снижение либидо, диарея, рвота, акне, сыпь на коже, зуд, крапивница, лабильность артериального давления (АД), задержка жидкости и повышение веса, хлоазма. Совсем редко встречаются усиление либидо, непереносимость контактных линз, ухудшение слуха, уменьшение веса, венозные или артериальные тромбозы и тромбоэмболия [3].

Как известно, эстрогены и гестагены характеризуются высоким печеночным клиренсом, т. е. при пероральном применении подвергаются активному метаболизму в печени и лишь затем поступают в систему кровообращения. Имеются данные, что стероиды порой оказывают влияние на функцию гепатобилиарной системы. Это проявляется в виде нарушения метаболизма липидов, гемокоагуляции и может приводить к развитию серьезных осложнений на фоне контрацепции (Cerda C., Perez-Ayuso R.M., 2007).

Венозные тромботические риски, связанные с оральными контрацептивами, привлекают и по сей день особое внимание.

Существующие данные ряда исследований свидетельствуют о том, что первое поколение таких средств было связано со значительным риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Причиной считались эстрогеноподобные соединения в составе комбинированных гормональных контрацептивов.

В последние годы в области контрацепции произошли глобальные изменения. К их числу можно отнести уменьшение дозы эстрогенного компонента, входящего в состав КОК; появление новых прогестинов с уникальными свойствами, включая лечебные (диеногест, дроспиренон, номегестрола ацетат); внедрение в клиническую практику препаратов, содержащих эстрадиол — эстроген, идентичный эндогенному; разработку новых путей введения и режимов дозирования контрацептивных средств. Основной акцент при этом сделан на дополнительных лечебных и профилактических эффектах гормонов и возможности применения индивидуального подхода при их назначении [4].

Уменьшение дозы эстрогена в КОК привело к снижению риска развития ВТЭ при приеме контрацептивных таблеток [5]. Первые существенные изменения произошли в 1970-х годах, когда было предложено уменьшение дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) с 50 до 30–35 мкг. Результатом этого явилось снижение венозных тромбозов на фоне приема КОК [6].

Интерес вызывают исследования, посвященные действию гормональных контрацептивов на сердечно-сосудистую систему, в частности на артериальное давление. Было показано, что использование КОК потенциально увеличивало систолическое артериальное давление (САД) в группах женщин, которые обычно имели более высокий уровень АД изначально [7]. Также отмечено, что КГК, содержащие этинилэстрадиол, всегда изменяют АД, даже при применении низкодозированных препаратов. ЭЭ благодаря своей биологической активности по сравнению с эстрадиолом усиливает выработку печеночного ангиотензиногена, что вызывает повышение артериального давления системой ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС). Учитывая этот факт, применение КГК следует избегать женщинам с высоким АД [8].

Использование КОК может увеличивать риски развития некоторых угрожающих жизни состояний, включая ВТЭ и/или ишемический инсульт, особенно среди женщин с наследственной тромбофилией — тромбогенными мутациями (ТМ). К последним относятся фактор V Лейдена, мутация гена протромбина, недостаток белка С, белка S, антитромбина. ВОЗ классифицирует «известную тромбогенную мутацию» как «состояние, представляющее неприемлемый риск для здоровья, если используется комбинированная гормональная контрацепция» [9]. И наоборот, в пояснении к этой рекомендации ВОЗ указывает рутинный скрининг на тромбофилию до начала применения КОК как нецелесообразный (в свете низкой распространенности ТМ и высокой стоимости такого обследования) [9].

На сегодняшний день разработаны препараты, содержащие 20 мкг ЭЭ, благодаря чему было достигнуто еще большее снижение частоты побочных эффектов, связанных с эстрогенным компонентом [10, 11].

Оценка эффективности

Для оценки эффективности метода контрацепции служит индекс Перля, который выявляет, сколько женщин из ста забеременели, используя тот или иной способ на протяжении одного года. Этот показатель учитывается при выборе любого контрацептива.

При незащищенном половом акте индекс Перля составляет 80–85. Противозачаточная эффективность большинства методов предохранения, в том числе КГК, в первую очередь зависит от правильности их использования. При соблюдении правил применения риск неэффективности способов гормональной контрацепции крайне низок (<1%).

На действенность КГК иногда влияют некоторые субъективные и объективные причины. Снижение противозачаточной эффективности комбинированных гормональных контрацептивов может наблюдаться при одновременном применении препаратов, индуцирующих печеночные ферменты, нарушении всасывания в ЖКТ (только КОК), неправильном использовании метода контрацепции, нерегулярном приеме («забытые» таблетки), рвоте или диарее после употребления средства. Комбинированный гормональный пластырь (КГП) может быть менее эффективным у женщин с массой тела больше 90 кг. КОК порой снижают эффективность противосудорожной терапии, а особенности метаболизма противоэпилептических препаратов приводят к уменьшению их контрацептивной надежности [12].

Большинство КОК являются однофазными, т. е. все таблетки в упаковке содержат одинаковую дозу эстрогена и прогестагена. Также доступны многофазные (с переменной дозой) КОК. В них доза одного или обоих стероидных гормонов меняется в течение цикла приема средств.

Кокрановские обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивающих монофазные схемы с двух-, трех- и четырехфазными комбинированными оральными контрацептивами, выявили крайне ограниченные доказательства. Изученные схемы КОК различались не только потому, что они были разнофазными, но и содержали разные прогестагены. Например, единственный исследованный четырехфазный препарат содержал эстрадиола валерат, который сравнивали с монофазным средством, включающим этинилэстрадиол. В результате не было получено достаточных доказательств для того, чтобы установить достоверность значимого отличия многофазных КОК от монофазных с точки зрения характера кровотечений, побочных эффектов, частоты отмены или эффективности предотвращения беременности [13–16].

Поскольку имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии особых преимуществ, связанных с многофазными препаратами, в качестве первого ряда КГК рекомендуется использовать монофазные средства.

Формы и режимы применения комбинированных гормональных контрацептивов

В настоящее время в России доступны три варианта КГК:

- комбинированные оральные контрацептивы;
- комбинированные гормональные трансдермальные пластыри, которые высвобождают в среднем 33,9 мкг ЭЭ и 203 мкг норэлгестромина за 24 часа.;
- комбинированное гормональное вагинальное кольцо (КВК), высвобождающее ЭЭ и этоногестрел с суточной дозой 15 мкг и 120 мкг соответственно.

Консультируя женщину при выборе метода контрацепции, ей следует предоставить данные как о стандартных, так и о специально разработанных режимах использования КГК (**табл. 1**). Пациентки должны быть проинформированы о том, что применение индивидуализированных схем приема КГК выходит за рамки лицензии производителя. Но они могут быть использованы с некоторыми лечебными или профилактическими целями, а также при желании изменить время менструальноподобной реакции.

Традиционные (стандартные) режимы приема КГК (21/7) были разработаны для того, чтобы вызывать кровотечение каждый месяц, имитируя естественные менструальные циклы. Однако нет научно обоснованных данных об эффективности, безопасности и необходимости применения именно такой схемы использования гормональной контрацепции. В связи с этим было предложено укорочение безгормонального промежутка приема КОК [17].

Ежемесячное кровотечение отмены (КО) и 7-дневный безгормональный интервал (БГИ) могут иметь ряд недостатков.

• КО бывает обильным, болезненным или просто нежелательным.

• БГИ может быть связан с такими симптомами, как головная боль и изменение настроения.

• Подавление яичников снижается (20–26), рост фолликула порой происходит во время БГИ, особенно при использовании КОК, содержащих более низкие дозы ЭЭ (20–23).

• Ошибки или пропуск при приеме таблеток (или применение пластыря или кольца) могут привести к удлинению БГИ, возникновению овуляции и, следовательно, к беременности.

Результаты ряда исследований показывают, что во время 7-дневного перерыва в стандартном режиме приема КОК (21/7) гипофиз начинает секретировать гонадотропины. В ответ на них в яичниках активно развиваются фолликулы. Также секретируются гормоны, в том числе эстрадиол и ингибин Б. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и ингибин-Б начинают вырабатываться уже на 4-й и 5-й дни безгормонального интервала. Затем повышается уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола. Синтез эстрогенов начинается в период безгормонального промежутка и продолжает расти на фоне КОК. После 7-дневного перерыва, когда возобновляется прием КОК, выработка гонадотропинов гипофизом недостаточно снижается для полноценного предотвращения фолликулогенеза и овуляции. В результате 7-дневный интервал может быть достаточен для восстановления полноценной фолликулярной фазы менструального цикла и функционирования яичников [18].

Таблица 1. Режимы использования комбинированных гормональных контрацептивов (адаптировано из Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) provided funding to the Clinical Effectiveness Unit (of the FSRH) to assist them in the production of this guideline, Combined Hormonal Contraception, January 2019, amended November 2020)

Table 1. Methods of combined hormonal contraceptives administration (adapted from Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) provided funding to the Clinical Effectiveness Unit (of the FSRH) to assist them in the production of this guideline, Combined Hormonal Contraception, January 2019, amended November 2020)

Режимы применения КГК **CHC administration schedule**	**Период использования КГК** **CHC use period**	**Безгормональный интервал** **Hormone-free interval**
Стандартный режим Standard schedule	21 день (21 активная таблетка, или 1 влагалищное кольцо, или 3 пластыря) 21 days (21 active pills, or 1 vaginal ring, or 3 patches)	7 дней 7 days
Индивидуальное использование Individual use schedule		
Укороченный безгормональный интервал Shortened hormone-free interval — HFI	21 день (21 активная таблетка, или 1 влагалищное кольцо, или 3 пластыря) 21 days (21 active pills, or 1 vaginal ring, or 3 patches)	4 дня 4 days
Расширенный режим (три цикла) Extended mode (three cycles)	9 недель (3 x 21 акт. табл., или 3 влагалищных кольца, или 9 пластырей, последовательно используемых) 9 weeks (3 x 21 act. pills, or 3 vaginal rings, or 9 patches used sequentially)	4 или 7 дней 4 or 7 days
Гибкий режим Flexible mode	Непрерывное использование (≥21 дн.) активных таблеток, пластырей или колец до появления прорывного кровотечения в течение 3–4 дней Continuous use (≥21 days) of active pills, patches or rings until breakthrough bleeding occurs for 3–4 days	4 дня 4 days
Продолжительное/непрерывное использование Long-term/continuous use	Постоянное использование активных таблеток, пластырей или колец Continuous use of active pills, patches or rings	Нет No

Это особенно важно при использовании препаратов с низким содержанием эстрогенного компонента комбинированных оральных контрацептивов. Снижение уровня эндогенного эстрогена отмечается лишь через 2 недели приема КОК. По данным некоторых исследователей, именно в 7-дневный безгормональный интервал возникают многие нежелательные явления, которые в литературе описываются как абстинентный синдром [18].

Изменение режима приема КОК явилось значимым этапом в развитии гормональной контрацепции [19–26].

Многочисленные исследования в этой области позволили разработать режим применения оральных контрацептивов 24/4 (24 дня использования средств, содержащих эстроген-гестагенные компоненты и 4 таблетки плацебо). Менструальноподобное кровотечение наступает при приеме лекарств-плацебо. Данный режим использования КГК позволяет еще более эффективно снизить активность яичников, дает возможность укоротить дни кровянистых выделений из половых путей, уменьшить побочные явления и, соответственно, улучшить качество жизни женщины на фоне приема гормональной контрацепции.

Индивидуальные (нестандартные) схемы применения КГК снижают частоту безгормонального интервала (расширенные схемы), отменяют БГИ как таковой (непрерывные схемы) и/или сокращают его.

Используя индивидуальные режимы, женщины могут уменьшить или избежать симптомов, связанных с БГИ, потенциально уменьшить риск развития овуляции и, как следствие, отказа от контрацепции. Такие схемы безопасны и эффективны для контрацепции, как и стандартные (21/7) [27, 28].

Индивидуальные режимы применения КГК могут быть предложены в качестве альтернативы стандартным (21/7) для расширения выбора контрацептивов.

Индивидуальные схемы КГК включают:

• непрерывное использование КГК (нет БГИ);

• расширенный прием КГК (менее частый БГИ), сроки БГИ могут быть фиксированными или гибкими;

• схемы КГК, в которых БГИ укорочен (укороченный БГИ можно назначать через 21 день применения СНС или включать в расширенный режим).

Состав комбинированных гормональных контрацептивов

Комбинированная гормональная контрацепция (комбинированные оральные контрацептивы, комбинированный гормональный пластырь, комбинированное влагалищное кольцо) предусматривает циклический прием препаратов, содержащих эстроген в сочетании с прогестагеном в различных комбинациях [29–40].

Эстрогенным компонентом КГК является этинилэстрадиол или синтетические аналоги эндогенного эстрадиола (17β-эстрадиол или эстрадиола валерат), гестагенным — различные синтетические прогестагены (прогестины).

Современные низкодозированные КГК включают от 20 до 35 мкг синтетического эстрогена. Это сделали с целью снижения рисков для здоровья женщины в противовес препаратам с высоким содержанием эстрогенов в КОК в 1960–1970-х годах.

Был введен в практику КОК, содержащий 17β-эстрадиол, структурно идентичный тому, который встречается в природе у людей. Теоретически комбинированные оральные контрацептивы с эстрадиолом могут иметь улучшенные профили безопасности по сравнению с препаратами, содержащими ЭЭ (благодаря снижению тромботических и метаболических эффектов). В ряде исследований указано, что КОК с эстрадиолом безопасны в использовании и эффективны для предотвращения нежелательной беременности.

Прогестиновый компонент представляет собой синтетические стероиды, обладающие некоторыми свойствами прогестерона. Синтетический прогестагенный компонент КГК обеспечивает удобные интервалы дозирования, мощное подавление овуляции и предотвращает чрезмерное разрастание эндометрия в ответ на влияние эстрогена. Разработаны новые прогестагены, которые обладают меньшими андрогенным и глюкокортикоидным эффектами. Ряд прогестагенов оказывает антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие.

Однако разные прогестагены в сочетании с ЭЭ могут влиять на факторы свертывания крови. По-видимому, они связаны с большим риском ВТЭ, чем КОК, содержащие другие прогестагенные компоненты.

Прогестагены, входящие в состав КПК, можно разделить на определенные группы (в зависимости от времени, когда они впервые были представлены в качестве компонентов КГК):

— I — норэтистерон;
— II — левоноргестрел;
— III — дезогестрел, гестоден, норгестимат;
— IV — дроспиренон, диеногест, номегестрола ацетат.

Согласно результатам исследований, КОК с левоноргестрелом, норэтистероном и норгестиматом связаны с более низким риском венозных тромбоэмболических событий, чем комбинированные оральные контрацептивы, содержащие более новые прогестагены. КОК, включающие более высокие дозы ЭЭ, могут вызывать артериальные тромботические события в большей степени, чем более низкие дозы ЭЭ.

Рекомендации, отраженные в медицинских критериях приемлемости для использования методов контрацепции 2015 года (5-е издание), одинаковы для всех составов КОК. Причем независимо от содержания в них гестагенов. Изучив имеющиеся доказательства, ВОЗ (Guideline Development Group — GDG) считает, что рекомендации по КОК можно экстраполировать и на КТП, и на КВК, если отсутствуют особые дополнительные указания.

Когда можно начинать прием КГК

В клинической практике в случае использования обычного контрацептивного режима принято начи-

нать прием КОК с первого дня менструального цикла (МК). Однако начало применения комбинированных гормональных контрацептивов возможно до пятого дня естественного МК включительно. При этом нет необходимости в дополнительных противозачаточных средствах.

После пятого дня начать применение КГК можно с рекомендацией использовать дополнительные меры контрацепции (презервативы или воздержание) в течение первых семи дней. Данные исследований свидетельствуют о том, что после семи последовательных дней применения КГК овуляция подавляется [41].

С медицинской точки зрения женщина в любое другое время также может начать прием КГК с рекомендацией применять дополнительные меры контрацепции на протяжении семи дней, если есть достаточные основания полагать, что она не беременна (высокочувствительный тест на беременность отрицательный). Контрольное тестирование требуется для исключения риска, если был половой контакт в течение последнего 21 дня.

Смена препарата

Переход с одного низкодозированного КГК на другой осуществляют определенным образом. Женщина заканчивает очередной цикл использования препарата, а в тот день, когда необходимо начать прием следующего блистера, принимает первую таблетку нового КОК, или пластырь, или кольцо.

Переход с КГК на чисто прогестиновую оральную контрацепцию осуществляется в первый день очередного кровотечения. С прогестиновых контрацептивов на КГК можно перейти в любой выбранный день, если ритм менструации отсутствует.

Особые ситуации

Применение КГК возможно сразу после прерывания беременности (вне зависимости от вида аборта, включая кюретаж или медикаментозный).

Назначение КОК после родов возможно не ранее 21-го дня в случае отсутствия лактации.

В лактационный период КГК при необходимости могут быть использованы не ранее чем через 6 месяцев после появления на свет ребенка.

Восстановление фертильности

В большинстве случаев овуляция и менструальная функция восстанавливаются сразу после отмены КГК, в редких случаях (около 1%) — в течение 3 месяцев.

Женщины, которые планируют беременность после прекращения контрацепции, должны быть проинформированы о том, что необходимость в перерыве до цикла зачатия отсутствует. Прием КГК до начала данного цикла не оказывает отрицательного влияния на плод, течение и исход беременности. Случайное использование КГК на ранних стадиях вынашивания ребенка не опасно и не является основанием для аборта. Но при первом подозрении на беременность женщина должна сразу прекратить прием КГК. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что воздействие КГК на плод не связано с его аномалиями. Прием фолиевой кислоты можно начать до прекращения использования КГК.

Собственный опыт

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ обобщили опыт применения хлормадинона ацетат, содержащего КОК, который используется в клинической практике более 10 лет, для определения эффективности препарата в отношении симптомов гиперандрогении. Работа была проведена в рамках крупного исследования, посвященного оценке действенности, безопасности и переносимости современной гормональной контрацепции у женщин разного возраста. В исследовании принимали участие 76 женщин от 19 до 39 лет с акне легкой и средней степени выраженности.

Критерии включения: репродуктивный возраст, заинтересованность в надежной контрацепции, наличие акне легкой и средней степени выраженности, отсутствие противопоказаний к использованию КОК.

Критерии исключения: противопоказания к применению КОК по медицинским критериям приемлемости ВОЗ (2015), прием других КОК в течение последних 3 месяцев.

Применялись общеклинический, клинико-лабораторный, статистический и инструментальный методы обследования.

Степень поражения себорейным дерматитом и акне оценивали с помощью подсчета повреждений на лице и специальной методики с микропористой полимерной пленкой, позволяющей оценить активность сальных желез. Кроме того, учитывалась субъективная оценка состояния кожи пациентками. Для этого использовалась визуальная аналоговая шкала. Состояние кожи было оценено в начале исследования, через 1, 3 и 6 месяцев лечения. Также у 40,8% наблюдаемых женщин выявлена дисменорея различной степени выраженности.

Всем пациенткам был назначен КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата, в классическом режиме (21+7). Средний возраст женщин составил 23,6 (±3,4) года.

Через 1 месяц приема препарата было отмечено улучшение состояния кожи на лице большинства пациенток, через 3 месяца снижение выраженности себорейного дерматита выявлено и в области лба. Через 6 месяцев терапии у 69,7% женщин высыпания значительно уменьшились или исчезли. Исчезновение симптомов дисменореи через 3 месяца отмечалось у 64,5% пациенток и еще у 22,6% к концу 6-го месяца наблюдения. Субъективная оценка, полученная при помощи визуальной аналоговой шкалы, показала, что после одного, трех и шести циклов 69, 93 и 98% женщин соответственно были удовлетворены или очень удовлетворены эффектом терапии, что сопровождалось повышением самооценки и уверенности в себе.

Контрацептивная эффективность препарата составила 100%.

Побочные эффекты на фоне приема хлормадинона ацетата наблюдались первые 1–2 месяца применения КОК: 2 пациентки (2,6%) жаловались на межменструальные кровянистые выделения, 3 женщины (3,9%) — на диспепсические явления. Все побочные реакции исчезали самостоятельно через 2–3 месяца, не требовали дополнительной терапии или отмены КОК.

Таким образом, КОК, содержащий 2 мг хлормадинона ацетата и 30 мкг этинилэстрадиола, является высокоэффективным контрацептивом, обладает высокой приемлемостью, антиандрогенными свойствами, проявляющимися во влиянии на состояние кожи, а также лечебным действием при дисменорее.

Выводы

Одна из важнейших задач врача — предоставить информацию обо всех современных возможностях и режимах контрацепции, разъяснить ошибочные представления о гормональных контрацептивах, исключить способы, которые нежелательны для женщины (при наличии индивидуальных противопоказаний).

Консультирование, основанное на современных медицинских критериях приемлемости, помогает пациентке правильно выбрать метод — с учетом жизненного периода, социального статуса, необходимости в лечебных или профилактических эффектах, связанных с КГК.

Следует информировать женщин о периодическом наблюдении у врача (ежегодный рутинный осмотр). Пациенткам, анамнез которых отягощен определенными существующими заболеваниями, может быть рекомендовано более частое посещение специалиста и возможность пересмотреть выбор метода контрацепции (при необходимости).

Акцентировать внимание женщины следует на побочных или нежелательных эффектах, которые могут возникнуть при приеме контрацептивов. В этом случае правильным будет совет обратиться за профессиональной консультацией в любое время.

Повторную консультацию также можно рекомендовать, если пациентка начинает прием новых лекарств, хочет прекратить использование КГК или обсудить альтернативные методы.

Изменение роли женщины в обществе и семье диктует особое отношение к вопросам планирования беременности и контрацепции, которая является важнейшей составляющей сохранения здоровья и имеет большое значение для репродуктивной жизни как с медицинской, так и с социальной точки зрения.

Литература/References

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division Trends in contraceptive use worldwide 2015 (ST/ESA/SER.A/349).
2. Chernick L.S., Schnall R., Higgins T. et al. Barriers to and enablers of contraceptive use among adolescent females and their interest in an Emergency Department-based Intervention. Contraception 2015; 91 (3): 217–25.
3. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015. 267 p.
4. Dinger J. Comparative effectiveness of combined oral contraceptives in adolescents. J. Fam. Plann. Reprod. Health Care 2011; 37: 118.
5. Уварова Е.В., Спиридонова Н.В., Казакова А.В. Взаимосвязь знаний о контрацепции и применение ее среди девочек-подростков средних специальных учреждений г. Самары. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2016; 3: 85–95. [Uvarova E.V., Spiridonova N.V., Kazakova A.V. Correlationof betseen knowledge about contraception and its use among adolescent girls in secondary specialized institutions in Samara. Reproductive health of children and adolescents 2016; 3: 85–95. (In Russ.)].
6. Negriff S., Dorn L.D., Hillman J.B., Huang B. The measurement of menstrual symptoms: Factor structure of the menstrual symptom questionnaire in adolescent girls. J. Health Psychol. 2009; 14 (7): 899–908.
7. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH) provided funding to the Clinical Effectiveness Unit (of the FSRH) to assist them in the production of this guideline, Combined Hormonal Contraception (January 2019, amended November 2020).
8. Cerda C., Pérez-Ayuso R.M., Riquelme A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. J. Hepatol. 2007; 47 (3): 412–7.
9. Sabatini R., Orsini G., Cagiano R., Loverro G. Noncontraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. Contraception 2007; 76: 342–7.
10. Герасимова Л.И., Денисов М.С., Шувалова Н.В. Репродуктивное здоровье девушек-студенток как медико-социальная проблема. Современные проблемы науки и образования 2015; 6. [Gerasimova L.I., Denisov M.S., Shuvalova N.V. Reproductive health of female students as a medical and social problem. Modern problems of science and education 2015; 6. (In Russ.)].
11. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. Adolesc. Health Med. Ther. 2016; 7: 13–25.
12. Адамян Л.В., Жидкова И.А., Берсенева В.В., Казначеева Т.В. Выбор методов контрацепции у женщин, страдающих эпилепсией. Фарматека 2012; 4 (237): 14–19. [Adamyan L.V., Zhidkova I.A., Berseneva V.V., Kaznacheeva T.V. The choice of methods of contraception in women with epilepsy. Pharmateca 2012; 4 (237): 14–19. (In Russ.)].
13. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность (популяционное исследование). Акушерство и гинекология 2016; 2: 108–13. [Dicke G.B., Erofeeva L.V. Contraception in modern Russia: application and literacy (population study). Obstetrics and Gynecology 2016; 2: 108–13. (In Russ.)].
14. Lindh I., Blohm F., Andersson-Ellström E., Milsom I. Contraceptive use and pregnancy outcome in three generations of Swedish female teenagers from the same urban population. Contraception 2009; 80 (2): 163–9.
15. Lawrie T.A., Helmerhorst F.M., Maitra N.K. et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. Cochrane Database Syst. Rev. 2011; (5): CD004861.
16. Dinger J.C., Bardenheuer K., Assmann A. International active surveillance study of women taking oral contraceptives (INAS-OC Study). BMC Med. Res. Methodol. 2009; 9: 77.
17. Trussell J. Understanding contraceptive failure. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2009; 23: 199–209.
18. Dinger J., Minh T.D., Buttmann N., Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. Obstet. Gynecol. 2011; 117 (1): 33–40.
19. Chaiyasit N., Taneepanichskul S. A study of cycle control, side effects and client's satisfaction of a low dose combined contraceptive containing ethinylestradiol/drospirenone (24/4 regimen). J. Med. Assoc. Thailand 2010; 93 (5): 517–22.

20. Lidegaard Ø., Nielsen L.H., Skovlund Ch.W. et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study. BMJ 2011; 343: d6423.
21. Westhoff C., Jones K., Robilotto C. et al. Smoking and oral contraceptive continuation. Contraception 2009; 79 (5): 375–8.
22. Nelson A. New low-dose, extended-cycle pills with levonorgestrel and ethinyl estradiol: an evolutionary step in birth control. Int. J. Womens Health 2010; 2: 99–106.
23. Klipping C., Duijkers I., Fortier M.P. et al. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 µg / drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study. J. Fam. Plann. Reprod. Health Care 2012; 38 (2): 84–93.
24. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. et al. Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 1: CD003987.
25. Sitruk-Ware R., Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 27 (1): 13–24.
26. Lopez L.M., Grimes D.A., Schulz K.F. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 4: CD006133.
27. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur. J. Endocrinol. 2014; 171 (4): P1–29.
28. Lemay A., Poulin Y. Oral contraceptives as anti-androgenic treatment of acne. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2007; 24 (7): 559–67.
29. Bertolini S., Elicio N., Cordera R. et al. Effects of three low-dose oral contraceptive formulations on lipid metabolism. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2007; 66 (4): 327–32.
30. Javed A., Kashyap R., Lteif A.N. Hyperandrogenism in female athletes with functional hypothalamic amenorrhea: a distinct phenotype. Int. J. Womens Health 2015; 7: 103–11.
31. Naessén S., Carlström K., Byström B. et al. Effects of antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. Psychoneuroendocrinology 2007; 32 (5): 548–54.
32. Елесина И.Г., Чеботарева Ю.Ю. Некоторые аспекты репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее у девушек-подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 3: 22–3. [Elesina I.G., Chebotareva Yu.Yu. Some aspects of reproductive disorders in primary oligomenorrhea in adolescent girls. Reproductive health of children and adolescents. 2016; 3: 22–3. (In Russ.)].
33. Tan J.K., Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne. Int. J. Womens Health 2009; 1: 213–21.
34. Arowojolu A.O., Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 7: CD004425.
35. Breech L.L., Braverman P.K. Safety, efficacy, actions, and patient acceptability of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive pills in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Int. J. Womens Health 2009; 1: 85–95.
36. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А. и др. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. Акушерство и гинекология 2012; 2: 81–5. [Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Sasunova R.A. et al. Results of clinical use of the drug containing drospirenone in women with severe premenstrual syndrome. Obstetrics and Gynecology 2012; 2: 81–5. (In Russ.)].
37. Wichianpitaya J., Taneepanichskul S. A comparative efficacy of low-dose combined oral contraceptives containing desogestrel and drospirenone in premenstrual symptoms. Obstet. Gynecol. Int. 2013; 2013: 487143.
38. Bitzer J., Paoletti A.M. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicenter trials. Clin. Drug Invest. 2009; 29 (2): 73–8.
39. Josefsson A., Wiréhn A.-B., Lindberg M. et al. Continuation rates of oral hormonal contraceptives in a cohort of first-time users: a population-based registry study, Sweden 2005–2010. BMJ Open. 2013; 3 (10): e003401.
40. Hooper D.J. Attitudes, awareness, compliance and preferences among hormonal contraception users: a global, cross-sectional, self-administrated, online survey. Clin. Drug Investig. 2010; 30 (11): 749–63.
41. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. Endocrinology. 2011; 152 (1): 113–25.

Вклад авторов. Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Е.А. Межевитинова: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. E.R. Dovlethanova, P.R. Abakarova, E.A. Mezhevitinova: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.

Статья поступила: 21.04.2021.
Принята к публикации: .19.05.2021.
Article received: 21.04.2021.
Accepted for publication: 19.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н, научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*

* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION
Dovletkhanova Elmira Robertovna, PhD, Senior Researcher of Scientific-Polyclinic Department of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Abakarova Patimat Rapievna, PhD, researcher of Scientific-Polyclinic Department of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of the Russian Federation*.

Mezhevitinova Elena Anatolyevna, PhD, Senior Researcher of Scientific-Polyclinic Department of the 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, st. Academician Oparina, 4. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

УДК 616.62–002.2:615.25

Эффективность применения цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим рецидивирующим циститом

А.С. Саидова[1], к.м.н., **И.А. Аполихина**[1, 2], д.м.н, профессор, **Л.В. Ганковская**[3], д.м.н, профессор, **Т.А. Тетерина**[1], к.м.н., **Д.А. Малышкина**[1], **Е.Ю. Сазонова**[1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия
[2] ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Россия
[3] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Рецидивирующий характер хронического цистита существенно ухудшает качество жизни пациенток и увеличивает количество случаев временной нетрудоспособности. Все это обусловливает социально-экономическую значимость данного заболевания. В представленном исследовании был оценена эффективность комплексного лечения пациенток с рецидивирующим хроническим циститом с помощью топической цитокинотерапии в сочетании с антибактериальной терапией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ЦИСТИТ, ДИЗУРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА, ИММУНОТЕРАПИЯ, ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Саидова А.С., Аполихина И.А., Ганковская Л.В. и соавторы. Эффективность применения цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим рецидивирующим циститом. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 59–69.

UDC 616.62–002.2:615.25

The Effectiveness of the use of Cytokine Therapy in the Complex Treatment of Patients with Chronic Recurrent Cystitis

A.S. Saidova[1], **I.A. Apolikhina**[1, 2], **L.V. Gankovskaya**[3], **T.A. Teterina**[1], **D.A. Malyshkina**[1], **E.Y. Sazonova**[1]

[1] FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
[3] Россия Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The recurrent nature of chronic cystitis significantly worsens the patients' quality of life and increases the number of cases of temporary disability. All this determines the socio-economic significance of this disease. In the presented study, the effectiveness of the complex treatment of patients with recurrent chronic cystitis using topical cytokine therapy in combination with antibiotic therapy was assessed.

KEYWORDS: CHRONIC RECURRENT CYSTITIS, IMMUNOTHERAPY, CYTOKINE THERAPY, QUALITY OF LIFE

FOR CITATION: Saidova A.S., Apolikhina I.A., Gankovskaya L.V. et al. The effectiveness of the use of cytokine therapy in the complex treatment of patients with chronic recurrent cystitis. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 59–69.

Введение

Каждый год в России регистрируют до 36 миллионов случаев инфекционных заболеваний мочевыводящих путей. Чаще всего они наблюдаются в возрасте от 25 до 30 лет, а также у женщин в постменопаузе — старше 55 лет. Особенностью воспалительных заболеваний мочевыводящих путей является тенденция к рецидивирующему течению: так, по данным литературы, обострение цистита в течение 6 месяцев после возникновения первичного эпизода возникает примерно у одной трети пациенток. У 10% оно переходит в хроническую рецидивирующую форму. Частые клинически выраженные рецидивы хронического цистита существенно ухудшают качество жизни женщин и обуславливают значительное увеличение количества случаев временной нетрудоспособ-

ности, что доказывает социально-экономическую значимость данного заболевания [1, 2, 3].

Бактерии являются основным этиологическим фактором хронического цистита. Чаще всего у женщин встречается восходящий путь проникновения инфекции в мочевой пузырь (МП), значительно реже — гематогенный, лимфогенный и нисходящий.

В патогенезе хронического рецидивирующего цистита ключевую роль играют механизмы местного иммунитета слизистых оболочек и системные иммунологические реакции.

Уротелий — слизистая оболочка, выстилающая нижние отделы мочевыводящих путей. Это один из важнейших факторов резистентности, который является защитным слоем со значительной фагоцитарной активностью и способностью к синтезу и секреции специфических мукополисахаридов [4]. Слизистой оболочке мочевого пузыря также присущи бактериостатические свойства и антиадгезивное действие. Кроме того, уротелий вырабатывает секреторный IgA и ингибиторы роста бактерий. Стоит отметить и защитные физико-химические свойства мочи — низкое значение pH и высокую концентрацию мочевины при нормальной уродинамике [5].

Несостоятельность врожденного иммунитета слизистых оболочек мочевыводящих путей приводит к активации инфекции и развитию острого воспалительного процесса, который сопровождается вазодилатацией, повышением проницаемости сосудистой стенки, хемотаксисом лейкоцитов в первичный очаг воспаления. Это запускает каскад биохимических реакций с участием цитокинов: гистамина, кининов, факторов системы комплемента, оксида азота, протеазы и т. д. [6, 7, 8].

Известно, что инфекционно-воспалительный процесс в уротелии вызывает усиление синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6) и, напротив, снижение противовоспалительных цитокинов (IL-4, TGF, ИФН-γ) [9, 10]. Толл-подобные рецепторы относятся к семейству паттерн-распознающих рецепторов врожденного иммунитета и играют важную роль в развитии воспаления. Лигандами для *TLR* являются сигналы опасности, которые считаются продуктами клеточного стресса и распада собственного организма или имеют микробное или вирусное происхождение. После лиганд-рецепторного взаимодействия сигнал передается на молекулы внутриклеточного каскада, что в конечном итоге приводит к активации транскрипционных факторов, индукции синтеза цитокинов, хемокинов и противомикробных пептидов [11]. Показано, что рецепторы *TLR4* и *TLR2* экспрессируются на клетках уротелия и опосредуют развитие воспаления при инфекциях урогенитального тракта и мочевого пузыря [12]. Лигандом для *TLR4* является липополисахарид. *TLR2* активируется при ответе на бактериальные липопептиды при колонизации бактериями уретры и мочеполового тракта, что вызывает развитие цистита. Не менее важная роль в патогенезе этого заболевания принадлежит тучным клеткам, которые усиленно мигрируют в очаг воспаления и продуцируют фактор некроза опухоли ά (TNF-ά), замыкая таким образом *circulus vitiosus* между повреждением эпителия и высвобождением провоспалительных цитокинов.

Длительный инфекционно-воспалительный процесс стенки мочевого пузыря может вызывать развитие гипоксии и ишемии уротелия с последующим нарушением проницаемости слизистой МП. Кроме того, бактериальная флора часто представлена резистентными к проводимой антибактериальной терапии микроорганизмами, что приводит к неэффективности традиционных методов лечения. Таким образом, все указанные процессы обуславливают хроническое рецидивирующее течение цистита.

В связи с этим поиск эффективных комплексных методов лечения данного заболевания является актуальной проблемой современной урогинекологии.

Цель исследования — оценить эффективность комплексного лечения пациенток с рецидивирующим хроническим циститом с помощью топической цитокинотерапии (суперлимф, 25 ЕД) в сочетании с антибактериальной терапией.

Пациенты и методы

На базе отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах среди женщин с хроническим рецидивирующим циститом.

Критериями включения явились:

1) возраст от 18 до 50 лет;

2) диагноз «хронический рецидивирующий неосложненный цистит», при появлении острого приступа сопровождающийся двумя (или более) симптомами (боли в нижнем отделе живота при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, ложные позывы, недержание мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, жжение при мочеиспускании) и лейкоцитурией (по данным общего анализа мочи);

3) два эпизода приступа хронического рецидивирующего цистита в течение последних 6 месяцев или три — в течение 1 года;

4) подписанное информированное добровольное согласие на участие пациентки в клиническом исследовании;

5) отрицательный результат теста на беременность и согласие на использование механической барьерной контрацепции (презерватив) на протяжении всего исследовательского процесса;

6) готовность пациентки соблюдать все условия протокола исследования.

Критериями исключения стали:

1) анатомо-функциональные нарушения мочевых путей в анамнезе и/или по данным ультразвукового исследования (гидронефроз, цистоцеле, опущение матки, парауретральная киста);

2) непереносимость или повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту исследуемого препарата, в том числе к белкам свиного происхождения;

3) дефицит сахарозы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция по данным анамнеза;

4) хроническая болезнь почек в анамнезе (в том числе по данным скорости клубочковой фильтрации);

5) температура тела выше 38 °С;

6) тяжелое органическое поражение печени (в том числе повышение АСТ, АЛТ или ЩФ более

чем в 3 раза относительно верхней границы нормы, или увеличение общего билирубина более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы, или развитие желтухи);

7) любые заболевания желудочно-кишечного тракта в фазе обострения;

8) локальные проявления инфекции половых органов, выявление возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП; *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum*);

9) беременность и период лактации;

10) применение суперлимфа (25 ЕД) в анамнезе без достижения терапевтического эффекта.

В исследование было включено 60 женщин, средний возраст которых составил 34,7 (±15,7) года. После этапа скрининга пациентки были рандомизированы в две равные группы. В первой (n = 30) проводилось лечение с применением комплексной терапии (антибактериальная + суперлимф, 25 ЕД); во второй (n = 30) — с применением монотерапии (только антибактериальная). Контрольную группу составили 10 здоровых женщин (средний возраст — 29,8 (±9,3) года). В ходе исследования были исключены две пациентки в связи с наступлением беременности. Общая продолжительность лечения составила 10 суток.

Суперлимф (25 ЕД) — препарат, представляющий собой стандартизированный комплекс цитокинов, среди которых определена активность интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6), фактора некроза опухоли ά (ФНО-ά), ингибирующего миграцию фагоцитов (МИФ), трансформирующего фактора роста (ТФРр). Стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов). То есть активирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров.

Суперлимф обладает иммуномодулирующим, противовирусным и противомикробным действием, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов.

Пациентки из группы 1 данный препарат применяли ректально по 1 суппозиторию 1 раз в сутки. В качестве антибактериального средства в обеих группах использовался фосфомицина трометамол (монурал) по 3 г однократно на ночь.

В ходе исследования пациентки делали четыре запланированных визита. Было несколько этапов, в том числе первичный скрининг, терапия и период наблюдения. Также протоколом предусматривались незапланированные визиты и визит досрочного завершения исследования (при рецидиве). Визит 1 — 1–2–0-й день исследования; визит 2 — 11-й день после начала терапии (±1 день); визит 3 — 40-й день после завершения терапии (±7 дней); визит 4 — 90-й день после окончания терапии (±7 дней).

На этапе скрининга женщинам проводились сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, расчет СКФ по формуле SKD-EPI (Chronic Kidney Desease Epidemiology Collaboration), ЭКГ, бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам, мазок из уретры и цервикального канала методом ПЦР для выявления возбудителей ИППП (*Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum*), исследование крови на антитела к ВИЧ, гепатит В и С, сифилис, УЗИ органов малого таза, органов брюшной полости и почек, исследование микробиоты уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища, щеки и носа.

Также каждая пациентка заполняла дневник мочеиспусканий, а во время визитов 1 и 4 — шкалу симптомов острого цистита (ACSS, **прил. 1**). Кроме того, во время исследования определялся уровень экспрессии генов *TLR2, TLR4, TNFa, HBD1*.

При статистическом анализе использовали русифицированную версию Statistica 13.3, рассчитывали среднее значение и среднеквадратическое отклонение (M±s). Для сравнения средних величин применялись непараметрические методы (тест Уайта проведен вручную при помощи калькулятора и таблиц значений F).

Результаты исследования

Основные клинико-анамнестические показатели женщин на момент включения в исследование представлены в **табл. 1**.

Таблица 1. Основные клинико-анамнестические показатели женщин

Table 1. The main clinical and anamnestic indicators of women

Характеристика исследуемой группы Characteristics of the study group	**Группа 1, n = 28 Group 1, n = 28**	**Группа 2, n = 30 Group 2, n = 30**
Средний возраст, лет Average age, years	31,7± 12,5	34,2± 10,7
Длительность заболевания, лет Duration of the disease, years	8± 4,9	6± 7,3
Средняя частота мочеиспускания за сутки Average frequency of urination per day	13,1± 5,9	11,7± 4,6
Средняя частота дневного мочеиспускания Average frequency of urination during the day	10,1± 3,7	8,1± 5,7
Средняя частота ночного мочеиспускания Average frequency of urination at night	3,6 ± 1,1	3,9± 0,7
Оценка по шкале симптомов острого цистита (ACSS) Acute Cystitis Symptom Score (ACSS)	19,6± 4,3	21,1± 3,6

Все женщины были опрошены с помощью анкет «Шкала симптомов острого цистита» (The Acute Cystitis Symptom Score, ACSS), которые представлены в **прил. 1 и 2**. Данные опросников позволяют оценить не только степень выраженности симптомов, но и проанализировать динамику изменения состояния пациенток и эффективность лечения. Анкета состоит из 18 вопросов, которые разделены на четыре категории: 1) о характерных симптомах (1–5); 2) для дифференциального диагноза (7–10); 3) о качестве жизни (11–13); 4) дополнительные вопросы об основном заболевании (14–18). За пороговое значение принимается 6 баллов, которое имеет чувствительность 91,2% и специфичность 86,5% в отношении прогнозирования острого цистита. Результаты анкетирования во время визитов 1 и 4 представлены на **рис. 1**.

Нарушения мочеиспускания были отмечены у всех пациенток, включенных в исследование. При анализе дневников было выявлено, что средняя частота мочеиспускания за сутки составила 12,8±5,3, при этом дневного — 9,6±4,5, а ночного — 3,5±0,9. Ургентные позывы на мочеиспускание зарегистрированы у 57 (95,0%) пациенток, а у 3 (5,0%) отмечено ургентное недержание мочи.

Легкая степень тяжести симптоматики была диагностирована у 7 (11,7%) женщин, умеренная — у 48 (80,0%), тяжелая — у 5 (8,3%) больных.

Выраженность симптоматики у пациенток обеих исследуемых групп на момент включения в исследование (визит 1) находилась на уровне средней степени тяжести. В динамике была отмечена тенденция к снижению выраженности дизурических расстройств (**рис. 1.**).

Как видно на **рис. 1 и 2**, пациентки из группы 1, получающие комплексное лечение (антибактериальная терапия + суперлимф, 25 ЕД), отмечали статистически значимое снижение клинической симптоматики и повышение качества жизни в сравнении с женщинами из группы 2, находящимися на монотерапии ($p < 0,001$). Так, сумма баллов классических признаков (неприятные ощущения при мочеиспускании) в группе 1 уменьшилась в 3,5 раза, в группе 2 — в 1,7 раза, отличительных (боль в поясничной области, гнойные выделения, высокая температура) — в 5,1 и 1,9, дополнительных — в 2,1 и 1,3, а качество жизни — в 3,6 и 1,4 раза соответственно.

Рисунок 1. Динамика показателей группы 1 по шкале симптомов острого цистита (суперлимф + монурал)

Figure 1. Changes trends in group 1 on the acute cystitis symptoms scale (syuperlymph + monural)

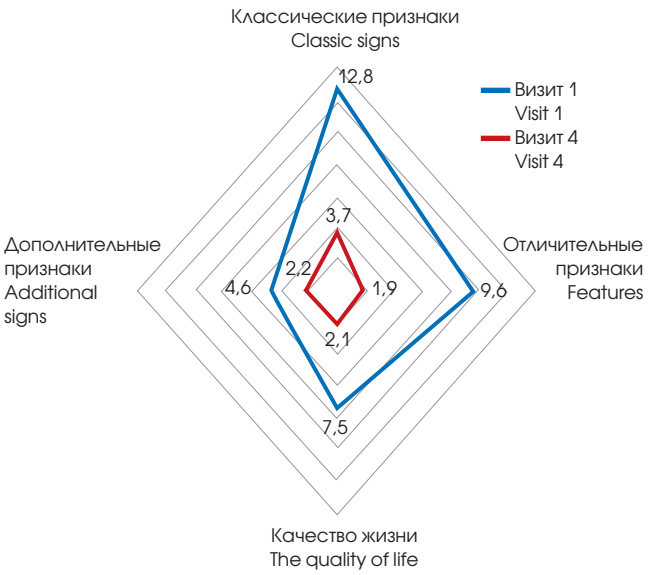


Рисунок 2. Динамика показателей группы 2 по шкале симптомов острого цистита (монурал)

Figure 2. Changes trends in group 2 on the acute cystitis symptoms scale (monural)

Был определен уровень экспрессии генов *TLR2, TLR4, TNFa, HBD1* у здоровых женщин, пациенток, получавших суперлимф (25 ЕД), а также у группы, в которой терапия проводилась без применения данного препарата при четырех визитах.

1. Уровень экспрессии гена *TLR2* у пациенток с циститом в обеих исследуемых группах статистически значимо повышен по сравнению с контрольной группой в 4 и 3,7 раз соответственно ($p = 0,00041$ и $p = 0,000093$). Также было выявлено увеличение экспрессии гена *TLR2* у женщин, получавших суперлимф (25 ЕД), в 4,5 раза ($p = 0,08$), что свидетельствует об усиленном распознавании лигандов и активации защитной функции мукозального иммунитета мочеполового тракта. При изучении динамики уровня экспрессии гена *TLR2* у пациенток, принимавших данных препарат, статистически значимых различий не обнаружено. Однако наблюдалась тенденция к снижению экспрессии исследуемого гена к третьему-четвертому визиту (**рис. 3**).

2. Далее был изучен уровень экспрессии гена *TLR4* в клетках слизистой оболочки уретры у здоровых женщин, пациенток, получавших суперлимф (25 ЕД), и в группе, в которой терапия проводилась без применения этого препарата на четырех визитах.

Рисунок 3. Уровень экспрессии гена *TLR2* в динамике у пациенток, получавших суперлимф, 25 ЕД (визиты 1–4)

Figure 3. *TLR2* gene expression pattern in dynamics in patients who received syperlimph, 25 U (visits 1–4)

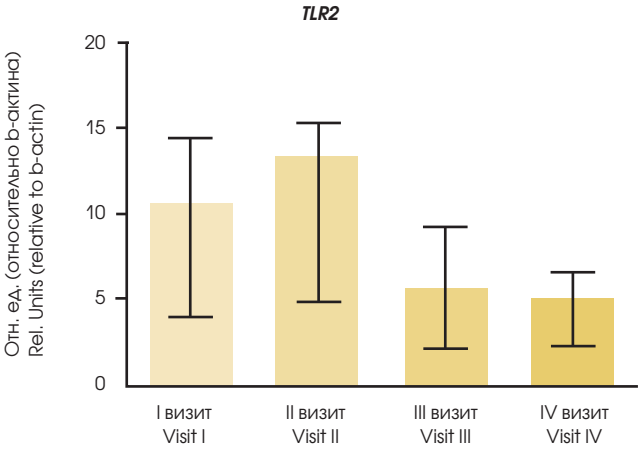
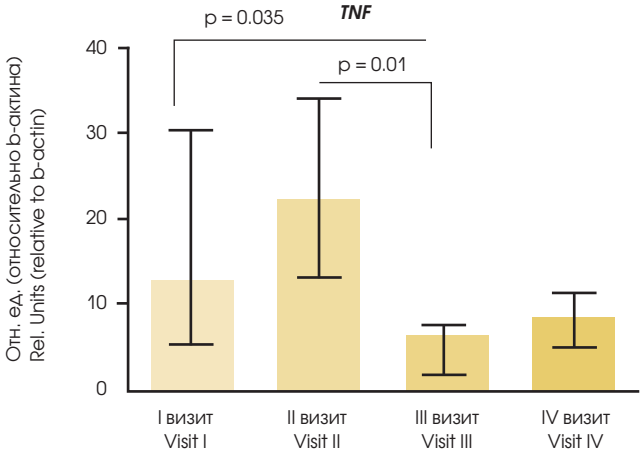


Рисунок 4. Уровень экспрессии гена *TLR4* в динамике у пациенток, получавших суперлимф, 25 ЕД (визиты 1–4)

Figure 4. *TLR4* gene expression pattern in dynamics in patients who received syperlimph, 25 U (visits 1–4)



При определении уровня экспрессии гена *TLR 4* в динамике между визитами выявлено статистически значимое снижение экспрессии между показателем экспрессии визитов 1 и 2 в 2 раза ($p = 0,0127$), а также между визитами 2 и 3 — в 6,5 раза ($p = 0,017$) (**рис. 4**).

3. Были определены уровни экспрессии гена провоспалительного цитокина *TNFa* у женщин, принимавших суперлимф (25 ЕД), пациенток, в терапии которых не использовался этот препарат, и группе здоровых доноров. При изучении экспрессии гена *TNFa* в динамике от первого к четвертому визиту выявилось снижение уровня этого показателя к третьему визиту. Статистически значимые различия обнаружились между визитами 1 и 3 — в 2 раза ($p = 0,035$), а также между визитами 2 и 3 — в 3,5 раза ($p = 0,01$).

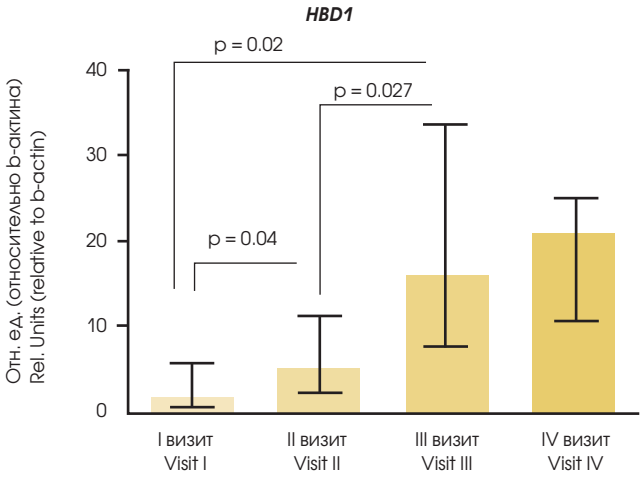
4. Для оценки защитной функции слизистой был зафиксирован этого показателя выявило устойчивую возрастающую динамику от первого к четвертому визиту. Статистически значимо было возрастание экспрессии гена между визитом 1 и 2 в 3 раза ($p = 0,04$), между визитами 1 и 3 — в 8,2 раза ($p = 0,02$), а также между визитами 2 и 3 — в 2,8 раза ($p = 0,027$) (**рис. 5**).

Повышение уровня *HBD1* у пациенток с бактериальным циститом, получавших суперлимф (25 ЕД), свидетельствует об усилении защитных свойств слизистой оболочки уретры. Это говорит об эффективности терапии данным препаратом. Показанное снижение уровня *TNFa, TLR2, TLR4* при применении суперлимфа (25 ЕД) к третьему-четвертому визиту демонстрирует уменьшение воспалительной реакции и наступление фазы реконвалесценции, что является показателем иммунорегуляторного действия указанного лекарства.

Для оценки микробиоценоза до (визит 1) и после проведения терапии (визит 4) проводились ПЦР-диагностика мазков цервикального канала, заднего

Рисунок 5. Уровень экспрессии гена *HBD1* в динамике у пациенток, получавших суперлимф, 25 ЕД (визиты 1–4)

Figure 5. *HBD1* gene expression pattern in dynamics in patients who received syperlimph, 25 U (visits 1–4)



свода влагалища, бактериологический посев мазка зева, носа и из уретры. Микрофлора главным образом была представлена факультативно-анаэробными (аэробными) (*Enterobacteriaceae, Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*) и облигатно-анаэробными микроорганизмами (*Eubacterium spp., Clostridium, Mobiluncus spp., Corynebacterium, Peptostreptococcus spp.* и др.). Как показали результаты проведенных изысканий, после терапии в группе 1 значительно уменьшилась доля патогенной и условно-патогенной микрофлоры по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$).

Две пациентки выбыли из исследования во время визита 3 в связи с наступлением беременности на фоне применения суперлимфа (25 ЕД). Женщины имели в анамнезе хронический эндометрит, на фоне которого у одной из них был один выкидыш, у второй — два, что подтверждено данными анамнеза, микроскопии мазков из влагалища, шейки матки и уретры, посевов на условно-патогенную флору и ПЦР-исследованиями отделяемого из цервикального канала и полости матки, трансвагинального ультразвукового обследования органов малого таза, гистологического исследования соскоба из полости матки. Согласно литературным источникам, невынашивание беременности сопровождается не моноинфекцией, а сочетанной урогенитальной инфекцией в субклинической форме. Одним из ключевых моментов в патогенезе отводят дисбалансу в системе цитокинов. Повышение продукции провоспалительных цитокинов приводит к неполноценности имплантации. Избыточное отложение циркулирующих комплексов в тканях порождает иммунопатологические процессы, которые вызывают нарушения в микроциркуляторном русле. Применение суперлимфа (25 ЕД) приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов и тем самым создает благоприятные условия для имплантации плодного яйца [12].

Стоит отметить, что в группе 1 (суперлимф, 25 ЕД + монурал) длительность периода ремиссии составляла в среднем на 40,5±19,7 дня больше в сравнении с группой 2 (монурал).

Применение иммунотропного препарата (суперлимф, 25 ЕД) в составе комплексной терапии показало статистически значимую большую эффективность в сравнении с монотерапией. Благодаря стимуляции функциональной активности клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов), активации фагоцитоза, выработки цитокинов (ИЛ-1, ФНО) он индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных микроорганизмов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов.

Выводы

Хронический рецидивирующий цистит является распространенным, социально значимым заболеванием, увеличивающим количество случаев временной нетрудоспособности и значительно снижающим качество жизни пациенток. В связи с ростом резистентности патогенной флоры к антибактериальным препаратам необходим поиск новых подходов к лечению этой болезни. В ходе исследования мы сравнили комплексную терапию суперлимфом (25 ЕД) с антибактериальными средствами и монотерапию антибиотиками. Полученные результаты показывают, что включение в комплексное лечение хронического рецидивирующего цистита суперлимфа (25 ЕД) позволяет повысить эффективность терапии, удлиняет период ремиссии между обострениями и улучшает качество жизни пациенток. Таким образом, этот препарат может быть рекомендован в качестве дополнения к классическому антибактериальному лечению женщин с таким заболеванием.

Литература/References

1. Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). Часть 1. Урологические ведомости 2017; 3 (7): 52–59. [Borisov V.V. Diagnosis and therapy of urinary tract infections. What should always be remembered (clinical lecture). Part 1. Urological statements 2017; 3 (7): 52–59. (In Russ.)].
2. Курилович Н.В. Рациональная фармакотерапия хронического бактериального цистита в стадии обострения у женщин. Вестник российских университетов 2017; 6. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnaya-farmakoterapiya-hronicheskogo-bakterialnogo-tsistita-v-stadii-obostreniya-u-zhenschin (дата обращения: 12.11.2019). [Kurilovich N.V. Rational pharmacotherapy of chronic bacterial cystitis in the acute stage in women. Bulletin of Russian Universities 2017; 6. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnaya-farmakoterapiya-hronicheskogo-bakterialnogo-tsistita-v-stadii-obostreniya-u-zhenschin (date of access: 12.11.2019). (In Russ.)].
3. Шолан Р.Ф., Гараев Г.Ш., Насруллаева Г.М. Интерстициальный цистит: синдром болезненного мочевого пузыря. Казанский медицинский журнал 2018; 1 (99): 84–91. [Sholan R.F., Garayev G. Sh., Nasrullaeva G.M. Interstitial cystitis: painful bladder syndrome. Kazan Medical Journal 2018; 1 (99): 84–91. (In Russ.)].
4. Birder L.A., Hanna-Mitchell A.T., Mayer E., Buffington Ch.A. Cystitis, comorbid disorders and associated epithelial dysfunction. Neurourol. Urodyn. 2011; 30 (5): 668–672.
5. Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н. и др. Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря — ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63: (2): 16–21. [Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasianova A.N. et al. Protective factors of the urinary bladder mucosa are the key to new approaches to the treatment of urinary tract infections. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2018; 63: (2): 16–21.
6. Grover S., Srivastava A., Lee R. et al. Role of inflammation in bladder function and interstitial cystitis. Ther. Adv. Urol. 2011; 3 (1): 19–33.
7. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D. et al. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. Intern. J. General Med. 2011. 4: 333–334.
8. Persu C., Cauni V., Gutue S. et al. From interstitial cystitis to chronic pelvic pain. J. Med. and Life 2010; 2 (3): 167–174.
9. Lamale L.M., Lutgendorf S.K., Zimmerman M.B., Kreder K.J. Interleukin-6, histamine and methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis. Urology 2006; 68: 702–6.
10. Gonzalez E.J., Arms L., Vizzard M.A. The role(s) of cytokines/chemokines in urinary bladder inflammation and dysfunction. BioMed Research International 2014.
11. Локшин К.Л. Как терапия урологических заболеваний влияет на микробиом: стандартные подходы в сравнении с альтернативными (реферат статьи). Consilium Medicum 2018; 20 (7): 69–72. [Lokshin K.L. How urological therapy affects the microbiome: standard versus alternative approaches (abstract). Consilium Medicum 2018; 20 (7): 69–72. (In Russ.)].
12. Доброхотова Ю.Э., Мандрыкина Ж.А., Нариманова М.Р. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации. Российский вестник акушера-гинеколога 2016; 16 (4): 85–90. [Dobrokhotova Yu.E., Mandrykina Zh.A., Narimanova M.R. Missed miscarriage. Reasons and possibilities of rehabilitation. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist 2016; 16 (4): 85–90. (In Russ.)].

Приложение 1. Шкала по оценке симптомов острого цистита (ACSS)

Анкета при первом посещении

Дата заполнения ☐☐ ☐☐ ☐☐
день месяц год

Appendix 1. Acute Cystitis Symptom Scale (ACSS)

First visit questionnaire

Date of completion ☐☐ ☐☐ ☐☐
day /month /year

Пожалуйста, укажите, отмечали ли Вы следующие симптомы в течение последних 24 часов, и оцените степень их выраженности **(только один ответ для каждого симптома)**.
Please indicate if you have noticed the following symptoms in the last 24 hours and rate their severity **(only one answer for each symptom).**

			0	1	2	3
Классические Classic	1	Учащенное мочеиспускание малыми объемами мочи (частое посещение туалета) Frequent urination with small volumes of urine (frequent toilet visits)	□ Нет □ No	□ Да, чуть чаще, чем обычно □ Yes, a little more often than usual	□ Да, замет-но чаще □ Yes, much more often	□ Да, очень часто □ Yes, very often
	2	Срочные (сильные и неудержи-мые) позывы к мочеиспусканию Strong and uncontrollable urge to urinate	□ До 4 раз в день □ Up to 4 times a day	□ 5–6 раз в день □ 5–6 times a day	□ 7–8 раз в день □ 7–8 times a day	□ 9–10 раз в день □ 9–10 times a day
	3	Боль или жжение при мочеиспускании Pain or burning sensation when urinating	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	4	Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря Feeling of incomplete emptying of the bladder	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	5	Боль или дискомфорт внизу живота (надлобковой области) Pain or discomfort in the lower abdomen (suprapubic area)	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	6	Наличие крови в моче The presence of blood in the urine	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
Общая сумма баллов классических признаков The total score of the classic features						
Отличительные Distinctive	7	Боль в поясничной области Low Back Pain	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	8	Гнойные выделения из половых путей (особенно по утрам) Purulent discharge from the genital tract (especially in the morning)	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	9	Гнойные выделения из мочевых путей (вне акта мочеиспускания) Purulent discharge from the urinary tract (outside the act of urination)	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	10	Высокая температура тела (выше 37,5 °C) / озноб High body temperature (above 37,5 °C) / chills	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
		Если измеряли, укажите значения If measured, indicate values	<37,5 °C	37,6–37,9 °C	38,0–38,9 °C	>39,0 °C
Общая сумма баллов отличительных признаков Total score of distinctive features						

Качество жизни жизни The quality of life	11	Пожалуйста, укажите, насколько был выражено чувство дискомфорта, вызванное вышеуказанными симптомами, в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ): Please indicate how severe the discomfort caused by the above symptoms was during the last 24 hours (tick the answer that works best):		
	□ 0	никакого дискомфорта («нет никаких симптомов, чувствую себя как обычно»); no discomfort («no symptoms, I feel as usual»);		
	□ 1	чуть заметный дискомфорт («чувствую себя чуть хуже обычного»); slightly noticeable discomfort («I feel a little worse than usual»);		
	□ 2	выраженный дискомфорт («чувствую себя заметно хуже обычного»); severe discomfort («I feel much worse than usual»);		
	□ 3	очень сильный дискомфорт («чувствую себя ужасно»). very severe discomfort («I feel terrible»).		
	12	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей повседневной активности/работоспособности в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ): Please indicate how the above symptoms interfered with your daily activity / performance during the last 24 hours (tick the answer that works best):		
	□ 0	нисколько не мешали («работаю как в обычные дни, без затруднений»); did not interfere at all («I work as on ordinary days, without any difficulties»);		
	□ 1	мешали незначительно («из-за возникших симптомов работаю чуть меньше»); interfered slightly («because of the symptoms that have arisen, I work a little less»);		
	□ 2	значительно мешали («повседневная работа требует больших усилий»); significantly interfered («everyday work requires a lot of effort»);		
	□ 3	ужасно мешали («практически не могу работать»). interfered terribly («I practically can't work»).		
	13	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей общественной активности (поход в гости, встречи с друзьями и т. п.) в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ): Please indicate how much the above symptoms have interfered with your social activities (making visits, meeting with friends, etc.) in the last 24 hours (tick the answer that works best):		
	□ 0	нисколько не мешали («моя деятельность и активность никоим образом не изменились, я живу как обычно»); did not interfere («my activities have not changed in any way, I live as usual»);		
	□ 1	мешали незначительно («незначительное снижение деятельности»); interfered slightly («slight decrease in activity»);		
	□ 2	значительно мешали («значительное снижение, больше сижу дома»); significantly interfered («significant decrease, more sitting at home»);		
	□ 3	ужасно мешали («ужасно, практически не выходила из дома»). interfered terribly («awful, almost never left the house») .		
Общая сумма баллов раздела «Качество жизни» The total score of the «The quality of life» section				
Дополнительные Additional	14	Пожалуйста, ответьте, имеются ли у Вас на момент заполнения следующие симптомы. Please answer if you have the following symptoms at the time of filling out this questionnaire.		
		Менструальные выделения? Menstrual flow?	□ Нет □ No	□ Да □ Yes
		Так называемый предменструальный синдром (ПМС)? The so-called premenstrual syndrome (PMS)?	□ Нет □ No	□ Да □ Yes
		Признаки климактерического синдрома? Signs of climacteric syndrome?	□ Нет □ No	□ Да □ Yes
		Беременность? Pregnancy?	□ Нет □ No	□ Да □ Yes
		Сахарный диабет, выявленный ранее? Previously diagnosed diabetes mellitus?	□ Нет □ No	□ Да □ Yes

Внимание! Верните лист лечащему врачу. На похожие вопросы Вы ответите при повторном визите для контроля эффективности проведенного лечения.
Attention! Return the sheet to your doctor. You will answer similar questions at the next visit to monitor the effectiveness of the treatment.

Приложение 2. Шкала по оценке симптомов острого цистита (ACSS)

Анкета при повторном посещении

Дата заполнения ☐☐ ☐☐ ☐☐
день месяц год

Appendix 2. Acute Cystitis Symptom Scale (ACSS)

Questionnaire upon revisit

Date of completion ☐☐ ☐☐ ☐☐
day /month /year

Пожалуйста, укажите, отметили ли Вы какие-либо изменения в своем состоянии с тех пор, как Вы заполнили предыдущую анкету? **(Обведите цифру напротив своего ответа.)**
Please indicate if you have noted any changes in your condition since you completed the previous questionnaire? **(Circle the number next to your answer.)**

Динамика Dynamics	0	Да, чувствую себя отлично (все симптомы прошли окончательно) Yes, I feel great (all symptoms are gone)
	1	Да, стало заметно лучше (большинство симптомов прошло) Yes, I feel noticeably better (most symptoms have gone)
	2	Да, стало несколько лучше (остались некоторые симптомы заболевания) Yes, I feel somewhat better (some symptoms of the disease remain)
	3	Нет, изменений практически нет (чувствую себя так же, как и в прошлый раз) No, there are practically no changes (I feel the same as last time)
	4	Да, стало хуже (мое состояние хуже, чем в прошлый раз) Yes, it got worse (my condition is worse than last time)

Пожалуйста, укажите, отмечали ли Вы следующие симптомы в течение последних 24 часов, и оцените степень их выраженности **(только один ответ для каждого симптома).**
Please indicate if you have noticed the following symptoms in the last 24 hours and rate their severity **(only one answer for each symptom).**

			0	1	2	3
Классические Classic	1	Учащенное мочеиспускание малыми объемами мочи (частое посещение туалета) Frequent urination with small volumes of urine (frequent toilet visits)	□ Нет □ No	□ Да, чуть чаще, чем обычно □ Yes, a little more often than usual	□ Да, заметно чаще □ Yes, much more often	□ Да, очень часто □ Yes, very often
	2	Срочные (сильные и неудержимые) позывы к мочеиспусканию Strong and uncontrollable urge to urinate	□ До 4 раз в день □ Up to 4 times a day	□ 5–6 раз в день □ 5–6 times a day	□ 7–8 раз в день □ 7–8 times a day	□ 9–10 раз в день □ 9–10 times a day
	3	Боль или жжение при мочеиспускании Pain or burning sensation when urinating	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	4	Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря Feeling of incomplete emptying of the bladder	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	5	Боль или дискомфорт внизу живота (надлобковой области) Pain or discomfort in the lower abdomen (suprapubic area)	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	6	Наличие крови в моче The presence of blood in the urine	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe

Общая сумма баллов классических признаков
The total score of the classic symptoms

Отличительные Distinctive	7	Боль в поясничной области Low Back Pain	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	8	Гнойные выделения из половых путей (особенно по утрам) Purulent discharge from the genital tract (especially in the morning)	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	9	Гнойные выделения из мочевых путей (вне акта мочеиспускания) Purulent discharge from the urinary tract (outside the act of urination)	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
	10	Высокая температура тела (выше 37,5 °C) / озноб High body temperature (above 37,5 °C) / chills	□ Нет □ No	□ Да, слабо □ Yes, mild	□ Да, умеренно □ Yes, moderate	□ Да, сильно □ Yes, severe
		Если измеряли, укажите значения If measured, indicate values	<37,5 °C	37,6–37,9 °C	38,0–38,9 °C	>39,0 °C
Общая сумма баллов отличительных признаков Total score of distinctive features						
Качество жизни The quality of life	11	Пожалуйста, укажите, насколько был выражено чувство дискомфорта, вызванное вышеуказанными симптомами, в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ): Please indicate how severe the discomfort caused by the above symptoms was during the last 24 hours (tick the answer that works best):				
	□ 0	никакого дискомфорта («нет никаких симптомов, чувствую себя как обычно»); no discomfort («no symptoms, I feel as usual»);				
	□ 1	чуть заметный дискомфорт («чувствую себя чуть хуже обычного»); slightly noticeable discomfort («I feel a little worse than usual»);				
	□ 2	выраженный дискомфорт («чувствую себя заметно хуже обычного»); severe discomfort («I feel much worse than usual»);				
	□ 3	очень сильный дискомфорт («чувствую себя ужасно»). very severe discomfort («I feel terrible»).				
	12	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей повседневной активности/работоспособности в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ): Please indicate how the above symptoms interfered with your daily activity / performance during the last 24 hours (tick the answer that works best):				
	□ 0	нисколько не мешали («работаю как в обычные дни, без затруднений»); did not interfere at all («I work as on ordinary days, without any difficulties»);				
	□ 1	мешали незначительно («из-за возникших симптомов работаю чуть меньше»); interfered slightly («because of the symptoms that have arisen, I work a little less»);				
	□ 2	значительно мешали («повседневная работа требует больших усилий»); significantly interfered («everyday work requires a lot of effort»);				
	□ 3	ужасно мешали («практически не могу работать»). interfered terribly («I practically can't work»).				
	13	Пожалуйста, укажите, насколько вышеуказанные симптомы мешали Вашей общественной активности (поход в гости, встречи с друзьями и т. п.) в течение последних 24 часов (отметьте наиболее подходящий ответ): Please indicate how much the above symptoms have interfered with your social activities (making visits, meeting with friends, etc.), in the last 24 hours (tick the answer that works best):				
	□ 0	нисколько не мешали («моя деятельность и активность никоим образом не изменились, я живу как обычно»); did not interfere («my activities have not changed in any way, I live as usual»);				
	□ 1	мешали незначительно («незначительное снижение деятельности»); interfered slightly («slight decrease in activity»);				
	□ 2	значительно мешали («значительное снижение, больше сижу дома»); significantly interfered («significant decrease, more sitting at home»);				
	□ 3	ужасно мешали («ужасно, практически не выходила из дома»). interfered terribly («awful, almost never left the house»).				
Общая сумма баллов раздела «Качество жизни» The total score of the «The quality of life» section						

Дополнительные Additional	14	Пожалуйста, ответьте, имеются ли у Вас на момент заполнения следующие симптомы. Please answer if you have the following symptoms at the time of filling out this questionnaire.		
		Менструальные выделения? Menstrual flow?	Менструальные выделения? Menstrual flow?	Менструальные выделения? Menstrual flow?
		Так называемый предменструальный синдром (ПМС)? The so-called premenstrual syndrome (PMS)?	Так называемый предменструальный синдром (ПМС)? The so-called premenstrual syndrome (PMS)?	Так называемый предменструальный синдром (ПМС)? The so-called premenstrual syndrome (PMS)?
		Признаки климактерического синдрома? Signs of climacteric syndrome?	Признаки климактерического синдрома? Signs of climacteric syndrome?	Признаки климактерического синдрома? Signs of climacteric syndrome?
		Беременность? Pregnancy?	Беременность? Pregnancy?	Беременность? Pregnancy?
		Сахарный диабет, выявленный ранее? Previously diagnosed diabetes mellitus?	Сахарный диабет, выявленный ранее? Previously diagnosed diabetes mellitus?	Сахарный диабет, выявленный ранее? Previously diagnosed diabetes mellitus?
		Благодарим за сотрудничество! Thank you for your cooperation		

Вклад авторов. А.С. Саидова, И.А. Аполихина, Л.В. Ганковская, Т.А. Тетерина, Д.А. Малышкина, Е.Ю. Сазонова: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. A.S. Saidova, I.A. Apolikhina, L.V. Gankovskaya, T.A. Teterina, D.A. Malyshkina, E.Y. Sazonova: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.
Статья поступила: 05.05.2021.
Принята к публикации: 20.05.2021.
Article received: 05.05.2021.
Accepted for publication: 20.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Саидова Айна Салавдиновна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства РФ (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-4581-6295*.
Ганковская Людмила Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии медико-биологического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ.
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова д. 1.
Телефон: +7 (495) 434-90-00. E-mail: rsmu@rsmu.ru.
Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.
Малышкина Дарья Андреевна, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.
Сазонова Екатерина Юрьевна, ординатор, акушер-гинеколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*.
* Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION
Saidova Aina Salavdinovna, PhD, Doctor — Obstetrician-Gynecologist in the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov*.
Apolikhina Inna Anatolievna, PhD, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education of the I.M. Sechenov First MSMU of Ministry of Health of Russia (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-4581-6295*.
Gankovskaya Lyudmila Viktorovna, PhD, Professor, Head of the Department of Immunology of the Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, 1, Ostrovityanova St.
Phone: +7 (495) 434-90-00. E-mail: rsmu@rsmu.ru.
Teterina Tatyana Aleksandrovna, PhD, obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Malyshkina Daria Andreevna, postgraduate student of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Sazonova Ekaterina Yurievna, resident, obstetrician-gynecologist, Natology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
* Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St.
Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4. ru.

УДК 618.1–006.882.04

Резистентные трофобластические опухоли. Современные возможности лечения

Л.А. Мещерякова[1], д.м.н., в.н.с., **А.С. Жарова**[1], **А.Ф. Масленников**[1], **М.А. Чекалова**[2], д.м.н., профессор, **И.Г. Комаров**[1], д.м.н., профессор, в.н.с., **Н.А. Мещерякова**[1], к.м.н., **И.Ю. Давыдова**[3], д.м.н., в.н.с., **Н.М. Гиголаева**[1], **А.А. Мещеряков**[1], д.м.н.

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия
[2] Клинический госпиталь «Лапино-2» ГК «Мать и дитя», Московская область, Россия
[3] ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Лечение больных злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО) с резистентностью в мировой практике является сложной задачей. До сих пор нет однозначных вариантов решения этой задачи. В работе представлен анализ самого большого в России клинического опыта современного лечения больных ЗТО с резистентностью в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, который позволит клиницистам лучше понимать данную проблему.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХОРИОКАРЦИНОМА, ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ, ХИМИОТЕРАПИЯ, РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ, КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Масленников А.Ф. и соавторы. Резистентные трофобластические опухоли. Современные возможности лечения. Медицинский оппонент 2021; 2 (14): 70—80.

UDC 618.1–006.882.04

Resistant Trophoblastic Tumors. Modern Treatment Options

L.A. Meshcheryakova[1], **A.S. Zharova**[1], **A.F. Maslennikov**[1], **M.A. Chekalova**[2], **I.G. Komarov**[1], **N.A. Meshcheryakova**[1], **I.Yu. Davydova**[3], **N.M. Gigolaeva**[1], **A.A. Meshcheryakov**[1]

[1] FSBI National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2] «Lapino-2» clinical hospital GC «Mother and Child», Moscow region, Russia
[3] GBUZ «Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov» of Department of Health of the city of Moscow, Moscow, Russia

SUMMARY. The treatment of patients with malignant trophoblastic tumors with resistance in world practice is a difficult task. Until now, there are no unambiguous options for solving this problem. The paper presents an analysis of the largest clinical experience in Russia of modern treatment of patients with malignant trophoblastic tumors with resistance at the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, which will allow clinicians to better understand this problem.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: CHORIONEPITHELIOMA, MALIGNANT CHORIOCARCINOMAS, CHEMOTHERAPY, CHEMOTHERAPY-RESISTANT TROPHOBLASTIC NEOPLASIA, COMBINED TREATMENT, HUMAN CHORIONIC GONADOTROPINE

FOR CITATION: Meshcheryakova L.A., Zharova A.S., Maslennikov A.F. et al. Resistant trophoblastic tumors. Modern treatment options. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent 2021; 2 (14): 70—80.

Введение

Злокачественные трофобластические опухоли относятся к редким заболеваниям, составляют 1% от всей онкогинекологической патологии. ЗТО преимущественно поражают женщин репродуктивного возраста и всегда ассоциированы с беременностью. Такие опухоли характеризуются чрезвычайно высокой злокачественностью, быстрым ростом и отдаленным метастазированием, частыми некрозами и кровотечением. Они высокочувствительны к противоопухолевой лекарственной терапии, являясь моделью для химиотерапии.

К настоящему времени в клинической онкологии достигнуты большие успехи в лечении пациенток с ЗТО. Так, выживаемость больных ЗТО, получивших лечение в специализированном трофобластическом центре, достигает 95–98% [1, 2, 3].

ЗТО представляют собой излечимую группу опухолей, ассоциированных с беременностью. Однако около 25% случаев ЗТО являются резистентными к проводимой химиотерапии и могут рецидивировать после проведенного лекарственного лечения. Такие опухоли требуют определенной тактики, которая включает в себя комбинацию химиотерапии и хирургического метода. Ранее были разработаны различные режимы химиотерапии, которые по сей день успешно применяются во всем мире. Однако сегодня неясно, какие из них являются наиболее эффективными и наименее токсичными [4].

Современные возможности ранней диагностики, применение стандартных режимов химиотерапии 1-й линии, соблюдение алгоритма лечения в настоящее время позволяют свести к минимуму риск смерти от трофобластической болезни. Так, общая выживаемость больных ЗТО в специализированных трофобластических центрах находится в пределах 96–98% [5, 6]. Стандартом лечения таких пациентов является химиотерапия, режим которой определяется в соответствии с классификацией FIGO (2000) путем определения риска резистентности опухоли по шкале факторов прогноза. Больным с низким риском резистентности назначается монохимиотерапия (метотрексат/лейковорин), с высоким — комбинированная химиотерапия EMA-CO. Эти режимы обладают высокой эффективностью. Так, полная ремиссия наступает у 90% пациентов с низким риском резистентности и 82–87% человек с высоким риском [7, 8]. У части больных, несмотря на применение высокоэффективных стандартных режимов 2-й линии, развивается лекарственная устойчивость опухоли. Лечение таких пациентов является одной из наиболее сложных проблем клинической онкогинекологии.

По данным различных авторов, частота возникновения резистентности ЗТО варьирует от 11 до 24% [9, 10, 11, 12, 13]. Частота излечения пациентов при этом составляет не более 50–75%.

У части больных стандартная химиотерапия не позволяет достичь излечения. Пациентки с высоким риском и резистентностью к химиотерапии 2-й линии нуждаются в индивидуальном подходе при выборе тактики. Это наиболее неблагоприятная в отношении прогноза группа больных. В таких наблюдениях зачастую встает вопрос о выполнении хирургического вмешательства по удалению резистентной опухоли либо о применении радиохирургического метода. У больных с высоким риском и множественной лекарственной резистентностью (после 2-й и 3-й линий химиотерапии) актуальным является решение о хирургическом удалении резистентной опухоли. Важно правильно выбрать «окно» для такого лечения и соблюсти ряд правил. Это может дать пациентке дополнительный шанс к выздоровлению, а запоздалое решение ухудшит прогноз [14, 15, 16].

Таким образом, сегодня лечение больных с резистентностью ЗТО в мировой практике является сложной задачей. До сих пор нет однозначных вариантов решения этой задачи. Поэтому **целью настоящего исследования** является анализ самого большого в России клинического опыта современного лечения пациентов с ЗТО в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, который позволит клиницистам лучше понимать данную проблему.

Пациенты и методы

Проведен ретроспективный анализ 545 историй болезни пациенток. Все они проходили лечение ЗТО в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина с 1996 по 2019 год в соответствии с разработанным в отделении гинекологии и внедренным в клиническую практику протоколом «Стандартизация диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей» (1996) **(табл. 1)**. Для настоящего исследования отобраны истории болезни 72 пациенток с установленной резистентностью опухоли к стандартизованной химиотерапии 2-й линии.

Женщин с резистентностью ЗТО разделили на 2 группы: с низким риском резистентности (42 человека) и с высоким риском (30 больных).

Лечение пациенток из 1-й и 2-й групп в нашей клинике было начато с использованием стандартной химиотерапии в соответствии с группой риска резистентности по шкале FIGO, 2003. Режимы химиотерапии представлены в **табл. 2**.

Лечение больных проводилось до нормализации уровня ХГЧ. Затем дополнительно было назначено 3 профилактических курса в аналогичном режиме. Либо лечение проводили до появления плато или увеличения уровня бета-хорионического гонадотропина (ХГЧ).

Критерии резистентности трофобластической опухоли:

- увеличение уровня β-ХГЧ в период или по окончании химиотерапии (до 6 месяцев);
- плато или снижение уровня β-ХГ менее 10%, зафиксированное при трех последующих исследованиях в течение 10 дней;

Таблица 1. Частота резистентности у больных ЗТО

Table 1. Frequency of resistance in patients with malignant trophoblastic tumors

	Низкий риск Low risk	Высокий риск High risk	Общая группа больных ЗТО Common group of patients with malignant trophoblastic tumors
Количество больных Patients No	373	172	545
Резистентность Resistance	42 (11,2%)	30 (17,4%)	72 (13,2%)

Таблица 2. Режимы химиотерапии для лечения больных ЗТО

Table 2. Chemotherapy regimens for the treatment of patients with malignant trophoblastic tumors

Низкий риск Low risk	Высокий риск High risk
Химиотерапия 1-й линии 1st line chemotherapy	
Метотрексат — 50 мг в/м в 1, 3, 5 и 7-й дни. *Лейковорин* — 6 мг в/м в 2, 4, 6 и 8-й дни через 30 часов после введения метотрексата. Повторение курсов с 15-го дня х/т. *Methotrexate* — 50 mg i.m. on days 1, 3, 5 and 7. *Leucovorin* — 6 mg i.m. on days 2, 4, 6 and 8, 30 hours after the administration of methotrexate. Repetition of courses from the 15th day of the chemotherapy	**EMA-CO** *Этопозид* — 100 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни. *Дактиномицин* — 500 мкг в/в 1-й и 2-й дни. *Метотрексат* — 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м² в 1-й день. *Лейковорин* — 15 мг в/м через 24 часа от введения метотрексата, затем каждые 12 часов — всего 4 дозы. *Циклофосфан* — 600 мг/м² в/в в 8-й день. *Винкристин* — 1 мг/м² в/в струйно в 8-й день. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии. **EMA-CO** *Etoposide* — 100 mg/m² IV drip-feed on the 1st and 2nd days. *Dactinomycin* — 500 mcg IV on the 1st and 2nd days. *Methotrexate* — 100 mg/m² IV push followed by a 12-hour infusion at a dose of 200 mg/m² on the 1st day. *Leucovorin* — 15 mg/m 24 hours after the introduction of methotrexate, then every 12 hours — a total of 4 doses. *Cyclophosphamide* — 600 mg/m² IV on the 8th day. *Vincristine* — 1 mg/m² IV push on the 8th day. Repetition of courses from the 15th day of chemotherapy.
Химиотерапия 2-й линии (резистентная опухоль) 2nd line chemotherapy (resistant tumor)	
Дактиномицин — 500 мкг в/в струйно в 1–5-й дни (с противорвотной терапией). Повторение курсов с 15-го дня х/т *Dactinomycin* — 500 mcg IV push on days 1–5 (with antiemetic therapy). Repetition of courses from the 15th day of chemotherapy	**EMA-EP** *Этопозид* — 100 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни. *Метотрексат* — 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1 000 мг/м² в 1-й день. *Дактиномицин* — 500 мкг в/в 1-й и 2-й дни. *Лейковорин* — 30 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата, затем каждые 12 часов — всего 8 доз. *Цисплатин* — 60 мг/м² в 8-й день. *Этопозид* — 100 мг/м² в 8-й день. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии **EMA-EP** *Etoposide* — 100 mg/m² IV drip-feed on the 1st and 2nd days. *Methotrexate* — 100 mg/m² IV push followed by a 12-hour infusion at a dose of 1000 mg/m² on the 1st day. *Dactinomycin* — 500 mcg IV on the 1st and 2nd days. *Leucovorin* — 30 mg/m 24 hours after the introduction of methotrexate, then every 12 hours — a total of 8 doses. *Cisplatin* — 60 mg/m² on the 8th day. *Etoposide* — 100 mg/m² on the 8th day. Repetition of courses from the 15th day of chemotherapy

• увеличение или стабилизация размеров и структуры первичной опухоли и метастазов при повышенном уровне β-ХГ;

• появление новых метастазов опухоли.

При неэффективности стандартной химиотерапии 2-й линии применялись ее различные схемы, представленные в **табл. 3**.

Статистическая обработка клинического материала производилась при помощи компьютерных программы Excel и программ математической обработки данных Statistica (версия 10.0).

Достоверность различий частот изучаемых признаков оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Для малых выборок рассчитывали точный критерий Фишера, а также точное значение p (различия считали достоверными при $p < 0,05$).

Результаты исследования

Из 373 больных с низким риском у 42 (11,2%) диагностирована резистентная форма заболевания. Характеристика таких пациентов представлена в **табл. 4**.

В НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина лечение всех 42 больных начато стандартной химиотерапией (метотрексат/лейковорин, Mtx/FA).

Таблица 3. Некоторые схемы химиотерапии 3-й и других линий

Table 3. Some schemes of chemotherapy of the 3rd and other lines

Группа I Group I	Группа II Group II
EMA-CO *Этопозид* — 100 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни. *Дактиномицин* — 500 мкг в/в 1-й и 2-й дни. *Метотрексат* — 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м² в 1-й день. *Лейковорин* — 15 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата, затем каждые 12 часов — всего 4 дозы. *Циклофосфан* — 600 мг/м² в/в в 8-й день. *Винкристин* — 1 мг/м² в/в струйно в 8-й день. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии. EMA-CO *Etoposide* — 100 mg/m² IV drip-feed on the 1st and 2nd days. *Dactinomycin* — 500 mcg IV on the 1st and 2nd days. *Methotrexate* — 100 mg/m² IV push followed by a 12-hour infusion at a dose of 200 mg/m² on the 1st day. *Leucovorin* — 15 mg/m 24 hours after methotrexate administration, then every 12 hours — only 4 doses. Cyclophosphamide — 600 mg/m² IV on the 8th day. *Vincristine* — 1 mg/m² IV push on the 8th day. Repetition of courses from the 15th day of chemotherapy.	**TP/TE** 1-й день *Дексаметазон* — 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела. *Кальция фолинат* — 50 мг в/м струйно медленно за 30 минут до введения паклитаксела. *Циметидин* — 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до введения паклитаксела *Паклитаксел* — 135 мг/м² в/в капельно в 400 мл физраствора в течение 3 часов. *Маннитол* — 10% 500 мл (50 г) в/в в течение 1 часа. *Цисплатин* — 60 мг/м² в/в капельно в 800 мл физраствора в течение 3 часов. *Постгидратация* — 1 200 мл физраствора, 20 мл KCl, 1 г $MgSO_4$ в течение 2 часов. 15-й день *Дексаметазон* — 20 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до введения паклитаксела. *Дифенгидрамин* — 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до введения паклитаксела. *Циметидин* — 50 мг в/в струйно медленно за 30 минут до введения паклитаксела. *Паклитаксел* — 135 мг/м² в/в капельно в 400 мл физраствора в течение 3 часов. *Этопозид* — 150 мг/м² в 800 мл физраствора Повторные курсы — с 29-го дня от начала предыдущего. **TR/TE** 1st day *Dexamethasone* — 20 mg IM or by mouth 12 and 6 hours before paclitaxel administration. *Calcium folinate* — 50 mg IM in a slow push 30 minutes before paclitaxel administration. *Cimetidine* — 50 mg IV slow push 30 minutes before paclitaxel administration *Paclitaxel* — 135 mg/m² IV drip-feed in 400 ml of saline for 3 hours. *Mannitol* — 10% 500 ml (50 g) IV for 1 hour. *Cisplatin* — 60 mg/m² IV drip-feed in 800 ml of saline for 3 hours. Post-hydration 1 200 ml of saline, 20 ml of KCl, 1 g of MgSO4 for 2 hours. 15th day *Dexamethasone* — 20 mg IM or by mouth 12 and 6 hours before paclitaxel administration. *Diphenhydramine* — 50 mg IV slow push 30 minutes before paclitaxel administration. *Cimetidine* — 50 mg IV slow push 30 minutes before the administration of paclitaxel. *Paclitaxel* — 135 mg/m² IV drip-feed in 400 ml of saline for 3 hours. *Etoposide* — 150 mg/m² in 800 ml of saline Repeated courses — from the 29th day from the beginning of the previous one.
EMA-EP *Этопозид* — 100 мг/м² в/в кап. в 1-й и 2-й дни. *Метотрексат* — 100 мг/м² в/в струйно с последующей 12-часовой инфузией в дозе 1 000 мг/м² в 1-й день. *Дактиномицин* — 500 мкг в/в 1-й и 2-й дни. *Лейковорин* — 30 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата, затем каждые 12 часов — всего 8 доз. *Цисплатин* — 60 мг/м² в 8-й день. *Этопозид* — 100 мг/м² в 8-й день. Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии **EMA-EP** *Etoposide* — 100 mg/m² IV drip-feed on the 1st and 2nd days. *Methotrexate* — 100 mg/m² IV push followed by a 12-hour infusion at a dose of 1000 mg/m² on the 1st day. *Dactinomycin* — 500 mcg IV on the 1st and 2nd days. *Leucovorin* — 30 mg/m 24 hours after the introduction of methotrexate, then every 12 hours — a total of 8 doses. *Cisplatin* — 60 mg/m² on the 8th day. *Etoposide* — 100 mg/m² on the 8th day. Repetition of courses from the 15th day of chemotherapy	**FAMtx** *Метотрексат* — 1,5 мг/м² в/в, 30-минутная инфузия в 1-й день, *5-фторурацил* — 1,5 мг/м², 30-минутная инфузия через 1 час после введения метотрексата. *Лейковорин* — 30 мг в/м через 24 часа после введения метотрексата, затем каждые 6 часов — 12 доз. *Доксорубицин* — 30 мг/м² в/в в 15-й день. Повторение курса с 29-го дня **FAMtx** *Methotrexate* — 1,5 mg/m² IV, 30-minute infusion on the 1st day, 5-fluorouracil — 1,5 mg/m², 30-minute infusion 1 hour after administration of methotrexate. *Leucovorin* — 30 mg /m 24 hours after the introduction of methotrexate, then every 6 hours — 12 doses. *Doxorubicin* — 30 mg/m² IV on the 15th day. Repetition of the course from the 29th day

Таблица 4. Характеристика больных с низким риском развития резистентности трофобластической опухоли (n = 42)

Table 4. Characteristics of patients with a low risk of developing trophoblastic tumor resistance (n = 42)

Признак Feature		Частота абс. (%) Frequency abs. (%)
Средний возраст Average age		35 лет 35 years
Средняя длительность анамнеза болезни Average duration of medical history		6 месяцев 6 months
Исход предшествующей беременности Outcome of a previous pregnancy	Пузырный занос Molar pregnancy	29 (69%)
	Аборт Abortion	12 (29%)
	Роды Childbearth	1 (2%)
Распределение больных по стадиям FIGO Distribution of patients by FIGO stages	I	29 (69%)
	II	2 (5%)
	III	11 (26%)
Локализация опухоли Tumour localization	Матка Uterus	29 (69%)
Локализация метастазов Localization of metastases	Легкие Lungs	10 (23,8%)
	Малый таз (параметрии) Small pelvis (parametria)	2 (4,8%)
	Легкие + малый таз Lungs + pelvis	1 (2,4%%)
Гистологическая верификация Histological verification	Пузырный занос Grape mole	22 (52,4%)
	Хориокарцинома Chorionepithelioma	4 (9,5%)
	Эпителиоидная трофобластическая опухоль Epithelioid trophoblastic tumor	1 (2,4%)
	Инвазивный пузырный занос Chorioadenoma destruens	1 (2,4%)
	Без верификации No verification	14 (33,3%)
Предшествующее лечение в других лечебных учреждениях Previous treatment in other medical institutions	Удаление первичной опухоли Removal of the primary tumor	2 (4,8%)*
	Химиотерапия Chemotherapy	3 (7%)

* Одна органосохраняющая гистеротомия, удаление пузырного заноса.
* Одна гистерэктомия.

* One organ-preserving hysterotomy, removal of a grape mole.
* One hysterectomy.

Возникновение резистентности к режиму Mtx/FA отмечалось в различные сроки с момента начала лечения: от 2 до 11 курсов, в среднем 6 курсов (12 недель).

Резистентность устанавливалась при выявлении плато или увеличении уровня ХГ накануне следующего курса химиотерапии на 10% и более.

Все пациентки в кратчайшие сроки подвергались повторному обследованию и повторной оценке группы риска по шкале FIGO.

В результате пересчета установлено, что наибольшая группа больных — 86% — имела от 2 до 6 баллов, сохраняя статус низкого риска резистентности. В 14% наблюдений группа риска изменена на статус «высокий».

Планирование химиотерапии 2-й линии осуществлялось в соответствии с вновь установленной группой риска.

На основании результатов обследования всем 42 больным определена группа риска резистентности по шкале FIGO: у 36 пациентов установлен низкий риск, у 6 — высокий. Для проведения химиотерапии 2-й линии женщинам с низким риском назначен дактиномицин (1–5-й дни), с высоким — режим EMA-CO. Данные об эффективности лечения представлены в **табл. 5**.

Таким образом, с помощью химиотерапии 2-й линии излечено 35 (83%) из 42 больных с исходно низким риском.

Эффективность такого режима химиотерапии (дактиномицин) в нашем исследовании составила 83%. Аналогичный показатель у режима EMA-CO в качестве 2-й линии у больных с исходно низким риском.

У всех пациенток с низким риском через 1–3 месяца после завершения химиотерапии восстановился менструальный цикл. У трех больных через 2–3 года после лечения родились здоровые и доношенные дети.

Пациенткам, не достигшим ремиссии на 2-й линии терапии, проводилась химиотерапия 3-й линии. Таких больных было семь.

Шести пациенткам, не достигшим ремиссии с помощью дактиномицина, лечение продолжено с помощью режима EMA-CO. Одной женщине с резистентностью к EMA-CO (2-й линии) назначена химиотерапия в режиме EMA-EP.

У четырех (57%) из семи больных исходом предшествующей ЗТО беременности был пузырный занос (у одной пациентки — в маточной трубе), в двух наблюдениях — самопроизвольный аборт, в одном — роды. По морфологическому строению у 4 (57%) женщин верифицирована хориокарцинома, у одной пациентки — инвазивный пузырный занос, у другой — эпителиоидная трофобластическая опухоль (морфологический диагноз установлен лишь после гистерэктомии).

Из шести больных с резистентностью к двум линиям химиотерапии излечено пять с помощью химиотерапии I2-й линии — EMA-CO, а одной женщине потребовалось проведение 4-й линии — EMA-EP.

Таким образом, излечены все семь пациенток с низким риском и множественной лекарственной резистентностью (после двух линий химиотерапии).

В **табл. 6** представлены общие результаты лечения больных группы низкого риска с резистентностью опухоли.

Таким образом, 83% пациентов из группы низкого риска с резистентностью опухоли в нашей клинике излечены с помощью химиотерапии 2-й линии. Эффективность режима 2-й линии (дактиномицин) составила 83%, режима EMA-CO — 83%.

Проведенный анализ показал, абсолютное большинство больных ЗТО из группы низкого риска (93%) при возникновении резистентности опухоли могут быть вылечены только с использованием стандартных

Таблица 5. Химиотерапия 2-й линии у больных с низким риском резистентности (n = 42)

Table 5. 2nd-line chemotherapy in patients with a low risk of resistance (n = 42)

Число больных Patients No	Режим химиотерапии 2-й линии 2nd line chemotherapy regimen	Среднее число курсов* Average number of courses *	Средняя продолжительность лечения (мес.) Average duration of treatment (months)	Результат Result
36	Дактиномицин Dactinomycin	6	3	Излечено 30 (83%) больных **Резистентность — 6 пациенток (17%)** 30 (83%) patients were cured **Resistance — 6 patients (17%)**
6	EMA-CO	6	3	Излечено 5 (83%) больных **Резистентность — 1 пациентка (17%)** 5 (83%) patients were cured **Resistance — 1 patient (17%)**

* Последние 3 курса химиотерапии — профилактические (при нормальном уровне ХГЧ).

* The last 3 courses of chemotherapy are preventive (with a normal level of hCG).

Таблица 6. Лечение больных группы низкого риска с резистентностью опухоли (n = 42)

Table 6. Treatment of low-risk patients with tumor resistance (n = 42)

Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	Количество больных абс. (%) Number of patients abs. (%)	Среднее число курсов химиотерапии Average number of chemotherapy courses	Дополнительное лечение Escape treatment	Излечено Cured	Резистентность Resistance
2-я линия					
Дактиномицин Dactinomycin	36	6	Гистерэктомия — 1 пациентка Hysterectomy — 1 patient	30 (83%)	6 (17%)
EMA-CO	6	6		5 (83%)	1 (17%)
3-я линия 3rd line					
EMA-CO	6	5	Гистерорезекция — 1 пациентка Hysteroresection — 1 patient	5 (83%)	1 (17%)
EMA-EP	1	1	Гистерэктомия Hysterectomy	1 (100%)	-
4-я линия 4th line					
EMA-EP	1	4	-	1 (100%)	-
Результаты	42			Излечено 42 (100%) Роды — 3 Cured 42 (100%) Childbirth — 3	

режимов химиотерапии, что позволяет сохранить репродуктивную функцию всем пациенткам ($p < 0,05$).

При множественной лекарственной резистентности ЗТО низкого риска (после 2–3-х линий химиотерапии) важно своевременное дополнительное хирургическое удаление локальной резистентной опухоли — как путем гистерэктомии, так и с помощью органосохраняющей гистерорезекции. В нашем исследовании дополнительно излечены три пациентки с применением комбинированного метода. Благодаря высокой эффективности режимов химиотерапии 2-й линии частота гистерэктомии в этой группе составила всего 2 (4,8%).

Лечение больных с редкими формами трофобластической опухоли выходит за рамки стандартов монохимиотерапии и требует дальнейшего накопления опыта и анализа.

В период с 1996 по 2019 год в гинекологическом отделении НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина у 172 пациенток установлен высокий риск резистентности ЗТО.

Из них в 30 наблюдениях (17,4%) развилась резистентность опухоли к стандартной химиотерапии 1-й линии. В **табл. 7** представлена характеристика больных группы высокого риска с резистентностью ЗТО.

Лечение всех пациентов данной группы проводилось в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина.

Одной женщине со стадией IIIB, в анамнезе у которой в другом лечебном учреждении в течение полутора лет назначались различные режимы химиотерапии и не была достигнута ремиссия, мы выполнили лишь хирургическое лечение резистентной опухоли. После тщательного обследования установлено наличие четырех субплеврально расположенных метастазов в легких с обеих сторон, накапливающих контраст. Уровень ХГ — 151 мМЕ/мл. Больной поочередно выполнена двусторонняя резекция легких с резистентными метастазами ЗТО. При гистологическом заключении в двух удаленных метастазах — смешанная опухоль: хориокарцинома с элементами эпителиоидной трофобластической опухоли. При дальнейшем мониторинге уровень ХГЧ нормализовался в течение двух недель и больше не повышался. Пациентка излечена. Длительность наблюдения — 20 лет.

Остальным 29 больным из данной группы на первом этапе лечения в гинекологическом отделении проводилась стандартная химиотерапия в режиме EMA-CO.

В связи с установленной резистентностью опухоли всем 29 пациентам назначалась химиотерапия 2-й линии. Данные представлены в **табл. 8**.

Таким образом, излечено 18 больных (62%) с высоким риском и резистентностью ЗТО в результате проведения химиотерапии 2-й линии и дополнительных методов. В нашем исследовании только с помощью такой химиотерапии вылечились семь пациентов (39%). Для достижения полной ремиссии 11 больным (61%) потребовалось дополнительное лечение (хирургическое или лучевое).

Двум пациенткам дополнительно выполнено радиохирургическое лечение церебральных метастазов (гамма-нож). Больные с резистентными церебральными метастазами (единственной локализацией остаточной опухоли) излечены. Сроки наблюдения — 9 и 10 лет.

У одной пациентки при возникновении плато ХГЧ на фоне химиотерапии 2-й линии (по данным ПЭТ-КТ) установлено наличие одного метаболически активного метастаза ЗТО на месте ранее имевшегося конгломерата лимфоузлов в средостении 9 см в диаметре. Проведена стереотаксическая лучевая терапия на область средостения (остаточный резистентный метастаз в лимфоузлах средостения). Достигнута полная ремиссия. Через три года после лечения у пациентки родился здоровый ребенок. Время наблюдения — 8 лет.

В восьми наблюдениях дополнительно выполнялись различные хирургические вмешательства по удалению резистентных очагов опухоли. Данные представлены в **табл. 9**.

У восьми пациенток, которым дополнительно выполнена операция по удалению резистентной опухоли, достигнута ремиссия.

При анализе 1-го этапа лечения больных ЗТО высокого риска с резистентностью установлены важные аспекты:

• последовательное назначение стандартных режимов 1-й и 2-й линий химиотерапии пациентам с ЗТО высокого риска с крайне неблагоприятным прогнозом создало условия для эффективного лечения резистентных форм;

• эффективная химиотерапия 2-й линии в сочетании с хирургическим или лучевым компонентом позволила вылечить 18 больных (62%) с неблагоприятным прогнозом:

— обращает на себя внимание факт, что большинство женщин этой группы ранее подвергались хирургическим вмешательствам, способствующим отсрочке лечения и диссеминации опухолевого процесса (15 больных (83%) исходно имели 3-ю или 4-ю стадию болезни). Также более половины этих пациентов ранее получали курсы химиотерапии нестандартными схемами, что, несомненно, способствовало развитию стойкой лекарственной резистентности ЗТО;

• проведение двух линий стандартной химиотерапии больным с крайне высоким риском резистентности опухоли обеспечило значительный лечебный эффект:

— так, в 7 наблюдениях (39%) только с помощью химиотерапии двух линий достигнут полный лечебный эффект, в 11 (61%) — максимально возможный лечебный эффект. Это создало условия для выполнения дополнительного радикального хирургического/радиохирургического лечения и достижения полной ремиссии болезни.

Одиннадцати пациенткам, не достигшим ремиссии в результате проведения второй линии химиотерапии, проводилась химиотерапия 3-й линии.

Прогноз в этой группе больных оказался наиболее неблагоприятным. Морфологически в ней преобладали агрессивные формы опухоли: в 55% верифицирована хориокарцинома, в 27% — эпителиоидная трофобластическая опухоль. В 82% наблюдений установлены диссеминированные формы ЗТО, из них в 82% имелось метастатическое поражение легких, в 37% — головного мозга (достоверность: $p < 0,05$). Половина больных до обращения в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина подверглась различным хирургическим вмешательствам, 64% получали курсы нестандартной химиотерапии, способствую-

Таблица 7. Характеристика больных группы высокого риска с резистентностью ЗТО (n = 30)

Table 7. Characteristics of high-risk patients with OST resistance (n = 30)

Признак Feature		Частота абс. (%) Frequency abs. (%)
Средний возраст Average age		37 лет 37 years
Средняя длительность анамнеза болезни Average duration of medical history		22 мес. 22 months
Исход предшествующей беременности Outcome of a previous pregnancy	Роды Childbirth	18 (60%)
	Пузырный занос Grape mole	6 (20%)
	Аборт Abortion	6 (20%)
Распределение больных по стадиям Distribution of patients by stage FIGO	I	7 (23%)
	III	8 (27%)
	IV	15 (50%)
Локализация опухоли Tumour localization	Матка Uterus	17 (57%)*
Локализация метастазов Localization of metastases	Влагалище, параметрии Vagina, parametria	3 (10%)
	Лимфоузлы забрюшинные Retroperitoneal lymph nodes	3 (10%)
	Легкие Lungs	23 (77%)**
	Печень Liver	5 (17%)
	Почка Kidney	3 (10%)
	Селезенка Spleen	2 (7%)
	Поджелудочная железа Pancreas gland	1 (3%)
	Головной мозг Brain	8 (27%)
	Спинной мозг Spinal medulla	2 (7%)
	Мягкие ткани, кожа Soft tissues, skin	2 (7%)
	Брюшная полость Abdominal cavity	2 (7%)
	Мочевой пузырь Bladder	2 (7%)
	Кости Bones	1 (3%)
Гистологическая верификация Histological verification	Хориокарцинома Chorionepithelioma	15 (50%)
	Эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО) Epithelioid trophoblastic tumor	6 (20%)
	ТОПЛ Placental site trophoblastic tumor	2 (7%)
	Без верификации No verification	7 (23%)
Предшествующее лечение в других лечебных учреждениях Previous treatment in other medical institutions	Удаление первичной опухоли Removal of the primary tumor	11 (37%)
	Удаление метастазов Removal of metastases	4 (13%)
	Химиотерапия Chemotherapy	16 (53%)

* В семи наблюдениях опухоль локализовалась только в матке, в 10 — в сочетании с другими локализациями.
** В двух наблюдениях имело место изолированное поражение легких, в 21 — метастазы в легких сочетались с другими локализациями.
* In seven cases, the tumor was localized only in the uterus, in 10 — in combination with other localizations.
** In two cases, there was an solitary lesion of the lungs, in 21 — lung metastases were in combination with other localizations.

Таблица 8. Химиотерапия 2-й линии у больных с высоким риском резистентности (n = 29)

Table 8. 2nd-line chemotherapy in patients at high risk of resistance (n = 29)

Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	Количество больных Patients No	Среднее число курсов Average number of courses	Результат Result	Дополнительное лечение Escape treatment
EMA-EP	24	7	Излечено 16 (67%) больных 37,5% — химиотерапия 62,5% — комбинированное лечение* 16 (67%) patients were cured 37,5% — chemotherapy 62,5% — combined treatment*	Восемь больных — хирургическое лечение* Две пациентки — гамма-нож* 8 patients — surgical treatment* Two patients — gamma knife*
TP/TE	2	7	Излечен 1 больной (50%)* 1 patient cured (50%)*	Одна пациентка — стереотаксическая лучевая терапия* One patient — stereotactic radiation therapy*
EP	1	4	Излечен 1 больной (100%) 1 patient healed (100%)	–
PVB	1	2	Резистентность Resistance	–
FAMtx	1	2	Резистентность Resistance	
Результат	29	–	Излечено 18 (62%)* Резистентность — 11 (38%) Healed 18 (62%)* Resistance — 11 (38%)	11 (61%) больных* 11 (61%) patients *

* Дополнительное лечение.
* Additional treatment.

Таблица 9. Хирургическое лечение резистентной к 2-м линиям химиотерапии ЗТО (n = 8)

Table 9. Surgical treatment of 2-line chemotherapy-resistant patients with malignant trophoblastic tumors (n = 8)

Количество больных Patients No	Объем хирургического вмешательства Surgical scope	Гистологическое заключение Histopathology Report	Результат Result
8	Резекция легкого Lung reduction	Лечебный патоморфоз Therapeutic pathomorphosis	Излечена Cured
	Лобэктомия, овариоэктомия Lobectomy, oophorectomy	Лечебный патоморфоз Therapeutic pathomorphosis	Излечена Cured
	Резекция легкого Lung reduction	Некротическая ткань Necrotic tissue	Излечена Cured
	Гистеротомия Hysterotomy	Хориокарцинома Choriocarcinoma	Излечена Cured
	Гистерэктомия Hysterotomy	ТОПЛ Placental site trophoblastic tumor	Излечена Cured
	Гистерэктомия Hysterotomy	Эпителиоидная трофобластическая опухоль Epithelioid trophoblastic tumor	Излечена Cured

щей возникновению резистентности ЗТО в дальнейшем, что являются ятрогенными факторами негативного прогноза.

В гинекологическом отделении НМИЦ лечение всех 11 пациентов проводилось стандартно: химиотерапия 1-й и 2-й линий. Несмотря на это, достичь ремиссии не удалось ни у одного больного. В качестве третьей и последующих линий назначались различные режимы химиотерапии, представленные выше.

Все пациентки, получавшие химиотерапию в режиме TP/TE, имели хороший клинический эффект в виде значительного снижения уровня ХГ, однако вылечить ни одну из них не удалось. У всех больных данной группы рассмотрены возможности дополнительных методов лечения. В 10 из 11 наблюдений потребовалось выполнение того или иного дополнительного метода лечения.

Девять из 11 больных из этой самой сложной группы умерли от прогрессирования в сроки от 6 до 30 месяцев от начала лечения в НМИЦ онкологии. У одной пациентки лечение продолжается поисковым режимом химиотерапии.

Общие результаты лечения больных ЗТО с резистентностью представлены в **табл. 10**.

Таблица 10. Результаты лечения больных ЗТО с резистентностью

Table 10. Results of treatment of patients with malignant trophoblastic tumors with resistance

	Низкий риск Low risk		Высокий риск High risk		Общие результаты Total results	
	Количество больных Patients No	Излечено Cured	Количество больных Patients No	Излечено Cured	Количество больных Patients No	Излечено Cured
Всего Total	42	42 (100%)	30	21 (70%)	72	63 (87,5%)

Таким образом, в нашей клинике излечено 100% пациентов из группы низкого риска с резистентностью и 70% больных высокого риска. Общая частота полных ремиссий составила 87,5%. Столь высокие результаты стали возможны лишь в условиях многопрофильного специализированного центра, обладающего всеми современными методами диагностики ЗТО, а главное — уникальным и самым большим в России опытом лечения больных с этой редкой патологией.

Выводы

1. Повторный пересчет суммы баллов по шкале FIGO (рестадирование) позволяет адекватно планировать химиотерапию 2-й линии стандартными режимами у больных с низким риском и резистентностью.

2. В 93% наблюдений пациентки с низким риском и резистентностью излечены только с помощью химиотерапии. Дополнительное хирургическое лечение позволило улучшить общие результаты (100% излечено), сохранив молодым женщинам возможность деторождения ($p < 0,05$).

3. Несмотря на высокую чувствительность трофобластических опухолей к современной стандартной химиотерапии, возникновение резистентности у больных из группы высокого риска всегда является важным фактором негативного прогноза. Лечение таких пациентов должно проводиться только в специализированном центре, обладающем достаточным положительным опытом в данной области.

4. Последовательное назначение стандартных режимов химиотерапии у больных ЗТО с высоким риском резистентности в совокупности с дополнительными методами лечения (хирургический и лучевой) позволило достичь полной ремиссии у 62% таких пациентов ($p < 0,05$).

5. Резистентность к двум линиям стандартной химиотерапии у больных с высоким риском ЗТО (EMA-CO, EMA-EP) следует считать крайне неблагоприятным фактором прогноза (8 из 10 больных вылечить не удалось) ($p < 0,05$).

6. Важным компонентом в лечении резистентных трофобластических опухолей является хирургический этап. Своевременное удаление локального резистентного очага дает каждой пациентке дополнительный шанс на выздоровление.

7. Радиохирургия церебральных метастазов чрезвычайно актуальна у больных с резистентностью солитарных метастазов ЗТО к стандартным режимам химиотерапии 1-й и 2-й линий.

8. Своевременное (при неэффективности 2-й линии терапии) назначение дополнительных методов лечения является прогностически значимым фактором. Запоздалое принятие решения может оказаться фатальным для молодых женщин.

Литература/References

1. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. В кн.: Каприн А.Д., Ашрафян Л.А., Стилиди И.С., ред. Онкогинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 273–93. [Meshcheryakova L.A. Trophoblastic disease. In the book: Kaprin A.D., Ashrafyan L.A., ed. Stilidi I.S. Oncogynecology. National leadership. M.: GEOTAR-Media; 2019: 273–93. (In Russ.)].
2. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice 408, sage 8 of 10 Curr. Oncol. Rep. 2014; 16: 408. Quidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24 (6:vi): 39–50. This is a recently published European Society for Medical Oncology guideline which gives a clear general overview of GTD. Wang C.M., Dixon P.H., Decordova S. et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. J. Med. Genet. 2009; 46 (8): 569–75.
3. Wang C.M., Dixon P.H., Decordova S. et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. J. Med. Genet. 2009; 46 (8): 569–75.
4. Мещеряков А.А. Лечение резистентных трофобластических опухолей. Практическая онкология 2008; 3 (9): 171–178. [Meshcheryakov A.A. Treatment of resistant trophoblastic tumors. Practical Oncology 2008; 3 (9): 171–178. (In Russ.)].
5. Wang J., Short D., Sebire N.J. et al. Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). Ann. Oncol. 2008: 19 (9): 1578–1583.
6. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. Seminar. Lancet 2010; 376: 717–29.
7. Shih I.M., Kurman R.J. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 1998; 22: 1393–403.
8. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Бином, 2016: 324–367. [Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Kuznetsov V.V. Trophoblastic disease. Clinical gynecological oncology: A guide for physicians. 2nd ed., M.: Binom, 2016: 324–367. (In Russ.)].
9. Bower M., Newlands E.S., Holden L. et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. J. Clin. Oncol. 1997: 15: 2636–2643.
10. Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2012: 26 (1): 111–131.

11. Lurain J.R., Schink J.C. Importance of salvage therapy in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. J. Reprod. Med. 2012; 57: 219–224.
12. Newlands E.S., Holden L., Seckl M.J. et al. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. J. Reprod. Med. 2002; 47: 465–71.
13. Davis M.R., Howitt B.E., Quade B.J. et al. Epithelioid trophoblastic tumor: a single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. Gynecol. Oncol. 2015; 137: 456–461.
14. Lehman E., Gershenson D.M., Burke T.W. et al. Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic disease. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 2737–2742.
15. Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. J. Reprod. Med. 2006; 51: 773–6.
16. Soper J.T. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. J. Reprod. Med. 1994; 39: 168–74.

Вклад авторов. Л.А. Мещерякова, А.С. Жарова, А.Ф. Масленников, М.А. Чекалова, И.Г. Комаров, Н.А. Мещерякова, И.Ю. Давыдова, Н.М. Гиголаева, А.А. Мещеряков: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. L.A. Meshcheryakova, A.S. Zharova, A.F. Maslennikov, M.A. Chekalova, I.G. Komarov, N.A. Meshcheryakova, I. Yu. Davydova, N.M. Gigolaeva, A.A. Meshcheryakov: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.

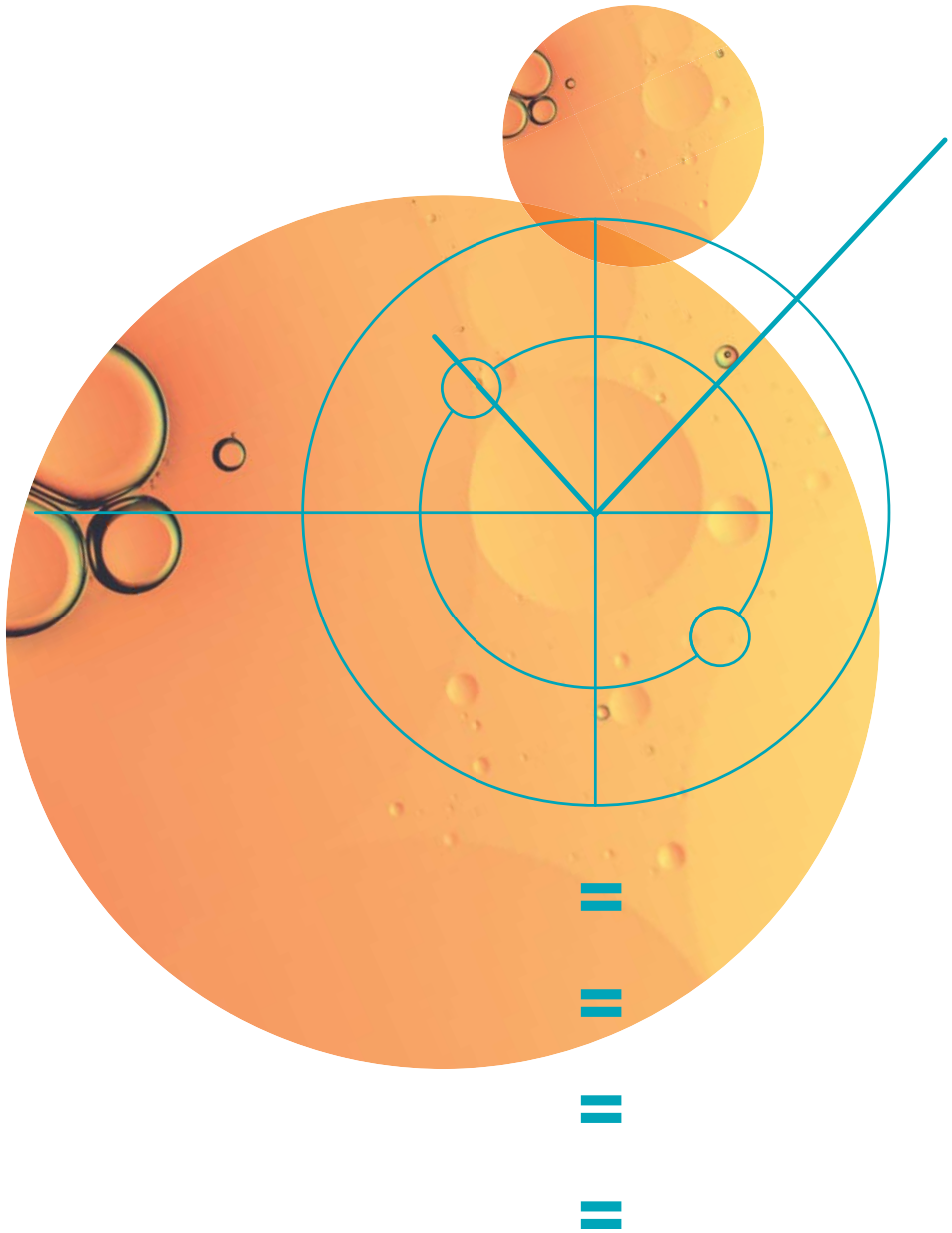
Статья поступила: 30.04.2021.
Принята к публикации: 16.05.2021.
Article received: 30.04.2021.
Accepted for publication: 16.05.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Мещерякова Людмила Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 НИИ клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Жарова Алена Сергеевна, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Масленников Александр Федорович, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения № 8 НИИ клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Чекалова Марина Альбертовна, д.м.н., профессор, врач ультразвуковой диагностики клинического госпиталя «Лапино-2» ГК «Мать и дитя»; профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Института повышения квалификации ФМБА России. Адрес: 143081, Московская область, Одинцовский городской округ, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111. Телефон: +7 (495) 127 42 46. E-mail: lpn.customer@mcclinics.ru
Комаров Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 диагностики опухолей НИИ клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Мещерякова Надежда Андреевна, к.м.н., врач отделения ПЭТ-КТ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Давыдова Ирина Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей таза ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы. Адрес: 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. Телефон: +7 (495) 304-30-39. E-mail: info@mknc.ru
Гиголаева Нино Мевлудовна, аспирантка отделения лекарственных методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ*.
Мещеряков Андрей Альбертович, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения*.
* Адрес: 115478, г. Москва, Каширское ш., д. 23. Телефон: +7 (499) 324-24-24. E-mail: info@ronc.ru.

AUTHORS INFORMATION
Meshcheryakova Lyudmila Aleksandrovna, PhD, Leading Researcher of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 8, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Zharova Alena Sergeevna, postgraduate student of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Maslennikov Alexander Fedorovich, post-graduate student of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 8, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Chekalova Marina Albertovna, PhD, Professor, Doctor of Ultrasound Diagnostics at the «Lapino-2» Clinical Hospital, GC «Mother and Child»; Professor of the Department of Radiology and Ultrasound Diagnostics of the Institute for Advanced Studies of the FMBA of Russia. Address: 143081, Moscow region, Odintsovo district, Lapino village, 1st Uspenskoe highway, 111. Phone: +7 (495) 127 42 46. E-mail: lpn.customer@mcclinics.ru
Komarov Igor Gennadievich, PhD, Professor, Leading Researcher of the Surgical Department No. 2 for Diagnostics of Tumors of the N.N. Trapeznikov National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Meshcheryakova Nadezhda Andreevna, PhD, Physician, Department of PET-CT, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Davydova Irina Yurievna, MD, Leading Researcher, Department of Pelvic Tumors, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov of the Moscow City Health Department. Address: 111123, Moscow, Enthusiasts highway, 86. Phone: +7 (495) 304-30-39. E-mail: info@mknc.ru
Gigolaeva Nino Mevludovna, postgraduate student of the department of medicinal methods of treatment, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation*.
Meshcheryakov Andrey Albertovich, PhD, Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, N.N. Trapeznikov National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation *.
* Address: 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 23. Phone: +7 (499) 324-24-24. E-mail: info@ronc.ru.

INVITRO | лабораторная диагностика

Высокая точность и контроль качества
на всех этапах лабораторного исследования



- Тест-системы ведущих мировых производителей
- Уникальный штрих-код, который исключает возможность случайной подмены пробирок
- Проведение подтверждающих тестов в случае получения положительных результатов отдельных видов скрининговых исследований
- Строгое соблюдение температурного режима хранения биоматериала
- Три способа транспортировки биоматериала (ж/д, авиа, автотранспорт)

Подробная информация об условиях сотрудничества, видах услуг, сроках, порядке их оказания и ценах, адресах медицинских офисов имеется на сайте www.invitro.ru, а также предоставляется по телефону 8 800 200 363 0.

20 ЛЕТ ЯРИНА® ЯРИНА® ПЛЮС СТАНОВИТСЯ ТОЛЬКО ЛУЧШЕ

BAYER

ЯРИНА® ПЛЮС: НАДЕЖНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ, АДАПТИРОВАННАЯ К УСЛОВИЯМ СОВРЕМЕННОЙ ЖИЗНИ

ВСЕ ПРЕИМУЩЕСТВА КЛАССИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ЯРИНА®

- Высокая контрацептивная надежность *[1-7]
- Регулярность кровотечений отмены *[1]
- Преимущества дроспиренона: антиандрогенные и антиминералокортикоидные свойства [8]
- Хорошая переносимость*[1,9,10] и благоприятный профиль безопасности [11-14]
- Отличная изученность в исследованиях реальной клинической практики с участием более чем 51 000 женщин
- **20 лет опыта применения** *[1-7,9,12-22]

ЯРИНА® ПЛЮС – ИЗМЕНЕНИЯ, ПРОДИКТОВАННЫЕ СОВРЕМЕННОЙ ЖИЗНЬЮ:

У 90% современных женщин репродуктивного возраста уровень фолатов недостаточный [23]

Метафолин®** в составе Ярина® Плюс может принести **пользу здоровью** женщины и ее будущих детей [24]

Из-за ускорения **темпа современной жизни** пациенткам все **сложнее соблюдать** режим приема

28-дневная календарная упаковка и прием без перерыва могут способствовать снижению риска пропуска таблеток [24]

КОК – комбинированный оральный контрацептив

* Данные исследований экстраполированы на основании исследования биоэквивалентности Ярина® и Ярина® Плюс. ** Метафолин® (Левомефолат кальция) является лицензированным продуктом и поставляется Merck & Cie, Швейцария. Метафолин® является зарегистрированной торговой маркой Merck KGaA, Германия.

1. Mansour D et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011;16(6):430–443. **2.** Foidart JM et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000;5(2):124–134. **3.** Huber J et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000;5(1):25–34. **4.** Parsey KS and Pong A. Contraception 2000;61(2):105–111. **5.** Dinger J et al. Obstet Gynecol 2011;117(1):33–40. **6.** Dinger J et al. Contraception 2014;89(4):253–263. **7.** Dinger JC et al. Am J Obstet Gynecol 2009;201(3):263.e1–9. **8.** Инструкция по медицинскому применению препарата Ярина® Плюс от 11.03.2020. **9.** Endrikat JS, Mlchev NP, Kapamadzija A et al. Bleeding pattern, tolerance and patient satisfaction with a drospirenone-containing oral contraceptive evaluated in 3488 women in Europe, the Middle East and Canada. Contraception 2009;79:428–432. **10.** Schultz-Zehden B and Boschitsch E. User experience with an oral contraceptive containing ethinylestradiol 30mug and drospirenone 3mg (Yasmin® in clinical practice. Treat Endocrinol 2006;5(4):251–256. **11.** Dinger JC, Heinemann LA, and Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception 2007;75(5):344–354. **12.** Dinger JC, Mohner S and Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. Contraception 2016;93(5):378–385. **13.** Dinger J, Bardenheuer K and Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. Contraception 2014;89(4):253–263. **14.** Seeger JD, Loughlin J, Eng PM et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. Obstet Gynecol 2007;110(3):587–593. **15.** Van Vloten WA et al. Cutis 2002;69(4 Suppl:2–15. **16.** Thorneycroft IH et al. Cutis 2004;74(2):123–130. **17.** Endrikat J et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2007;12(3):220–228. **18.** Kelly S et al. Clin Drug Invest 2010; 30(5):325–336. **19.** Guang-Sheng F et al. Clin Drug Invest 2010;30(6):387–396. **20.** Kluft C et al. Contraception 2006;73(4):336–343. **21.** Gaspard U et al. Contraception 2003;67(6):423–429. **22.** Gaspard U et al. Contraception 2004;69(4):271–278. **23.** Obeid R., Schön C., Wilhelm M., Pietrzik K., Pilz S. Dietary and lifestyle predictors of folate insufficiency in non-supplemented German women. Int J Food Sci Nutr. 2018; 2. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. JAMA 1995; 274(21): 1698–702. **24.** Osterhues A, Holzgreve W and Michels KB. Shall we put the world on folate? Lancet 2009; 374(9694): 959–61.

Ярина®Плюс. Лекарственная форма: набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Каждая таблетка с комбинацией действующих веществ содержит в качестве действующего вещества: дроспиренон (микронизированный) 3,000 мг; этинилэстрадиола бетадекс клатрат (микронизированный) в пересчете на этинилэстрадиол 0,030 мг, кальция левомефолат [Метафолин®] (микронизированный) 0,451 мг; каждая вспомогательная витаминная таблетка содержит: кальция левомефолат [Метафолин®] (микронизированный) 0,451 мг. **Показания к применению.** Пероральная контрацепция. Препарат показан для применения у женщин, которые предпочитают использовать в качестве метода контрацепции прием перорального контрацептивного препарата, для повышения концентрации фолиевой кислоты с целью снижения риска возникновения дефекта нервной трубки у плода в период беременности, возникающей на фоне приема препарата или вскоре после его прекращения. **Противопоказания.** Тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе, транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная приобретенная или наследственная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; печеночная недостаточность, острые или тяжелые хронические заболевания печени (до нормализации печеночных проб); совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), содержащими омбитасвир, паритапревир, дасабувир или комбинацию этих веществ; тяжелая и/или острая почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на неё; период грудного вскармливания; повышенная чувствительность или непереносимость дроспиренона, этинилэстрадиола, кальция левомефолата или любого из вспомогательных веществ препарата Ярина®Плюс. Препарат Ярина®Плюс содержит лактозу, поэтому противопоказан пациенткам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **С осторожностью.** Факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение, ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у кого-либо из ближайших родственников); другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания печени легкой и средней степени тяжести в анамнезе при нормальных показателях функциональных проб печени; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденгама); послеродовый период. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Подробная информация о способе применения, включая информацию о действиях в случае пропуска дозы, содержится в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие.** Часто встречающиеся побочные реакции при применении препарата: подавленное настроение; головная боль, мигрень; тошнота; нарушения менструального цикла; межменструальные кровотечения; боль в молочных железах; нагрубание молочных желез; выделения из влагалища; кандидозный вульвовагинит. **Регистрационный номер:** ЛП-001186, актуальная версия инструкции от 11.03.2020. **Производитель.** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. *

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

PP-YARP-RU-0023-1

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. На правах рекламы.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200. www.bayer.ru

Ярина® Плюс