

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

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ



WWW.PROFFOPPONENT.RU — 4.2023 — ISSN: 2619-0001 (PRINT)
ISSN 2713-0444 (ONLINE)

К ЮБИЛЕЮ ВЕРЫ НИКОЛАЕВНЫ
ПРИЛЕПСКОЙ

ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

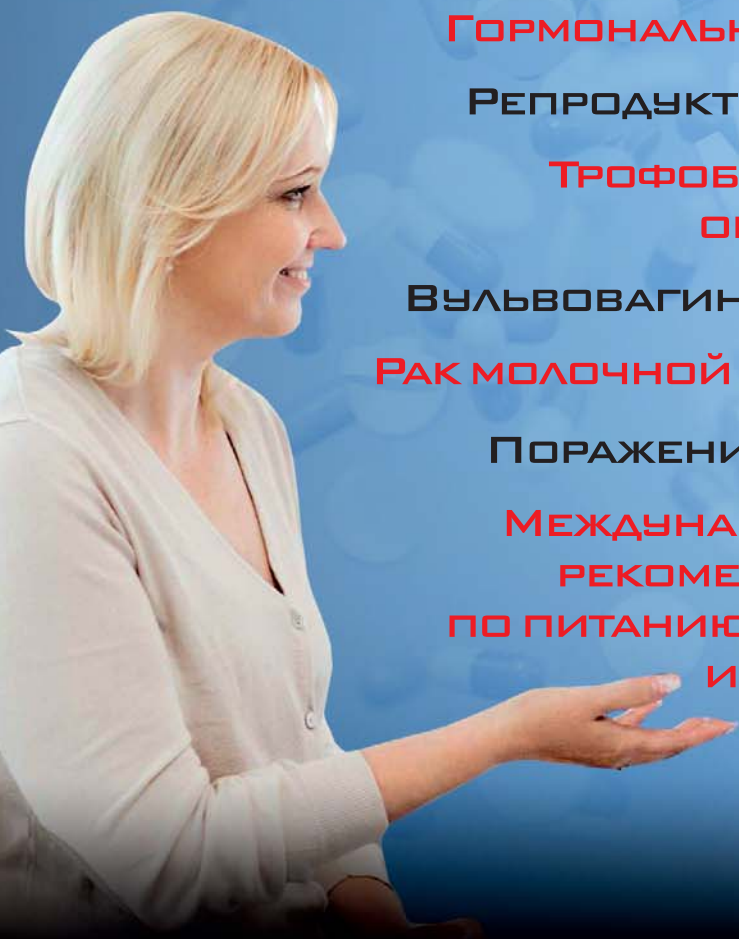
ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ
ОПУХОЛЬ

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ

ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

МЕЖДУНАРОДНЫЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ПИТАНИЮ МАТЕРИ
И РЕБЕНКА



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ.
ОНКОЛОГИЯ. ПЕДИАТРИЯ
И НЕОНАТОЛОГИЯ



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Главные редакторы

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

Выпускающий редактор

Е.Ю. Райчева

Редактор-корректор

М.С. Малова

Секретарь редакции

М.М. Босова

Дизайн и верстка

Б.Д. Шульгин

Учредитель и издатель

ООО «Оппонент»



Генеральный директор / главный редактор

С.В. Камзолова, д.м.н.

Адрес редакции

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

Подписка

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

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

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

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

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

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

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

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

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

Материалы, переданные в редакцию, не возвращаются, рецензируются.

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

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

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

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

Все права защищены. 2023 г.

Дата выхода журнала: ноябрь — декабрь 2023 г.

Тираж — 35 000 экз.

© ООО «Оппонент», 2023

Editors-in-Chief

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

Desk Editor

E.Yu. Raicheva

Editor-proofreader

M.S. Malova

Editorial Secretary

M.M. Bosova

Design and Layout

B.D. Shulgina

Publishing House

ООО «Opponent»



CEO / Editor-in-Chief of the Publishing House

S.V. Kamzolova, PhD

Editorial Office

109004, Ul. Zemlianoi Val, 64, b. 2, Moscow.
Tel./fax: +7 (495) 725-39-00.
Website: <http://www.proffopponent.ru>.
E-mail: proffopponent@mail.ru.

Subscribe

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

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

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

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

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

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

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

Advertisers are responsible for the content of advertisements.

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

The editorial standpoint may not correspond with authors' opinions.

All incoming manuscripts are subject to review.

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

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

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

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

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

All rights reserved. 2023.

Date of Issue: November — December 2023.

Printing — 35 000 copies.

© ООО «Opponent», 2023

EDITORIAL BOARD / EDITORIAL COUNCIL

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

ОТ РЕДАКЦИИ**ГЛАВНЫЙ ОППОНЕНТ**

ИНТЕРВЬЮ, МНЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, БИОГРАФИИ

6–11

К юбилею Веры Николаевны Прилепской

12

Редакция журнала «Медицинский оппонент» поздравляет Елену Николаевну Байбарину с юбилеем**ПЕРСПЕКТИВА**

НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕШЕНИЯ

13–19

Гормональная контрацепция и репродуктивное здоровье: новые возможности и перспективы

В.Н. Прилепская

20–24

Клинические и морфологические аспекты в диагностике степени тяжести поражений шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией (Обзор литературы)

Д.Д. Мухамбеталиева, Н.М. Назарова, А.В. Асатурова, А.Н. Мгерян, М.А. Кепша, Н.Л. Стародубцева, В.Н. Прилепская

ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

25–34

Синдром наследственной предрасположенности к развитию злокачественных новообразований молочной железы и яичников

М.В. Юрова, А.А. Кордыс, А.В. Аксенова, О.В. Якушевская., Ю.В. Бикеев, В.Н. Прилепская

35–39

Диагностические и прогностические маркеры в ранней диагностике предраковых образований шейки матки у пациенток с «малыми» формами поражения

Е.Г. Сычева, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская

QUANTUM SATIS

ПРОВЕРЕНО НА ПРАКТИКЕ

40–47

Роль кольпоскопии в диагностике патологии шейки матки

Г.Р. Байрамова, А.О. Андреев, Е.М. Фатеева

48–55

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа: обзор публикаций и собственные результаты лечения

Л.А. Мещерякова, Н.М. Гиголаева, А.И. Карселадзе, М.А. Чекалова, А.А. Мещеряков

АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС

МНЕНИЯ, ОБСУЖДЕНИЯ, ВЕРСИИ

56–62

Российские и международные программы по поддержке беременных, рожениц и детей, находящихся на грудном вскармливании

О.Б. Ладодо, А.А. Олина, С.Г. Макарова, В.В. Зубков, Д.А. Чуткова, Н.А. Мошкина, О.А. Житенева, Д.А. Борис

63–67

Расстройство аутистического спектра: взгляд детского гастроэнтеролога

Л.М. Гордиенко, Д.М. Галактионова, Л.Ю. Лебедева, Ю.Е. Плужник

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР

ПЛАНЫ, ВИДЫ, АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

68–73

Эффективность применения аминоксидигидрофталазиндиона натрия в комплексной терапии вульвовагинальных инфекций

П.Р. Абакарова, Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, М.А. Кепша

74–80

Заболевания вульвы, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией: алгоритм ведения

А.Н. Мгерян, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, А.С. Акопян

5 EDITORIAL

MAIN OPPONENT

INTERVIEWS, OPINIONS, DISCUSSIONS, BIOGRAPHIES

- 6–11 **To the anniversary of Vera Nikolaevna Prilepskaya**
12 **The editorial board of the journal «Medical Opponent» congratulates Elena Nikolaevna Baibarina on her anniversary**
-

PERSPECTIVE

NEW OPENINGS, RESEARCH, SOLUTIONS

- 13–19 **Hormonal contraception and reproductive health: new opportunities and prospects**
V.N. Prilepskaya
20–24 **Clinical and morphological aspects in the diagnosis of the severity of cervical lesions associated with HPV infection (Literature review)**
D.D. Mukhambetalieva, N.M. Nazarova, A.V. Asaturova, A.N. Mgeryan, M.A. Kepsha, N.L. Starodubceva, V.N. Prilepskaya
-

PROVEN AND PROVED

SCIENTIFIC EVIDENCE OF MEDICAL INTERVENTIONS

- 25–34 **Hereditary breast and ovarian cancer syndrome**
M.V. Iurova, A.A. Kordys, A.V. Aksenova, O.V. Yakushevskay, Yu.V. Bikeev, V.N. Prilepskaya
35–39 **Diagnostic and prognostic markers in the early diagnosis of precancerous formations of the cervix in patients with minor forms of lesions**
E.G. Sycheva, N.M. Nazarova, V.N. Prilepskaya
-

QUANTUM SATIS

TESTED IN PRACTICE

- 40–47 **The role of colposcopy in the diagnosis of cervical pathology**
G.R. Bayramova, A.O. Andreev, E.M. Fateeva
48–55 **Trophoblastic tumor of the placental bed: review of publications and own treatment results**
L.A. Meshcheryakova, N.M. Gigolaeva, A.I. Karseladze, M.A. Chekalova, A.A. Meshcheryakov
-

ACTUAL QUESTION

OPINIONS, DISCUSSIONS, VERSIONS

- 56–62 **Russian and international programs to support pregnant women, women in birth and breastfeeding women**
O.B. Ladodo, S.G. Makarova, A.A. Olina, V.V. Zubkov, D.A. Chutkova, N.A. Moshkina, O.A. Zhiteneva, D.A. Boris
63–67 **Autism spectrum disorder: a pediatric gastroenterologist's view**
L.M. Gordienko, D.M. Galaktionova, L.Y. Lebedeva, Y.E. Pluzhnik
-

CLINICAL CHOICE

PLANS, KINDS, ALGORITHMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTICS

- 68–73 **The effectiveness of the use of sodium aminodihydrophthalazinedione in the complex therapy of vulvovaginal infections**
P.R. Abakarova, E.R. Dovletkhanova, V.N. Prilepskaya, E.A. Mezhevitinova, M.V. Iurova, M.A. Kepsha
74–80 **Vulvar diseases associated with HPV infection: management algorithm**
A.N. Mgeryan, N.M. Nazarova, V.N. Prilepskaya, A.S. Akopyan

Уважаемые коллеги!

3

Завершается очень важный и полный событий 2023 год. Нам удалось решить много значимых и важных вопросов, связанных с нашей основной и смежными специальностями, завершить начатое и спланировать новое. В этом году был проведен Всероссийский съезд акушеров и гинекологов, где мы всегда собираемся дружной командой специалистов для решения важных проблем, намечаем планы, обсуждаем достижения. Неустанная работа и ее результаты были оценены на высшем уровне, несколько сотрудников нашего Центра получили высшие правительственные награды, Государственную премию в области науки и технологий. О церемонии награждения Государственной премией мы рассказали на страницах журнала «Медицинский оппонент» в мае этого года.

2023 год был отмечен юбилеями многих наших сотрудников, среди которых такие профессионалы своего дела, как Елена Николаевна Байбарина и Вера Николаевна Прилепская. О них и об их профессиональных достижениях вы сможете прочитать в сегодняшнем номере. В.Н. Прилепская и Е.Н. Байбарина много лет посвятили нашему Центру, и мы очень благодарны им.

Сфера научных интересов В.Н. Прилепской весьма обширна: патология шейки матки, вопросы контрацепции, инфекции, передаваемые половым путем, воспалительные заболевания органов малого таза, эндокринологическая гинекология и многое другое. Статьи по этим направлениям мы собрали для вас в текущем номере.



Прекрасные статьи завершающего года номера анонсируют следующий выпуск журнала «Медицинский оппонент», который будет посвящен 80-летию нашего Центра. Мы приглашаем всех друзей и коллег к участию в юбилейном издании и поздравляем читателей с наступающим 2024 годом! Желаем крепкого здоровья, пусть новый, 2024 год станет годом ваших новых достижений и профессиональных успехов!

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

К юбилею Веры Николаевны Прилепской



Вера Николаевна Прилепская

5 декабря 2023 года отмечает юбилей выдающийся ученый, блестящий профессионал и очаровательная женщина — Вера Николаевна Прилепская. Редакция журнала «Медицинский оппонент» выражает безграничное уважение Вере Николаевне. Мы знакомы давно, и все это время нас сопровождают надежная поддержка, деятельное участие профессора Прилепской в проектах издательства.

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ Вера Николаевна Прилепская прошла большой профессиональный путь. Окончив в 1961 году Смоленский государственный медицинский институт, трудилась акушером-гинекологом в медицинской части г. Узловая Тульской области, совмещая практику с преподаванием в медицинском училище. С 1969 по 1973 год Вера Николаевна работала в родильном доме № 11 г. Москвы, а далее до 1975 года — клиническим ординатором на кафедре акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, возглавляемой академиком Галиной Михайловной Савельевой. В период 1975–1977 годов Вера Николаевна была главным районным гинекологом-эндокринологом Ждановского района г. Москвы.

Большая часть профессиональной деятельности профессора Прилепской связана с Московским областным научно-исследовательским институтом акушерства и гинекологии (МОНИИАГ): врач, младший, а затем старший научный сотрудник, после защиты кандидатской диссертации — руководитель научно-поликлинического отделения. Вера Николаевна успешно совмещала клиническую практику и научные изыскания, в том числе по проблемам гинекологической эндокринологии. Результатом стала блестящая защита в 1981 году кандидатской диссертации на тему «Лечение больных с дисфункциональными маточными кровотечениями норстероидами».



В.Н. Прилепская с мужем и сыном



Родители В.Н. Прилепской — Вера Петровна и Николай Андрианович



Директор МОНИИАГ профессор Владимир Иванович Кулаков разглядел большой потенциал Веры Николаевны, назначив ее руководителем научно-поликлинического отделения МОНИИАГ. Неустанно совершенствуя амбулаторный сегмент оказания помощи женщинам, она в равной степени развивала как клиническое, так и научное направление работы, внедряя инновации в лечебных учреждениях Московской области, оказывая консультативную и методическую помощь, выезжая в различные районы Московской области.

Не менее значимой вехой трудового пути стало назначение В.Н. Прилепской в 1987 году руководителем поликлиники ВНИЦ ОЗМиР МЗ СССР (ныне — ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ). Вера Николаевна, используя свой большой опыт, практически сразу из некогда небольшой поликлиники создала научно-поликлинический отдел Центра, постепенно превратившийся в ведущее амбулаторно-поликлиническое учреждение России. Уникальность отделения состоит в удивительно гармоничном синтезе тщательно продуманной клинической деятельности, научной и педагогической: на базе отделения проходят обучение и подготовку врачи, ординаторы, аспиранты.

В 1989 году В.Н. Прилепская защитила докторскую диссертацию «Вторичная аменорея. Клиника, диагностика и лечение», которая была удостоена премии ВАК в номинации «Лучшая диссертация года». В 1994 году Вере Николаевне было присвоено звание профессора, а в 1999 году — заслуженного деятеля науки РФ. В 2006 году последовало назначение на значимый пост заместителя директора по научной работе Центра. Это огромный



Академик РАНН Владимир Иванович Кулаков





Геннадий Тихонович Сухих,

д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ:

«Вера Николаевна — очень яркий человек и профессионал. Мы впервые встретились в 1987 году, я уже работал в Центре, а Вера Николаевна пришла к нам из Областного НИИ акушерства и гинекологии. Она всегда была самым близким доверенным лицом Владимира Ивановича Кулакова, и здесь она сумела найти себя. Блестяще защитила яркую, фундаментальную докторскую диссертацию и за очень короткое время создала одно из лучших поликлинических отделений Центра, воспитала большую плеяду настоящих профессионалов, влюбленных в свое дело. Ее стиль как научного руководителя — колоссальная помощь в продумывании мельчайших деталей научной работы многих и многих диссертантов, наставничество, высоко ценимое всеми учениками.

Вера Николаевна чрезвычайно принципиальна во многих профессиональных и человеческих вопросах, что позволяет нам строить честные и искренние отношения. Мы много дискутируем, порой

ведем конструктивные споры, в которых рождается истина.

О человеке очень многое можно узнать не только в рабочей, но и в домашней атмосфере. В семье Веры Николаевны царят уважение, любовь, взаимопонимание. При всей колоссальной занятости Вера Николаевна находит время заниматься выращиванием роз в своем саду. Эти нежные, хрупкие, но такие очаровательные цветы, как и люди, чувствуют легкость руки и щедрость сердца.

Пожелаем ей от всего коллектива Центра крепкого здоровья, счастья, оставаться бодрой и активной, любви родных и близких, профессионального уважения коллег и учеников!»

труд и высокая ответственность, с которой Вера Николаевна справилась блестяще.

В 2014 году профессор Прилепская избрана академиком Российской академии естественных наук (РАЕН) и награждена медалью И.П. Павлова «За вклад в развитие медицины и здравоохранения».

Вера Николаевна трудится в Центре более 30 лет, а в течение 15 лет — вместе с руководителем Центра академиком Геннадием Тихоновичем Сухих в качестве его заместителя по научной работе. Она всегда подчеркивает талант создателя академика Сухих, ведь за период его руководства Центр вышел на новый высочайший уровень оказания помощи женщинам и детям и подготовки настоящих профессионалов. Здесь открыто множество инновационных институтов и отделов, лабораторий и отделений, оснащенных по последнему слову техники, функционируют клинко-диагностический центр и тренинговый центр по вспомогательным репродуктивным технологи-

ям — один из лучших в Европе. Кроме того, создан флагманский федеральный перинатальный центр, открытие которого состоялось при участии Президента Российской Федерации В.В. Путина.

Профессор В.Н. Прилепская по праву считается основателем отечественной научной школы по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Ее многочисленные ученики и последователи работают ведущими специалистами в департаментах здравоохранения, заведуют кафедрами акушерства и гинекологии, под ее руководством защищены 52 кандидатские и докторские диссертации. В числе основных направлений научно-практической деятельности Веры Николаевны самые острые проблемы отрасли, среди которых профилактика абортот и их осложнений, внедрение рациональной контрацепции, диагностика и лечение патологии шейки матки, вульвы и влагалища, профилактика рака



Василий Алексеевич Петрухин,

д. м. н., профессор, директор ГБУЗ МО МОНИИАГ:

«С Верой Николаевной мы знакомы очень давно. Она обладает весьма редкими для нашего времени, но бесценными качествами — абсолютной честностью и добропорядочностью. Это заслуживает огромного уважения. На протяжении всех этих лет общение всегда доставляло огромное удовольствие многим, с кем судьба ее сводила. Где бы она ни работала, какие бы должности ни занимала, всегда остается добрым, открытым и отзывчивым человеком, профессиональным врачом и ученым. Многие лета, Вера Николаевна!»

Елена Николаевна Байбарина,

д. м. н., главный научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ:

«Вере Николаевне привлекает интеллигентность, спокойный, ровный характер, готовность помочь. И это гармонично сочетается с энергичностью, активной научной работой, энциклопедическими знаниями. Мы работаем в смежных областях медицины, часто встречаемся на конференциях, ученых советах, за долгие годы совместной работы сформировались теплые дружеские отношения. Сердечно поздравляю Веру Николаевну с юбилеем! От всей души желаю здоровья и долгих лет активной творческой жизни!»



шейки матки, инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии.

Результаты научных исследований профессора Прилепской нашли отражение в более чем 1300 научных работах, она является автором и соавтором 43 монографий. Наибольшей популярностью среди врачей пользуются «Практическое руководство по гинекологической эндокринологии» (1996), «Руководство по планированию семьи» (1997), «Руководство по охране репродуктивного здоровья» (1997), «Кольпоскопия — руководство для врачей» (1997), «Гормональная контрацепция» (1998), «Внутриматочная контрацепция» (2000), «Практическая гинекология» (2002), «Эктопии и эрозии шейки матки, влагалища и вульвы» (2003), «Поликлиническая гинекология» (2004), «Руководство по контрацепции» (2006, 2011), «Клиническая гинекология» (2007), «Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии» (2009), «Гормональная контрацепция» (2010), «Контрацепция у женщин репродуктивного возраста» (2019), «Обратимая контрацепция длительного действия» (2023), «Руководство по профилактике рака шейки матки» (2010, 2012), «Диагностика, лечение и профилактика цервикальных ин-



Д.А. Медведев награждает В.Н. Прилепскую орденом «За заслуги перед Отечеством»

траэпителиальных неоплазий» (2020), «Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта в акушерско-гинекологической практике» (2021), «Диагностика, лечение и профилактика заболеваний вульвы и влагалища в акушерско-гинекологической практике» (2023), «Пособие для будущих родителей» (2023).

Помимо этого, Вера Николаевна является научным редактором более 20 медицинских книг иностранных ученых, под ее руководством адаптировано для отечественных специалистов издание «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ» (2012, 2023). По инициативе В.Н. Прилепской и В.И. Кулакова в 1993 году было создано Российское общество по контрацепции, президентом которого она является. Это очень трудное направление отрасли, но результаты просветительской работы общества содействовали и содействуют

снижению числа аборт в России, профилактике нежеланной беременности, распространению знаний о вреде абортов, внедрению рациональных методов контрацепции.

В 1997 году создана и работает под руководством Веры Николаевны Ассоциация по патологии шей-

Елена Николаевна Зарубина,

д. м. н., профессор, научный руководитель по акушерству и гинекологии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ:

«Для меня большая честь более 40 лет быть рядом с этим великим человеком! Вера Николаевна — это образец красоты, порядочности, доброты, высочайшего профессионализма, тонкой душевной конструкции и твердого, негибаемого характера. Эта женщина осветила мне путь к науке и практической деятельности. Мой ангел-хранитель! Хочется пожелать долгих творческих лет, здоровья и благополучия родным и близким!»





Виктор Евсеевич Радзинский,

д. м. н., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов:

«Последовательность, завещанная великим Павловым, — не черта характера, а образ жизни Веры Николаевны Прилепской. С юности романтической, «байдарочной» и до сегодняшнего дня все, что делает эта замечательная женщина, имеет под собой четкую основу, достигает результата. Таких людей в нашей жизни мало. И когда мы оцениваем человеческие качества, душевные, способность любить и дружить, мы иногда теряем то главное, что представляет собой человек. Важен не интеллект, а характер человека, поступки, восхищающие окружающих, а иногда вызывающие неприятие. Главное, что это поступки человека, преобразующего мир. Я хочу пожелать Вере Николаевне долгих лет преобразования окружающего мира во благо наших пациенток и всего нашего народа, которому она отдала всю свою творческую полноценную жизнь».

ки матки и кольпоскопии, имеющая большое практическое значение в повышении профессионального уровня специалистов, внедрении в практику современных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний шейки матки, цервикального рака.

Профессор В.Н. Прилепская является известным у нас в стране и за рубежом главным исследователем ряда международных и отечественных многоцентровых клинических исследований. Более 10 лет она была председателем комиссии Фармакологического комитета Министерства здравоохранения по препаратам, применяемым в акушерстве и гинекологии, имеет ряд сертификатов по GCP.

Кроме того, она член президиума Российского общества акушеров-гинекологов, заместитель председателя специализированного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, член президиума Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC), член Европейского общества по генитальным инфекциям и неоплазиям (Eurogin), член Европейской федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки, член Европейской ассоциации гинекологов-эндокринологов.

Такой большой трудовой путь, беззаветное служение профессии отмечены высокими наградами.

За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд В.Н. Прилепская награждена медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени, орденом Почета, Почетной грамотой Президента РФ, а также медалями «Ветеран труда», «За достигнутые успехи в развитии народного хозяйства СССР», «В память 850-летия Москвы», почетными грамотами Министерства здравоохранения Российской Федерации. За цикл исследований по разработке инновационных технологий для комплексной оценки состояния репродуктивного тракта женщин молекулярно-генетическими методами в числе других авторов Вера Николаевна удостоена премии Галена. В 2016 году за выдающиеся заслуги в области развития проблемы репродуктивного здоровья и контрацепции на международном и отечественном уровне награждена медалью Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью. 21 ноября 2019 года Вера Николаевна Прилепская была награждена высокой государственной наградой за выдающиеся достижения в области медицины — орденом Почета.

Безусловно, самая высокая оценка труда любого врача — отзывы благодарных пациентов. А их у Веры Николаевны не счесть. Опытный акушер-гинеколог, человек с большим сердцем, внимательный клиницист — так о своем докторе говорят пациентки.



Нисо Мирзоевна Назарова,

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 Российской Федерации:

«Вера Николаевна — замечательный руководитель с добрым сердцем. Ее профессионализм и опыт заслуживают признания и уважения. Постоянное стремление к лучшим достижениям является ее девизом и вдохновляет ее учеников к росту и успехам в карьере. Поздравляем с юбилеем!»

Мария Александровна Булгакова,

руководитель службы продаж АО «Байер»:

«Сколько слов благодарности и признательности хочется сказать Вере Николаевне в честь юбилея! Мы восхищаемся тем, как профессор Прилепская связала свою жизнь с ежедневной заботой о женщине, ее здоровье и будущем детей. Это больше чем профессия, в жизни Веры Николаевны это стало призванием — сохранять здоровье будущих поколений нашей страны. И мы помним о ее миссии педагога, ученого и воспитателя большого количества врачей, которые опираются на опыт Веры Николаевны, ее наставления, мудрость и научные труды в своей ежедневной работе. От всего сердца хочется поблагодарить Веру Николаевну за возможность сотрудничества, пожелать крепкого здоровья и процветания во всех сферах!»



В течение многих лет Вера Николаевна ведет лечебную и консультативную работу в профильных учреждениях Москвы и регионов России. А многочисленные ученики и коллеги отмечают потрясающую работоспособность и неутомимую жажду поиска новаторских решений самых сложных клинических задач.

Профессор Прилепская руководит научными исследованиями по совершенствованию амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии и координирует их, являлась председателем проблемной комиссии РАН по данному направлению. При ее непосредственном участии было разработано первое в России национальное руководство «Профилактика рака шейки матки» (под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской; 2007, 2011), в котором отражены новейшие мировые достижения и перспективы развития этой важной социальной проблемы. Разработаны новые технологии диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, изучены и внедрены в клиническую практику различные новейшие методы рациональной контрацепции, разработана тактика их дифференцированного применения, детально изучены лечебные аспекты современных контрацеп-

тивных средств. Результатом столь мощной аналитической и практической работы стало издание национального «Руководства по контрацепции», уже неоднократно актуализированное и переизданное, но всегда полезное подспорье для врачей.

Вера Николаевна в течение многих лет является главным редактором журнала «Гинекология», членом редакционной коллегии журналов «Медицинский оппонент», «Акушерство и гинекология» и др. Профессор В.Н. Прилепская известна далеко за пределами нашей страны. Она организатор, участник и приглашенный лектор многих международных форумов, конгрессов, семинаров, где достойно представляет Россию в качестве докладчика, руководителя симпозиумов и члена экспертных советов. В отечественную научно-просветительскую работу ее вклад тоже огромен. В течение многих лет она являлась одним из ведущих организаторов и руководителей форума «Мать и Дитя», более 30 лет — организатор и руководитель ежегодных конгрессов «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии». Эти мероприятия традиционно пользуются большой популярностью у врачей и служат площадками для обмена передовым опытом.

Софья Владимировна Камзолова,

д.м.н., главный редактор издательства «Оппонент»:

«Вера Николаевна Прилепская — это необыкновенный человек, в котором сочетаются умение действовать профессионально, правильно и четко в любых ситуациях и необыкновенная нежность, чуткость к чужим бедам, болезням и проблемам, готовность помочь в любой ситуации. Она не знает усталости в помощи пациентам и в профессиональной научной деятельности, стимулируя других к победам и достижениям. Юбилей — это просто очередной повод сказать, какая она замечательная, и пожелать здоровья, долгих лет жизни, радости в каждом дне, пусть всегда в жизни присутствуют вера, любовь и надежда!»



Редакция журнала «Медицинский оппонент» поздравляет Елену Николаевну Байбарину с юбилеем

14 сентября 2023 года юбилейную дату отпраздновала доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Елена Николаевна Байбарина.

Елена Николаевна родилась в Москве, в 1977 году окончила Второй Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова. В НИИ педиатрии АМН СССР (ныне ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения России), окончила аспирантуру и в 1982 году защитила кандидатскую диссертацию, посвященную вопросам парентерального питания новорожденных, где были разработаны научные основы, практические протоколы и алгоритмы методики. Ее кандидатская диссертация стала первой работой в СССР по этой проблематике.

После защиты диссертации трудовой путь Елены Николаевны продолжился в стенах Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Министерства здравоохранения России, где она работала в самых разных должностях — от младшего научного сотрудника до заместителя директора по научной работе, — но всегда с неизменной любовью к профессии и стремлением к совершенству.

В 1999 году Елена Николаевна защитила докторскую диссертацию на тему «Нарушения функции почек при критических состояниях у новорожденных детей». В 2006 году ей присвоено ученое звание профессора.

В качестве основного направления научной и практической работы Елены Николаевны в течение многих лет было совершенствование методов реанимационно-интенсивной помощи новорожденным и недоношенным детям. Результатом такого вдумчивого научного подхода к клинической задаче в мельчайших ее деталях стало совершенствование терапии пневмонии, сепсиса, почечной недостаточности, респираторной терапии, коррекции гемодинамических нарушений новорожденных, разработка многих научных и практических аспектов выхаживания недоношенных детей. И в этом большой личный вклад Елены Николаевны, ее многочисленных учеников и последователей. Благодаря усилиям профессора Е.Н. Байбариной привлечено внимание к проблемам детей с экстремально низкой массой тела, разработаны технологии выхаживания, интенсивной терапии и профилактики инвалидности этой сложной категории пациентов.

Научные интересы Елены Николаевны распространяются и на сферу общественного здоровья и организации здравоохранения. Она автор первой в России монографии по перинатальному аудиту, вместе со своими учениками активно разрабатывает вопросы оценки и повышения качества медицинской помощи в перинатологии, организации помощи матери и ребенку, внедрения системы регионализации и перинатальных центров.

Профессор Е.Н. Байбарина имеет восемь авторских свидетельств и патентов на изобретения, является редактором и одним из авторов «Национального руководства по неонатологии», «Руководства по орга-



низации и деятельности перинатального центра», «Федерального руководства по использованию лекарственных средств», ею написано и опубликовано более 300 научных трудов.

Мудрый наставник, терпеливый педагог Е.Н. Байбарина вырастила целую плеяду талантливых учеников и достойных последователей, продолжающих внедрять инновации в неонатологии и педиатрии в российских клиниках.

Занимая должность главного специалиста-неонатолога, будучи членом Координационного совета Минздрава России по повышению эффективности оказания акушерско-гинекологической помощи и медицинской помощи детям первого года жизни, Елена

Николаевна побывала в профильных учреждениях по всей стране. В течение нескольких лет Елена Николаевна возглавляла Совет по этике при Министерстве здравоохранения России.

В 2001 году профессор Байбарина была избрана консультантом Европейского бюро ВОЗ по вопросам репродуктивного здоровья человека. Кроме того, она является членом редакционных коллегий журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Вопросы практической педиатрии» и «Акушерство и гинекология». Елена Николаевна была одним из основных организаторов ежегодных всероссийских конгрессов «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», неоднократно участвовала в качестве спикера в конгрессах Европейского и Всемирного общества перинатологов, достойно представляя нашу страну на международном уровне.

В 2005 году за создание нового медицинского направления — неонатологии — профессор Байбарина была награждена премией «Призвание», а в 2011 году — премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники за научное обоснование, разработку и внедрение системы мероприятий по снижению младенческой смертности в Российской Федерации. Во многом благодаря эффективной работе этой системы, а также консолидации усилий всего профессионального сообщества в 2023 году в России зафиксирован исторический минимум младенческой смертности — 4,1 промилле (0,41%).

С 2012 по 2022 год Елена Николаевна Байбарина возглавляла Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения России. За этот период были разработаны многие новые прогрессивные программы по совершенствованию качества помощи матерям и детям Российской Федерации.

Коллеги, ученики и многочисленные пациенты отмечают не только высочайшую работоспособность, врачебный и организаторский талант Елены Николаевны, но и ее человеческие качества — умение сопереживать и поддерживать, искренность и доброту.

С юбилеем, уважаемая Елена Николаевна! Крепкого здоровья, благополучия и новых профессиональных успехов!

УДК 615.256.5

Гормональная контрацепция и репродуктивное здоровье: новые возможности и перспективы

В.Н. Прилепская, д. м. н., профессор

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

РЕЗЮМЕ. Доступ к безопасным и эффективным методам контрацепции и контроль над ними позволяют предотвращать нежеланную беременность. Современная гормональная контрацепция в немалой степени поддерживает и определяет новое качество жизни современной женщины. Рациональное применение средств этой группы не только позволяет снизить число аборт и их осложнений, но и сохранить репродуктивное здоровье, молодость, красоту и даже увеличить продолжительность жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция и репродуктивное здоровье: новые возможности и перспективы. Медицинский оппонент. 2023; 4 (24): 13–19.

[Prilepskaya V.N. Hormonal contraception and reproductive health: new opportunities and prospects. Meditsinskiy opponnet = Medical Opponent. 2023; 4 (24): 13–19. (In Russ.)].

UDC 615.256.5

Hormonal Contraception and Reproductive Health: New Opportunities and Prospects

V.N. Prilepskaya

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

SUMMARY. Access to and control over safe and effective contraceptive methods can prevent unwanted pregnancies. Modern hormonal contraception largely supports and defines a new quality of life for a modern woman. The rational use of funds from this group not only reduces the number of abortions and their complications, but also preserves reproductive health, youth, beauty and even increases life expectancy.

KEYWORDS: COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES, UNDESIRABLE PREGNANCY, QUALITY OF LIFE

В 2019 году на международном саммите ООН был дан старт десятилетию действий во имя устойчивого развития [1]. Экспертами было сформулировано 17 приоритетных задач, среди которых хорошее здоровье и благополучие. Очевидно, что в решении этой задачи невозможно обойти вниманием одну из ключевых позиций — снижение материнской и детской смертности и сохранение репродуктивного здоровья. В последнее время все больше внимания уделяется предиктивной медицине, в связи с чем актуальным видится снижение числа аборт и их осложнений, что невозможно без применения эффективной и рациональной контрацепции [2].

Создание первой противозачаточной таблетки в 1960 году, главным контрацептивным эффектом которой является подавление овуляции, многие ученые считают «всемирным чудом», так как она синтезирована задолго до того, как был изучен сложный механизм регуляции овуляции и менструального цикла. Однако с тех пор и сам метод, и средства постоянно совершенствовались.

В 2007 году был учрежден Всемирный день контрацепции, отмечаемый ежегодно 26 сентября. Это событие подчеркивает глобальную значимость проблемы сохранения репродуктивного здоровья семьи.

Несмотря на большую планомерную и системную работу медицинского сообщества во всем мире, проблема аборт до сих пор не утрачивает своей актуальности. Россия, увы, не исключение. Так, по

данным Росстата, в нашей стране в 2021 году было выполнено 546 тыс. аборт. Тенденция к снижению, безусловно, есть, но до сих пор цифры остаются тревожащими. Тем более что наибольший показатель прерывания нежеланной гестации наблюдается у молодых женщин в возрасте 20–29 лет [3]. Достаточно продолжительный период времени Россия демонстрировала негативный тренд на высокое число аборт. В 1960–70-х годах количество выполненных аборт в 2 раза превышало число родов. И даже на фоне начавшегося внедрения самых эффективных гормональных методов контрацепции в России (2004–2014) было произведено более 7 млн вмешательств по прерыванию беременности, что составило 5% от средней численности населения страны. Тем не менее ситуацию удалось стабилизировать, а с 2015 года мы наблюдаем постепенное снижение этого репродуктивно значимого показателя (рис 1.)

Не вызывает сомнения, что создание и внедрение контрацепции, особенно гормональной, так же, как и ее эволюция, оказывают огромное влияние на все сферы здравоохранения и общества в целом (рис. 2).

С момента создания первых препаратов гормональная контрацепция развивалась в направлении увеличения эффективности и безопасности, что лежит в основе приемлемости метода. В числе значимых преимуществ гормональных методов контрацепции следует отметить их высокую контрацептивную надежность. К началу 1980-х годов гормональная контрацепция становится самым распространенным

Рисунок 1. Данные о снижении числа аборт в России

Figure 1. Data on the decline in the number of abortions in Russia

В России на протяжении многих лет регистрировался **крайне высокий уровень** абортов (более 3 миллионов).

В 2015 г. впервые в РФ зарегистрирован **средний** уровень абортов (750 тыс.).

В 2016 г. – 698 685 абортов;

В 2017 г. – 629 281 абортов;

В 2018 г. – 567 183 абортов;

В 2019 г. – 552 403 абортов;

В 2020 г. – 549 917 абортов;

В 2021 г. – 546 567 абортов.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ГОСУДАРСТВЕННОЙ СТАТИСТИКИ (Росстат) ЗДРАВООХРАНЕНИЕ В РОССИИ 2015-2021гг

1

методом предохранения от нежелательной беременности в большинстве цивилизованных стран мира, заменив традиционные методы. В настоящее время в нашей стране контрацепцию используют 85% населения репродуктивного возраста, хотя распределение между предпочтениями пользователей весьма неоднородно. Так, на долю презервативов приходится 45%, наиболее эффективные гормональные методы предпочитают 30%, внутриматочные системы 3%, а вот весьма ненадежный метод прерванного полового акта используют 23% [4].

В числе причин для сомнений в начале приема гормональных методов контрацепции до сих пор, к сожалению, можно слышать достаточно распространенный миф о том, что применение метода сопряжено с угрозой для реализации репродуктивных планов в дальнейшем. Однако ведущие мировые и отечественные эксперты уже давно нашли аргументированное подтверждение тому, что гормональная контрацепция не влияет на фертильность независимо от длительности применения, при этом нередко желанная беременность наступает в первом цикле после отмены препарата (рис. 3) [5].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и других профессиональных сообществ

подтверждают, что на сегодняшний день в мире цели применения гормональной контрацепции выходят далеко за рамки исключительно профилактики нежелательной беременности.

Для женщин, нуждающихся в контрацепции, дополнительные возможности этой группы средств довольно широки: с помощью них можно влиять на обильное маточное кровотечение (ОМК) и гиперпластические процессы эндометрия, акне, предменструальный синдром (ПМС), дисменорею и другие процессы (рис. 4) [6].

Изменение состава препарата в первую очередь, идет по пути разработки новых компонентов КОК, в том числе идентичных натуральным гормонам и максимально приближенных к эндогенным. В частности, 17-β-эстрадиол идентичен эндогенному прототипу, который вырабатывается в яичниках. Он оказывает меньшее влияние на систему гемостаза, функцию печени, синтез глобулина, связывающего половые стероиды, ренин-ангиотензин-альдостероновую и сердечно-сосудистую системы (рис. 5).

Ввиду того, что до сих пор наше общество не преодолело гормонофобию, практикующему врачу приходится выстраивать диалог с пациенткой на этапе подбора контрацепции [7]. База аргументов за должна

200 крупнейших историков мира считают, что ни теория относительности Эйнштейна, ни ядерная бомба, ни даже компьютеры и интернет не произвели такого мощного влияния на общество XX века, как контрацептивная таблетка, позволяющая признать абсолютно надежной защиту от нежеланной беременности, которая, как правило, заканчивается абортами, приводящими к тяжелейшим последствиям для женского организма.



Br Med J 1962;2:75-79 (14 July), doi:10.1136/bmj.2.5297.75

"ANOVLAR" AS AN ORAL CONTRACEPTIVE

ELEANOR MEANS, M.B., C.B.E.
Medical Secretary, Council for the Investigation of Fertility Control; Medical Secretary, Family Planning Association

BY ELLEN C. C. GRANT, M.B., C.B.E.
Medical Officer, Headquarters Oral Contraceptive Trial; Council for the Investigation of Fertility Control

The two most promising and most extensively tested progestational compounds, to be used as oral contraceptives, are norgestrel and norgestrel.

The volunteers had to satisfy the following criteria: to be under 40 years at the time of beginning the trial, to have regular menstruation, to have at least one child.

Рисунок 2. Польза контрацепции для женского здоровья

Figure 2. Benefits of contraception for women's health

Рисунок 3. Контрацепция как путь к материнству

Figure 3. Contraception as a path to motherhood

Доказано, что у женщин значительно снижается риск бесплодия после правильного и регулярного приема КОК

Health Care Market Research Pan – European Study, 2009
«Практическое руководство: Репродуктивная медицина и планирование семьи Э. МакВэй, Дж. Джиллбоуд, Р. Хамбэг Под редакцией Сухих Г.Т., В.Н. Пилипский» Москва – 2016 г.

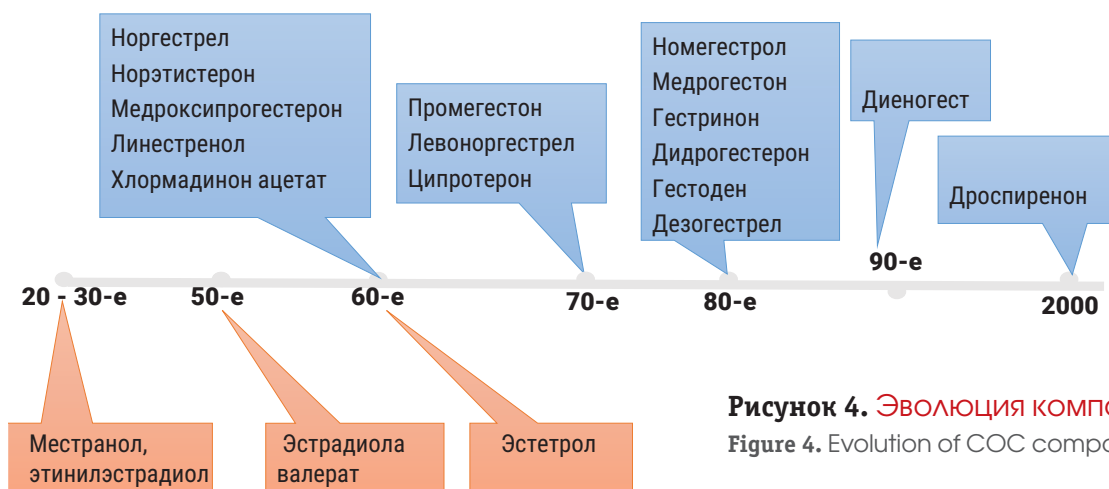


Рисунок 4. Эволюция компонентов КОК

Figure 4. Evolution of COC components

быть подкреплена фактами в рамках доказательной медицины и подчеркивать не только эффективность, надежность и безопасность методов, но и дополнительную пользу для здоровья, хорошую переносимость и влияние на качество жизни.

Одна из важных клинических проблем сегодня — высокая распространенность фолат-дефицитных состояний. В первую очередь это критически значимо для пациенток репродуктивного возраста. По данным литературы, более 80 врожденных пороков развития, в том числе дефекты нервной трубки, ассоциированы с низким уровнем фолиевой кислоты в организме. К сожалению, проблема недостатка

этого значимого нутриента не решается лишь с помощью коррекции диеты [8]. В связи с этим международные регуляторы, в частности FDA, рекомендуют использование контрацептивов с фолатами, что позволяет обеспечить оптимальную компенсацию дефицита фолиевой кислоты к моменту зачатия и на ранних сроках развития плода.

В 2023 году в Национальные критерии приемлемости методов контрацепции внесена рекомендация всем женщинам репродуктивного возраста, не выполнившим свои репродуктивные планы, в качестве метода контрацепции выбирать КОК с фолатами в составе (рис. 6) [5].

Рисунок 5. КОК с фолатами

Figure 5. Folate COCs

Женщинам, имеющим репродуктивные планы в будущем, следует с целью профилактики возникновения патологии плода и сохранения здоровья женщин рекомендовать отдавать предпочтение КОК с фолатами в составе

НАЦИОНАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ МЕТОДОВ КОНТРАЦЕПЦИИ Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5 издание, 2015» Москва 2023, доступно по ссылке представляем

Эстрогенные эффекты и метаболизм Э2В и 17β-эстрадиола являются в качественном и количественном отношении сходными. КОК с эстрогеном, идентичным натуральному 17-β эстрадиолу обладает благоприятным влиянием на параметры метаболизма, гемостаза (риск ВТЭ на 60% ниже других КОК), состояние слизистой влагалища и сексуальную функцию, переносимость, что было изучено во многих исследованиях.

В Национальных критериях есть указание на то, что при наличии у пациентки обильных менструальных кровотечений ей может быть рекомендован препарат Клайра®

Рисунок 6.
Национальные критерии приемлемости методов контрацепции
Figure 6. National eligibility criteria for contraceptive methods

Рисунок 7.
Клайра®: благоприятный профиль безопасности в отношении параметров метаболизма
Figure 7. Qlaira®: favorable safety profile in relation to metabolic parameters

Благодаря высвобождению естественного эстрадиола Клайра® оказывает меньшее влияние на печень по сравнению с КОК, содержащими ЭЭ/ЛНГ^{1,2}

Меньшее влияние на:

- ✓ повышение ГСПГ¹
- ✓ гемостатических параметров³ (D-димер, фрагменты протромбина 1 + 2)
- ✓ уровня инсулина в плазме¹ (AUC инсулина 0–120 мин после глюкозо-толерантного теста)
- ✓ значимое увеличение холестерина ЛПВП¹
- ✓ значимое снижение холестерина ЛПНП¹

...по сравнению с ЛНГ, содержащими КОК

AUC, площадь под кривой; КОК, комбинированный оральный контрацептив; ЭЭ, этинилэстрадиол; ЛПВП, липопротеин высокой плотности; ЛПНП, липопротеин низкой плотности; ЛНГ, левоноргестрел; ДКП, данные, полученные в клинической практике; ГСПГ, глобулин, связывающий половые гормоны.
1. Junge et al. Clin Drug Investig 2011;31:573–84. 2. Sitruk-Ware R et al. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013;27:13–24. 3. Klipping C et al. Drugs R D 2011;11:159–70.

Рисунок 8. Инновационная ЛНГ-ВМС Кайлина® ЛНГ
Figure 8. Innovative LRIS Kyleena®

Эффективность > 99% в течение 5 лет

Имеет благоприятный профиль безопасности

Кайлина® ЛНГ имеет маленький размер и предустановлена в проводник с узкой гибкой трубкой для последующей установки. Вертикальный стержень трубки содержит серебряное кольцо для облегчения обнаружения при проведении УЗИ.

Т-образный корпус окрашен сульфатом бария, который делает его видимым при рентгенологическом исследовании.

Индекс Перля 0,29

Gemzell-Danielsson K et al. PLoS One 2015;10(9):e0135309. Cristobal I et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;190:58–64;

Комбинированные гормональные контрацептивы являются одним из наиболее эффективных методов предотвращения нежелательной беременности. Они обеспечивают высокую контрацептивную надежность, хорошую переносимость, доступность и простоту применения, обратимость эффектов, благоприятный профиль безопасности применения, оказывают лечебное и профилак-

тическое действие при различных состояниях. Одним из примеров такого надежного и хорошо изученного препарата можно назвать контрацептив Клайра® (рис. 7) [9–11].

Еще один способ надежной и, что важно, пролонгированной контрацепции — применение гормонсодержащих внутриматочных средств (рис. 8). После установки левоноргестрел-содержащей внутрима-

Рисунок 9. Влияние контрацепции на продолжительность жизни**Figure 9.** Impact of contraception on life expectancy

Результаты многоцентрового исследования, проводившегося в Великобритании в течение 39 лет с участием 46 112 женщин (378 006 – никогда не принимали КОК, 819 175 – пользователи КОК) :

«По сравнению с женщинами, никогда не применявшими пероральную контрацепцию, женщины, принимающие КОК, имеют достоверно меньший риск смерти от всех причин (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,93)»

В группе женщин, принимавших КОК, риск преждевременной смерти по сравнению с контрольной группой на 12% меньше

Hannafor P.C., Iversen L., Macfarlane T.V. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study // BMJ. 2010. Vol. 340. P. 927.

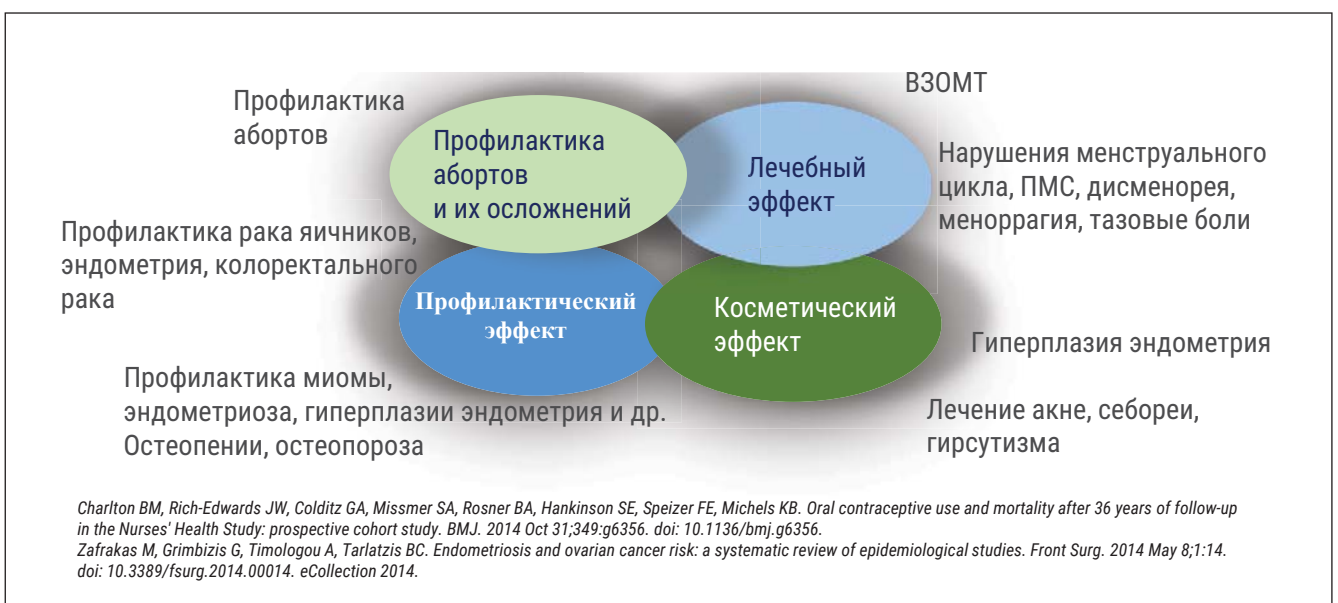
точной системы (ЛНГ-ВМС) прогестаген (левоноргестрел, входит в состав средства Кайлина® ЛНГ) непрерывно высвобождается из гормонального резервуара посредством диффузии через проницаемую мембрану в полость матки [12, 13]. Контрацептивная надежность этого метода сохраняется в течение пятилетнего периода использования системы. При этом в течение ближайшего после ее удаления времени долгожданная беременность наступает более чем у 71% женщин (**рис. 9**) [5].

Без преувеличения, эпохальная публикация 2010 года в одном из самых авторитетных медицинских журналов мира British Medical Journal суммировала 39-летний опыт сравнительного наблюдения за большой выборкой британских женщин, применявших либо никогда не применявших гормональную контрацепцию. Вопреки многочисленным заявлениям песси-

мистов о том, что за гормональную блокаду овуляции и профилактику нежеланной гестации придется расплачиваться продолжительностью жизни, авторы работы представили веские и аргументированные доказательства обратного.

Период 1960–80-х годов можно было назвать эпохой старта гормональной контрацепции в повседневной практике. Сегодня это уже эра инноваций, позволяющая решать чрезвычайно широкий спектр клинических задач, выходящих далеко за рамки профилактики нежелательной беременности.

Современная гормональная контрацепция в небольшой степени поддерживает и определяет новое качество жизни современной женщины. Рациональное применение средств этой группы не только позволяет снизить число аборт и их осложнений, но и сохранить репродуктивное здоровье женщины (**рис. 10**).

Рисунок 10. Контрацепция и репродуктивное здоровье**Figure 10.** Contraception and reproductive health

Литература/References

1. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/ru/about/development-agenda/>
2. МакВэй Э., Джиллбууд Д., Хамбэг Р. Репродуктивная медицина и планирование семьи: Практическое руководство. Под ред. проф. В.Н. Прилепской, акад. РАН Г.Т. Сухих; пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2016: 368. [McVeigh E., Gillboud J., Humbaг R., Prilepskaya V.N. (Ed), Sukhoi G.T. (Ed). Reproductive medicine and family planning: A practical guide. Trans. from English. Moscow: MEDpress-inform, 2016: 368. (In Russ.)].
3. 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. [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. (In Russ.)].
4. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность (популяционное исследование) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». М., 2019. [Dikke G.B., Yerofeeva L.V. Contraception in Modern Russia: application and awareness (population study) of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia», M., 2019. (In Russ.)].
5. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015» [Электронный ресурс]. М., 2023, доступно по ссылке представляем Национальные критерии приемлемости контрацепции 2023 (roag-portal.ru) [National medical criteria for the acceptability of contraceptive methods. Adapted document «Medical criteria for the acceptability of the use of contraceptive methods WHO, 5th edition, 2015», Moscow, 2023, available at the link introducing National Criteria for the acceptability of contraception 2023 (roag-portal.ru) (In Russ.)].
6. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Гормональная контрацепция с применением комбинированного перорального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат / диеногест. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 46–52. [Prilepskaya V.N., Dovlethanova E.R. Hormonal contraception using a combined oral contraceptive containing estradiol valerate / dienogest. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 2 (18): 46–52. (in Russ.)].
7. Назарова Н.М., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. Практические аспекты консультирования и выбор метода контрацепции. Медицинский оппонент. 2020; 3 (11): 42–45. [Nazarova N.M., Dovlethanova E.R., Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. Practical aspects of counseling and choice of a contraceptive method. Meditsinskiy opponent=Medical opponent. 2020; 3 (11): 42–45. (In Russ.)].
8. Бостанджан Л.Л., Прилепская В.Н. Нужны ли перерывы в приеме комбинированных гормональных контрацептивов? Медицинский оппонент. 2019; 3 (7): 70–76. [Bostandjan L.L., Prilepskaya V.N. Is it necessary to have treatment-free intervals from taking combined hormonal contraceptives? Meditsinskiy opponent = Medical opponent. 2019; 3 (7): 70–76. (In Russ.)].
9. Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Современная контрацепция: от профилактики к эффективному лечению. Медицинский оппонент. 2018; 2 (2): 62–68. [Prilepskaya V.N., Nazarenko E.G. Modern contraception: from prevention to effective treatment. Meditsinskiy opponent = Medical opponent. 2018; 2 (2): 62–68. (In Russ.)].
10. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. и соавт. Рациональный подход к выбору внутриматочной контрацепции [Электронный ресурс]. Здоровье и образование в XXI веке. 2022; 9. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnyy-podhodk-vyboru-vnutrimatochnoy-kontratseptsii> (дата обращения: 12.12.2023). [Kalinkina O.B., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. et al. Rational approach to the choice of intrauterine contraception [Electronic resource]. Health and education in the XXI century. 2022; 9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnyy-podhodk-vyboru-vnutrimatochnoy-kontratseptsii> (accessed 12 December 2023). (In Russ.)].
11. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Иванова Е.В. и соавт. Эволюция гормональной контрацепции [Электронный ресурс]. МС. 2011; 7–8. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-gormonalnoykontratseptsii> (дата обращения: 11.12.2023). [Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Ivanova E.V. et al. Evolution of hormonal contraception [Electronic resource]. MS. 2011; 7–8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiyagormonalnoy-kontratseptsii> (date of application: accessed 11 December 2023). (In Russ.)].
12. Gemzell-Danielsson K., Apter D., Dermout S. et al. Evaluation of a new, lowdose levonorgestrel intrauterine contraceptive system over 5 years of use. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 210: 22–28. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.022
13. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и соавт. Контрацепция у женщин репродуктивного возраста. Учебное пособие. М.: Бином, 2019: 116 [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A. et al. Contraception in Women of Reproductive Age. Textbook. Moscow: Binom, 2019: 116 (In Russ.)]. et al.

Вклад автора. В.Н. Прилепская: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Author contribution. V.N. Prilepskaya: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
 При поддержке компании Байер.
 With the support of the Bayer company
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 30.11.2023.
Принята к публикации: 15.12.2023.
Article received: 30.11.2023.
Accepted for publication: 15.12.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Прилепская Вера Николаевна, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4. Телефон: +7 (495) 433–27–72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHOR INFORMATION

Prilepskaya Vera Nikolaevna, Honored Doctor of the Russian Federation, MD, PhD, Head of the Scientific-Polyclinic Department.
 FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 433–27–72.
 E-mail: info@oparina4.ru.

27–29 МАРТА 2024 ГОДА

XXX

ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ



Председатели Конгресса:



Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, профессор, д.м.н.,
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, заведующий кафедрой
акушерства, гинекологии, перинатологии и
репродуктологии ФППОВ Первого Московского
Государственного Медицинского Университета
им. И.М. Сеченова.

Г.Т. Сухих



Заслуженный деятель науки РФ,
профессор, д.м.н.,
Руководитель научно-поликлинического
отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им.
В.И. Кулакова» Минздрава России,
президент Международной общественной
организации «Ассоциация по патологии
шейки матки и кольпоскопии»,
«Российского общества по контрацепции».

В.Н. Прилепская



Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»



Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России (ул. Академика Опарина, д.4)



Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте
www.medievent.ru

По вопросам спонсорского участия

Ранская Светлана

e-mail: svetlana@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

Скибин Николай

e-mail: reg@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Аккредитация СМИ

Пронина Ирина

e-mail: pr@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59



Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ Ивент»
Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: mail@medievent.ru

УДК 618. 146

Клинические и морфологические аспекты в диагностике степени тяжести поражений шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией (Обзор литературы)

Д.Д. Мухамбеталиева, Н.М. Назарова, д.м.н., А.В. Асатунова, д.м.н., А.Н. Мгерян, к.м.н., М.А. Кепша, Н.Л. Стародубцева, к.б.н., В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор

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

РЕЗЮМЕ. В статье проведен обзор отечественных и зарубежных источников, посвященных диагностической ценности иммуноцитохимического исследования в диагностике интраэпителиальных неоплазий шейки матки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РАК ШЕЙКИ МАТКИ, ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ, ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Мухамбеталиева Д.Д., Назарова Н.М., Асатунова А.В. и соавт. Клинические и морфологические аспекты в диагностике степени тяжести поражений шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией (Обзор литературы). Медицинский оппонент. 2023; 4 (24): 20–24. [Mukhambetalieva D.D., Nazarova N.M., Asaturova A.V. et al. Clinical and morphological aspects in the diagnosis of the severity of cervical lesions associated with HPV infection (Literature review). Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 4 (24): 20–24. (In Russ.)].

UDC 618. 146

Clinical and Morphological Aspects in the Diagnosis of the Severity of Cervical Lesions Associated with HPV Infection (Literature review)

D.D. Mukhambetalieva, N.M. Nazarova, A.V. Asaturova, A.N. Mgeryan, M.A. Kepsha, N.L. Starodubceva, V.N. Prilepskaya

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

SUMMARY. The article reviews domestic and foreign sources devoted to the diagnostic value of immunocytochemical research in the diagnosis of intraepithelial neoplasia of the cervix.

KEYWORDS: CERVICAL CANCER, CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA, HUMAN PAPILLOMAVIRUS, IMMUNOCYTOCHEMICAL EXAMINATION

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является проблемой общественного здравоохранения и находится на четвертом месте по распространенности среди онкологических заболеваний у женщин в мире, становясь ведущей причиной смертности от гинекологических онкологических новообразований в развивающихся странах. Так, в 2020 году было зарегистрировано 604 тыс. новых случаев РШМ в мире, при этом количество смертей от данного заболевания за аналогичный период составило 341 831 случай [1, 2]. С 2009 по 2019 год прирост заболеваемости РШМ в России составлял 22,26%, среднегодовой темп прироста — 1,98%. Анализ показателей диагностики злокачественных заболеваний шейки матки в 2021 году свидетельствует о том, что РШМ выявлен на I стадии в 37,4% случаев, на II — в 27,2%, на III — в 24,3%, на IV — в 9,9% [3].

Основной этиологический фактор развития РШМ — вирус папилломы человека высоко онкогенного риска (ВПЧ ВР). ВПЧ ВР преимущественно инфицирует базальный слой эпителия шейки матки. Основными онкобелками вируса, участвующими в процессе канцерогенеза, являются Е1, Е2, Е4, Е5, Е6, Е7. Иницирующим фактором выступают мутации на различных участках гена Е1, в резуль-

тате чего происходит интеграция вирусного генома в хромосому инфицированной клетки хозяина. В ходе интеграции инактивируется ген Е2 и увеличивается экспрессия генов Е6/Е7, которые в свою очередь запускают процесс опухолевой трансформации клеток. Трансформирующий потенциал белков Е6/Е7 связан путем белок-белкового взаимодействия: Е6, взаимодействуя с белком р53, вызывает деградацию белка, данный комплекс приводит к эффекту неконтролируемой клеточной пролиферации и ингибированию апоптоза. Необходимо отметить, что такая способность приводит к деградации белка р53 свойственна только для типов ВПЧ ВР. Взаимодействие Е7 ВПЧ с белком Rb (белок ретинобластомы) приводит к высвобождению из комплекса рRb–Е2F транскрипционного фактора Е2F, регулирующего клеточную пролиферацию. Таким образом, повышенная экспрессия онкобелков Е6/Е7 приводит к патологической клеточной пролиферации и ингибированию апоптоза, происходят генетические мутации, приводящие к опухолевой трансформации клеток.

Повышение экспрессии р16 обусловлено инаktivацией белка Rb и свидетельствует о высокой степени активности неопластического процесса, ассоциированного с ВПЧ ВР. Экспрессия генов клетки хозяина под действием онкобелков ВПЧ изменя-

ется, включая маркеры пролиферации и контроль клеточного цикла (Ki-67 и p16). Выявление атипичных клеток плоского эпителия шейки матки, одновременно экспрессирующих p16 и Ki-67, указывает на индуцированную дисрегуляцию клеточного цикла и характеризует наличие поражения эпителия высокой степени тяжести.

Результаты и обсуждение

В последние годы научные исследования направлены на изучение достоверности «двойного» метода окрашивания p16/Ki67 в диагностике степени тяжести цервикальной интраэпителиальной неоплазии при получении аномальных результатов цитологии. Использование в клинической практике иммуноцитохимии (ИЦХ) p16/Ki-67 в дополнение к стандартным морфологическим методам исследования позволяет выявлять пациенток с высоким риском развития тяжелых поражений шейки матки. Так, показатели указанных маркеров составили: при CIN I: Ki-67 — 15–25%, p16 — 10–15%; CIN II: Ki-67 — 70–80%, p16 — 65–70%; CIN III: Ki-67 — 85–90%, p16 — 90–95% [4]. В проведенном исследовании Н. R. Wang и соавт. также изучена эффективность «двойного» метода в дифференциальной диагностике степени тяжести CIN и в скрининге РШМ. Чувствительность метода для выявления CIN II+ и CIN III+ составила 89,3 и 94,1%, специфичность 69,3 и 66,8% соответственно [5]. Результаты метаанализа 38 исследований показали, что ИЦХ p16/Ki-67 и окрашивание p16 более специфичны для CIN II+ и CIN III+ по сравнению с тестированием на ВПЧ, однако «двойное» окрашивание p16 обладает более низкой чувствительностью по сравнению с ВПЧ-тестом [6]. Согласно исследованиям Р. Ziemke и Н. Griesser оценка прогностической ценности биомаркеров p16/Ki-67 является актуальной для дифференциальной диагностики степени тяжести диспластических изменений и определения тактики ведения больных — снижения частоты неоправданных кольпоскопических исследований [7]. Авторы указывают, что не следует сразу проводить лечение HSIL, если оно основано только на результатах ИЦХ p16/Ki-67. В исследовании И. З. Гладчук и соавт. (2021) была проанализирована роль иммуноцитохимических биомаркеров в диагностике предраковых заболеваний шейки матки. Оценку экспрессии биомаркеров p16/Ki-67 проводили в цитологическом материале. Авторы определили, что p16 обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью в диагностике LSIL (CIN I), но высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике CIN II/CIN III. Они пришли к выводу, что определение коэкспрессии обоих биомаркеров, p16 и Ki-67, увеличивает чувствительность и специфичность выявления HSIL [8]. Диагностическая эффективность ИЦХ p16/Ki-67 для тяжелых поражений шейки матки подтверждена и в ряде других исследований [9, 10].

Исследования, проведенные А. В. Асатуровой и соавт. (2022), показали, что оценка воспроизводимости цитологического метода исследования на основании применения системы Бетесда и использования двух категорий — норма/патология остается низкой. Однако авторы отмечают, что с помощью ИЦХ p16/Ki-67 в 3 раза увеличилась воспроизводимость диагнозов [11].

В исследовании Y. Guan и соавт. (2020) проведено сравнительное изучение методов «двойного» окра-

шивания (ИЦХ) и определение мРНК E6/E7 ВПЧ в отдельности и их комбинированного применения в диагностике SIL. При комбинированном методе выявления HSIL было выше, чем при применении каждого из методов в отдельности [12]. В аналогичном исследовании X. Zhan и соавт. (2018) изучали диагностическую эффективность определения мРНК E6/E7 ВПЧ в сочетании с ИЦХ (p16/Ki67) у пациенток с цитологией ASCUS (атипичные плоскоклеточные клетки неопределенного значения). Авторы выявили, что при тяжелых поражениях эпителия шейки матки частота положительных результатов была выше, а определение экспрессии p16/Ki67 имеет большое значение в качестве дополнительной диагностики HSIL у пациенток с ASCUS [13]. В исследовании А. Frega (2019) у молодых женщин (21–24 лет) с цитологическим заключением ASCUS, LSIL определение мРНК E6/E7 ВПЧ и ИЦХ p16/Ki-67 продемонстрировало высокую специфичность и чувствительность по сравнению с ВПЧ-тестированием в диагностике CIN II/CIN III [14].

Cheng-Chieh Chen и соавт. провели анализ исследований, в которых изучалась диагностическая ценность ИЦХ p16/Ki-67 и ВПЧ-тестирования у женщин с аномальной цитологией. В метаанализ было включено семь исследований (n = 2628 пациенток). Чувствительность и специфичность метода «двойного» окрашивания составила 0,91 и 0,64 соответственно [15].

По результатам исследования X. Chen и соавт. (2022) «двойное» окрашивание p16/Ki67 имело статистически значимо более высокую чувствительность и специфичность в диагностике HSIL по сравнению с цитологическим исследованием при сортировке женщин с наличием ВПЧ ВР для исключения излишних направлений на кольпоскопию. Аналогичные данные получены в работах V. Kishore и А. Patil (2017) [16]; Н. Huryan и соавт. (2019) [17]. В исследовании Т. С. Jr. Wright и соавт. (2022) проведена оценка эффективности ИЦХ p16/Ki-67 для сортировки ВПЧ-положительных женщин (n = 35 263) в сравнении с цитологией и с генотипированием на ВПЧ16/18 и без него. Использование ИЦХ p16/Ki-67 для сортировки ВПЧ-положительных женщин показало значительно более высокую чувствительность и специфичность, чем генотипирование ВПЧ16/18 типов и определение 12 других генотипов ВПЧ для диагностики предраковых заболеваний шейки матки. Авторы пришли к выводу, что применение ИЦХ p16/Ki-67 обеспечивает выявление предраковых заболеваний шейки матки у женщин с наличием/персистенцией ВПЧ как на исходном этапе, так и в процессе динамического наблюдения в течение одного года (вне зависимости от генотипа ВПЧ) [18].

В настоящее время исследуются перспективы использования ИЦХ p16/Ki-67 в качестве альтернативы первичного скрининга на ВПЧ. Так, в исследовании N. P. C. Lorenzi и соавт. (2021) была проведена сравнительная оценка эффективности ВПЧ-тестирования (на основе самостоятельного забора и забора медицинским работником) и ВПЧ-тестирования в сочетании с ИЦХ p16/Ki-67. Согласно полученным результатам метод «двойного» окрашивания p16/Ki-67 в сочетании с ВПЧ-тестом показал более высокую чувствительность (78,1%) и специфичность (71,4%) в диагностике HSIL [19].

М. Magkana и соавт. (2022) [20], Q. Han и соавт. (2020) [21] предлагают применять ИЦХ p16/Ki-67

для эффективной стратификации группы риска женщин с аномальными результатами цитологии. S. Aromseree и соавт. (2022) предлагают использовать комбинированное применение цитологии, ИЦХ p16/Ki-67 и ВПЧ-тестирования с целью снижения направлений на кольпоскопию [22]. M. El-Zein и соавт. (2020) не получили статистически значимых различий при сочетании «двойного» окрашивания с цитологическим исследованием или ВПЧ-тестированием [23].

Критерии оценки ИЦХ p16/Ki-67 эпителиальных клеток расцениваются положительно при окрашивании одной клетки (p16 — цитоплазматическое окрашивание, Ki-67 — ядерное окрашивание). В исследовании U. Salobir Gajsek и соавт. (2021) полученные результаты, демонстрирующие высокую чувствительность ИЦХ p16/Ki-67 в выявлении CIN II+. Чувствительность метода составила 88,1%, специфичность — 65,2%. Для повышения эффективности «двойного» окрашивания p16/Ki-67 при выявлении CIN II+ предлагается сдвинуть порог положительного результата теста с одной клетки на три клетки [24].

Данные последних лет подтверждают наличие линейной прямой корреляции между положительным p16 и степенью тяжести CIN, а также его более высокую информативность по сравнению с кольпоскопическим исследованием, причем чувствительность и специфичность такой диагностики повышается почти вдвое при сочетанном определении p16 и Ki-67.

В то же время в исследовании C. Secosan и соавт. (2022) изучены возможности использования «двойного» метода окрашивания p16/Ki-67 при сортировке пациентов с цитологическим заключением ASCUS и LSIL для исключения CIN II+ с целью выявления необходимости проведения дополнительных обследований (кольпоскопия и биопсия). Авторы пришли к выводу, что наиболее высокую специфичность показало совместное применение ИЦХ p16/Ki-67 и кольпоскопии [25].

На настоящий момент актуальным остается вопрос оценки цитологических и гистологических расхождений, так как отсутствие четких критериев несоответствия данных методов исследования приводит к гипо- или гипердиагностике. A. B. Асатурова и соавт. в ретроспективном сравнительном исследовании провели анализ корреляции цитологических и гистологических заключений, сформировав по результатам исследования три группы: 1 — значительного соответствия цитологического и гистологического исследования (46,74%), 2 — незначительного несоответствия (46%), 3 — значительного несоответствия (6,9%) [26]. Как показали исследования Y. Nikolaus, цитология и гистология, выполненные в одном учреждении, показывают статистически значимо меньшее расхождение цитологической и гистологической корреляции, чем выполненные в разных учреждениях [27]. Данные о положительной цитологической и гистологической корреляции представлены в проспективном перекрестном исследовании, целью которого было проведение корреляции цитологии и гистологии. По полученным результатам чувствительность и специфичность цитологии составили 100 и 77% соответственно, биопсия шейки матки — 97% [28].

Определение генотипов E6 и E7 рассматривается в качестве эффективного метода сортировки CIN. В исследовании C. Hui и соавт. (2020) подчеркивается, что

анализ экспрессии мРНК ВПЧ E6/E7 может отражать течение ПВИ, а положительный анализ — прогнозировать степень тяжести CIN [29]. F. Carcea и E. Vavoulidis (2021) было проведено ретроспективное исследование с целью оценки диагностической ценности мРНК E6/E7 ВПЧ по отношению к ВПЧ-тесту и ИЦХ p16/Ki-67. По результатам исследования определение мРНК E6/E7 ВПЧ продемонстрировало высокую чувствительность (100%) и специфичность (96,8%) в диагностике рецидива CIN II+ у женщин, имеющих в анамнезе конизацию шейки матки, по сравнению с ИЦХ p16/Ki-67 и ВПЧ-тестом [30]. G. Yanfei и соавт., изучив диагностическую ценность метода «двойного» окрашивания и определения экспрессии мРНК E6/E7 и их комбинированного применения в диагностике LSIL, предлагают использовать комбинированное применение методов «двойного» окрашивания и мРНК E6/E7 в диагностике SIL. Комбинированное исследование методов продемонстрировало более высокую специфичность и улучшило чувствительность диагностики SIL [31].

S. Thatahapudi отмечает, что экспрессия p16INK4a связана с увеличением вирусной нагрузки, следовательно, сочетание двух методов ИЦХ p16/Ki-67 улучшает диагностику РШМ [32]. R. M. F. Ebisch и соавт. оценили влияние ИГХ p16 в диагностике CIN у женщин с ВПЧ ВР. Согласно полученным данным, ИГХ p16 улучшает диагностику CIN, приводя к точным заключениям [33]. Аналогичное заключение было продемонстрировано в исследовании M. Reuschenbach и соавт., в котором был выполнен систематический обзор опубликованных данных о положительном использовании ИГХ p16 INK4a в диагностике CIN II+ и CIN III+ в качестве дополнения к морфологии [34].

ИЦХ целесообразно применять для раннего выявления рака шейки матки у женщин в перименопаузе и постменопаузе с сопутствующей атрофией и HSIL по цитологии



Весьма актуальны немногочисленные зарубежные исследования определения p16/Ki67 у женщин с атрофией эпителия шейки матки в период перименопаузы. Период перименопаузы характеризуется не только гормональными изменениями, но также инволютивными и атрофическими процессами в репродуктивных органах. Атрофический процесс характеризуется наличием в ряде случаев клеток многослойного плоского эпителия базальных и парабазальных слоев с нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения, дискариозом и гиперхромией ядер, что зачастую интерпретируется как цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки и представляет диагностическую проблему. Peisha Yan и соавт. представили данные, свидетельствующие о более высокой чувствительности метода иммуноцитохимии (ИЦХ) p16 по сравнению с цитологией при атрофических процес-

сах в диагностике HSIL. Так, специфичность метода была выше, чем при ВПЧ-тестировании. Авторы полагают, что ИЦХ целесообразно применять для раннего выявления рака шейки матки у женщин в перименопаузе с сопутствующей атрофией и HSIL по цитологии [35]. А. Dovnik и соавт. оценили эффективность «двойного» метода окрашивания p16/Ki-67 в диагностике ASCUS, LSIL у женщин в постменопаузе. По результатам исследования «двойное» окрашивание p16/Ki-67 продемонстрировало высокую специфичность в диагностике CIN II и CIN III (94,3 и 92,4% соответственно), чувствительность CIN II/CIN III составила 57,1 и 85% соответственно [36].

В исследовании Yu Dai и Tingting Chen (2023) изучали коэкспрессию маркеров p16/Ki-67 и их индивидуальную экспрессию в диагностике CIN II/CIN III у женщин в перименопаузе. По результатам исследования «двойное» окрашивание p16/Ki-67 продемонстрировало высокую специфичность в диагно-

стике CIN II/CIN III (88,09% против 81,91%). В диагностике рака шейки матки продемонстрирована высокая чувствительность (89,7% против 82,61%) и специфичность (83,22% против 79,89%) метода, которые были выше у женщин в перименопаузе в отличие от женщин, находящихся в постменопаузе [37–40].

Выводы

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

Литература/References

- Rajaram S., Gupta B. Screening for cervical cancer: Choices & dilemmas. *Indian J Med Res.* 2021; 2 (154): 210–220. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_857_20
- Teka T., Kote M., Kejela G. et al. Magnitude and factors associated with precervical cancer among screened women in Southern Ethiopia. *Advances in Public Health.* 2019; 23: 2019–2028.
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году: стат. сб. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. [Malignant neoplasms in Russia in 2021. Statistical collection Moscow: MNIIOI im. P.A. Herzen, 2022. (In Russ.)].
- Димитриади Т.А., Бурцев Д.В., Дженкова Е.А. и соавт. Прогностическое значение маркеров Ki-67 и P16/INK4a в гистологической диагностике степени дисплазии шейки матки. *Исследования и практика в медицине.* 2020; 7 (1): 8–15. [Dimitriadi T.A., Burtsev D.V., Dzhenkova E.A. et al. Prognostic value of Ki-67 and P16/INK4a markers in histological diagnosis of the degree of cervical dysplasia. *Research and practice in medicine.* 2020; 7 (1): 8–15. (In Russ.)].
- Wang H.R., Liao G.D., Chen W. et al. [Clinical value of p16/Ki-67 immunocytochemical dual staining in cervical cancer screening]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2017; 8 (39): 636–640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.08.015
- Peeters E., Wentzensen N., Bergeron C. et al. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN II+/CIN III+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol.* 2019; 3 (127): 169–180. DOI: 10.1002/cncy.221103
- Ziemke P., Griesser H. p16-/Ki-67 in der Zervix-Zytologie: Indikationen [Indications for p16/Ki-67 in cervical cytology]. *Pathologie.* 2017; 1 (38): 38–44. German. DOI: 10.1007/s00292-016-0262-9
- Gladchuk I.Z., Rozhkovskaya N.M., Kashtalian N.M. The role of immunocytochemical biomarkers in diagnostics of precancerous pathology of cervix. *Medicini perspektivi = Medical perspectives.* 2021; 26 (2): 80–87.
- Wu Y., Zhao J., Hu J. et al. [Significance of p16/Ki-67 double immunocytochemical staining in cervical cytology ASCUS, LSIL, and ASC-H]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2017; 11 (52): 734–739. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.11.004
- White C., Bakhiet S., Bates M. et al. Triage of LSIL/ASC-US with p16/Ki-67 dual staining and human papillomavirus testing: a 2-year prospective study. *Cytopathology.* 2016; 4 (27): 269–76. DOI: 10.1111/cyt.12317
- Трегубова А.В., Теврюкова Н.С., Ежова Л.С. и соавт. Воспроизводимость цитологических диагнозов при оценке жидкостных мазков шейки матки, а также иммуноцитохимической коэкспрессии p16/Ki-67 ручным и автоматическим методом. *Гинекология.* 2022; 6 (24): 499–505. [Tregubova A.V., Tevryukova N.S., Ezhova L.S. et al. Reproducibility of cytological diagnoses when assessing liquid smears of the cervix, as well as immunocytochemical coexpression of p16/Ki-67 using manual and automatic methods. *Gynecology.* 2022; 6 (24): 499–505. (In Russ.)].
- Guan Y., Peng J., Yuan C. et al. [The value of P16/ki67 double labeling, HPV E6/E7 mRNA detection and their combined application in cytological shunt diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesions]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2020; 1 (36): 63–68. Chinese.
- Zhan X., Wang S., Wu X. et al. [The role of HPV E6/E7 mRNA combined with P16/ki67 immunocytochemistry in the diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2018; 10 (34): 937–941. Chinese.
- Frega A., Pavone M., Sesti F. et al. Sensitivity and specificity values of high-risk HPV DNA, p16/ki-67 and HPV mRNA in young women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) or low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 24 (23): 10672–10677. DOI:10.26355/eurrev_201912_19765
- Benevolo M., Mancuso P., Allia E. et al. New Technologies for Cervical Cancer 2 Working Group. Interlaboratory concordance of p16/Ki-67 dual-staining interpretation in HPV-positive women in a screening population. *Cancer Cytopathol.* 2020; 5 (128): 323–332. DOI: 10.1002/cncy.22248
- Kishore V., Patil A.G. Expression of p16INK4A Protein in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Carcinoma of Uterine Cervix. *J Clin Diagn Res.* 2017; 9 (11): EC17–EC20. DOI: 10.7860/JCDR/2017/29394.10644
- Hu H., Zhao J., Yu W. et al. Human papillomavirus DNA, HPV L1 capsid protein and p16INK4a protein as markers to predict cervical lesion progression. *Arch Gynecol Obstet.* 2019; 1 (299): 141–149. DOI: 10.1007/s00404-018-4931-1
- Wright T.C. Jr, Stoler M.H., Ranger-Moore J. et al. Clinical validation of p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPV-positive women: Results from the IMPACT trial. *Int J Cancer.* 2022; 3 (150): 461–471. DOI: 10.1002/ijc.33812
- Lorenzi N.P.C., Termini L., Ferreira-Filho E.S. et al. A positive HPV test with positive p16/Ki-67 double staining in self-sampled vaginal material is an accurate tool to detect women at risk for cervical cancer. *Cancer Cytopathol.* 2022; 1 (130): 41–54. DOI: 10.1002/cncy.22498
- Magkana M., Mentzelopoulou P., Magkana E. et al. p16/Ki-67 Dual Staining Is a Reliable Biomarker for Risk Stratification for Patients With Borderline/Mild Cytology in Cervical Cancer Screening. *Anticancer Res.* 2022; 5 (42): 2599–2606. DOI: 10.21873/anticancer.15738
- Han Q., Guo H., Geng L. et al. p16/Ki-67 dual-stained cytology used for triage in cervical cancer opportunistic screening. *Chin J Cancer Res.* 2020; 2 (32): 208–217. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.08

22. Aromseree S., Wongjumpa W., Ekalaksananan T. et al. p16/Ki-67 Dual Staining in Positive Human Papillomavirus DNA Testing for Predictive Diagnosis of Abnormal Cervical Lesions in Northeastern Thai Women. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022; 10 (23): 3405–3411.
23. El-Zein M., Gotlieb W., Gilbert L. et al. Dual staining for p16/Ki-67 to detect high-grade cervical lesions: Results from the Screening Triage Ascertainig Intraepithelial Neoplasia by Immunostain Testing study. *Int J Cancer.* 2021; 2 (148): 492–501.
24. Gajsek U.S., Dovnik A., Takac I. et al. Diagnostic performance of p16/Ki-67 dual immunostaining at different number of positive cells in cervical smears in women referred for colposcopy. *Radiol Oncol.* 2021; 4 (55): 426–432.
25. Secosan C., Pasquini A., Zahoi D. et al. Role of Dual-Staining p16/Ki-67 in the Management of Patients under 30 Years with ASC-US/L-SIL. *Diagnostics (Basel).* 2022; 2 (12): 403.
26. Аттоева Д.И., Асатурова А.В., Назарова Н.М. и соавт. Сопоставление результатов клинических и морфологических методов исследований при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (ретроспективное исследование). *Гинекология.* 2021; 1 (23): 78–82. [Attoeva D.I., Asaturova A.V., Nazarova N.M. et al. Comparison of the results of clinical and morphological research methods for HPV-associated cervical diseases (retrospective study). *Gynecology.* 2021; 1 (23): 78–82. (In Russ.)].
27. Nikolaus Y., Mujumdar V., Padgaonkar P. et al. Cytology-histology correlation of cervical Papanicolaou smears and biopsies performed at a single institution compared to those performed at different institutions. *Cytopathology.* 2023; 1 (34): 61–65.
28. Dhakal R., Makaju R., Sharma S. et al. Correlation of Cervical Pap Smear with Biopsy in the Lesion of Cervix. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2016; 14 (55): 254–257.
29. Hui C., Bai H., Liu J. et al. Accuracy of HPV E6/E7 mRNA examination using in situ hybridization in diagnosing cervical intraepithelial lesions. *Diagn Pathol.* 2021; 1 (16): 13.
30. Carcea F., Vavoulidis E., Petousis S. et al. Diagnostic performance of HPV E6/E7 mRNA testing towards HPV-DNA testing and p16/Ki67 immunostaining as a biomarker of high-risk HPV recurrence in Greek women surgically treated for their cervical lesions. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021; 10 (47): 3607–3617.
31. Guan Y., Peng J., Yuan C. et al. [The value of P16/ki67 double labeling, HPV E6/E7 mRNA detection and their combined application in cytological shunt diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesions]. *Ji Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2020; 1 (36): 63–68. Chinese.
32. Sujatha T., Mullapudi Venkata S., Jayashankar E. et al. Significance of Combined Analysis of High-Risk Human Papillomaviruses Polymerized Chain Reaction Analysis and Immunohistochemical Expression of p16INK4A in Cervical Cancer in a Cohort of South-Indian Population. *Cureus.* 2022; 9 (14): e29001.
33. Ebisch R.M.F., Rijstbergen L.L., Soltani G.G. et al. Adjunctive use of p16 immunohistochemistry for optimizing management of CIN lesions in a high-risk human papillomavirus-positive population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022; 11 (101): 1328–1336.
34. Reuschenbach M., Wentzensen N., Dijkstra M.G. et al. p16INK4a immunohistochemistry in cervical biopsy specimens: A systematic review and meta-analysis of the interobserver agreement. *Am J Clin Pathol.* 2014; 6 (142): 767–72.
35. Peisha Yan, Hui Du, Chun Wang et al. Differential diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesions and benign atrophy in older women using p16 immunocytochemistry. *Gyn. and Obstet. Clinical medicine.* 2021: 14–18.
36. Dovnik A., Repše Fokter A. P16/Ki-67 Immunostaining in the Triage of Postmenopausal Women With Low-Grade Cytology Results. *J Low Genit Tract Dis.* 2020; 3 (24): 235–237.
37. Dai Y., Chen T., Li X. et al. Evaluation of the clinical performance of p16/Ki-67 dual-staining cytology for cervical lesion detection in premenopausal and postmenopausal Chinese women. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023; 12 (149): 10645–10658.
38. Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. Опыт применения противовирусного препарата растительного происхождения у пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями. *Медицинский оппонент.* 2023; 2 (7): 42–47. [Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. Experience with the use of an antiviral drug of plant origin in patients with HPV-associated diseases. *Meditinskiy opponant = Medical opponant.* 2023; 2 (7): 42–47. (In Russ.)].
39. Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Гусаков К.И., Сычева Е.Г. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: клинические и практические аспекты. *Медицинский оппонент.* 2018; 4 (4) 22–28. [Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Gusakov K.I., Sycheva E.G. HPV-associated diseases in women and men: clinical and practical aspects. *Meditinskiy opponant = Medical opponant.* 2018; 4 (4): 22–28. (In Russ.)].
40. Прилепская В.Н., Гусаков К.И. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний: достижения и перспективы. *Медицинский оппонент.* 2019; 3 (7): 45–49. [Prilepskaya V.N., Gusakov K.I. Prevention of HPV-associated oncological diseases: achievements and prospects of vaccination. *Meditinskiy opponant = Medical opponant.* 2019; 3 (7): 45–49. (In Russ.)].

Вклад авторов. Д.Д. Мухамбеталиева, Н.М. Назарова, А.В. Асатурова, А.Н. Мгерян, М.А. Кепша, Н.Л. Стародубцева, В.Н. Прилепская: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors contributions. D.D. Mukhambetalieva, N.M. Nazarova, A.V. Asaturova, A.N. Mgeryan, M.A. Kepsha, N.L. Starodubceva, V.N. Prilepskaya: reviewing publications on the topic of the article, article writing.

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

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 12.11.2023.

Принята к публикации: 10.12.2023.

Article received: 12.11.2023.

Accepted for publication: 10.12.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мухамбеталиева Дильбар Джанышевна, соискатель*.

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

Асатурова Александра Вячеславовна, д.м.н., заведующая 1-м патологоанатомическим отделением*.

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

Кепша Мария Александровна, аспирант научно-поликлинического отделения*.

Стародубцева Наталья Леонидовна, к.б.н., заведующая лабораторией протеомики и метаболомики репродукции человека*.

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 Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Телефон: +7 (495) 433–27–72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

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

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

Asaturova Aleksandra Vyacheslavovna, MD, PhD, Head of first pathology Department*.

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

Kepsha Mariya Aleksandrovna, Doctor of Scientific-Polyclinic Department*.

Starodubtseva Natalia Leonidovna, PhD in Biology, Head of the Laboratory of Proteomics and Metabolomics of Human Reproduction*.

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

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

УДК 577.2:616-006

Синдром наследственной предрасположенности к развитию злокачественных новообразований молочной железы и яичников

М.В. Юрова^{1,2}, к.м.н., **А.А. Кордыс¹**, **А.В. Аксенова²**, **О.В. Якушевская¹**, к.м.н.,
Ю.В. Бикеев¹, к.м.н., **В.Н. Прилепская¹**, д.м.н., профессор

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

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

РЕЗЮМЕ. При консультировании пациентов необходимо оценивать риски развития злокачественных новообразований (ЗНО) в течение предстоящей жизни. Для этого необходим прицельный расспрос о наличии факторов, предрасполагающих к развитию генетически обусловленных онкологических заболеваний. В первую очередь необходимо выяснение наличия ЗНО у самого пациента, его локализация и возраст манифестации заболевания. Аналогичную информацию необходимо получить о родственниках пациента с дополнительным уточнением степени родства. При выявлении онкогенных мутаций полученная информация должна быть использована в формулировке персональных рекомендаций по возможным модификациям образа жизни для снижения онкологических рисков. В данном обзоре даны рекомендации онкологического альянса NCCN (The National Comprehensive Cancer Network, США), обобщены данные других международных обществ, а также приведен алгоритм ведения пациентов с генетической предрасположенностью к развитию ЗНО на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГЕНЕТИКА, МУТАЦИИ, РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАК ЯИЧНИКОВ, ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ, BRCA

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Юрова М.В., Кордыс А.А., Аксенова А.В. и соавт. Синдром наследственной предрасположенности к развитию злокачественных новообразований молочной железы и яичников. Медицинский оппонент. 2023; 4 (24): 25–34. [Iurova M.V., Kordys A.A., Aksenova A.V. et al. Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome. Meditsinskiy opponent = Medical opponent. 2023; 4 (24): 25–34. (In Russ.)].

UDC577.2:616-006

Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome

M.V. Iurova^{1,2}, **A.A. Kordys¹**, **A.V. Aksenova²**, **O.V. Yakushevskaya¹**, **Yu.V. Bikeev¹**, **V.N. Prilepskaya¹**

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

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

SUMMARY. Consulting patients it is necessary to assess the risks of malignant tumors (MT) during the coming life. This requires a targeted inquiry about the presence of factors predisposing to the development of genetically determined oncological diseases. First of all, it is necessary to clarify the presence of MT in the patient himself, his localization and the age of manifestation of the disease. Similar information should be obtained about the patient's relatives with additional clarification of the degree of kinship. When oncogenic mutations are detected, the information obtained should be used in the formulation of personal recommendations on possible lifestyle modifications to reduce cancer risks. This review describes the NCCN Cancer Alliance (the National Comprehensive Cancer Network, USA), summarizes data from other international societies, and also provides an algorithm for managing patients with a genetic predisposition to the development of MT at the stage of primary health care.

KEYWORDS: GENETICS, MUTATIONS, BREAST CANCER, OVARIAN CANCER, ONCOGYNECOLOGY, BRCA

Введение

Ежегодно в мире регистрируется более 2,3 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ) [1]. В общей популяции встречаемость мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 составляет один случай на 300–500 человек. Среди пациентов с выявленным злокачественным новообразованием (ЗНО) молочной железы частота мутации достигает 5–10%, с ЗНО яичника — 15%. Наиболее часто мутации встречаются в популяции евреев Ашкенази (в этом проявляется так называемый феномен основателя).

Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 являются онкогенными, поскольку сопряжены с повышенным риском развития у носителей ЗНО молочной железы, яичников, фаллопиевых труб, брюшины, а также рака грудной железы у мужчин. Реже с данными мутациями связано развитие ЗНО поджелудочной железы. У носителей мутаций BRCA1 и BRCA2 в более раннем возрасте манифестирует рак предстательной железы. При подтверждении мутации в гене BRCA2 следует ожидать повышенный риск развития меланомы. Мутация в генах BRCA1 и BRCA2 сопряжена с увеличением ЗНО молочной железы до 45–65% к возрасту 70 лет. Изо-

лированные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 на 39 и 10–17% соответственно повышают риск ЗНО яичников, маточной трубы и первичного рака брюшины.

В рекомендациях многоцентрового онкологического альянса NCCN (the National Comprehensive Cancer Network, США), Американского колледжа медицинской генетики и геномики (The American College of Medical Genetics and Genomics) и Национального общества консультантов по генетике (The National Society of Genetic Counselors) изложены подробные критерии для выявления кандидатов для дополнительного консультирования и проведения генетического тестирования [2, 3].

Показаниями к генетическому обследованию, согласно рекомендациям NCCN, являются следующие данные личного анамнеза [3].

Критерии для обязательного определения мутаций в генах, предрасполагающих к развитию РМЖ (BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, TP53):

1. Указание на перенесенный РМЖ при соблюдении одного или нескольких следующих условий:

- возраст до 50 лет включительно,
- любой возраст при соблюдении хотя бы одного условия:

1.1. если надо принять решение относительно необходимости назначения ингибиторов PARP при метастазировании или о проведении адъювантного лечения олапарибом при HER2-негативном РМЖ и РМЖ высокого риска;

1.2. морфологически верифицированный трижды негативный РМЖ, первично-множественный синхронный или метасинхронный РМЖ, дольковый РМЖ у пациента с семейным или личным анамнезом диффузного рака желудка;

1.3. рак грудной железы у мужчин;

1.4. происхождение: принадлежность к евреям Ашкенази;

1.5. данные семейного анамнеза, которые свидетельствуют о наличии следующих критериев:

- один и более родственников первой (родители, братья и сестры, дети), второй (бабушки, дедушки, тети, дяди, племянницы, племянники, внуки и сводные братья и сестры) или третьей (прабабушки, прадедушки, двоюродные бабушки, двоюродные дяди, правнуки, двоюродные братья и сестры, сводные тети и дяди) степени родства по одной родственной линии с любым из следующих заболеваний:

- РМЖ в возрасте до 50 лет включительно;
- рак грудной железы у мужчин;
- рак яичников;
- рак поджелудочной железы;
- рак предстательной железы с метастазами или соответствующий критериям высокого или очень высокого риска течения заболевания;

- три и более случаев РМЖ у самого пациента и ближайших родственников (1, 2, 3-я линии родства, см. пункт выше);

- два и более случаев заболевания РМЖ или раком предстательной железы (любые типы) ближайших родственников (1, 2, 3-я линии родства, см. пункт выше).

2. Данные анамнеза, не соответствующие перечисленным в пункте 1:

- пациент, у которого родственники первой (родители, братья и сестры, дети) или второй (бабушки, дедушки, тети, дяди, племянницы, племянники, внуки и сводные братья и сестры) степени родства соответствуют перечисленным в пункте 1 выше

(кроме 1.1). Надо сказать, что тестирование следует предлагать только в том случае, если рак поджелудочной железы или предстательной железы отмечен у родственника первой степени родства, если нет дополнительных критериев семейного анамнеза;

- пациенты, у которых риск РМЖ, определенный при помощи номограмм (модель Тайпера — Кучика [4], модель BRCAPro (<https://projects.iq.harvard.edu/bayesmendel/brcapro>) [5], Can Risk [6]), превышает 5%.

Критерии, при выявлении которых возможно определение мутаций в генах, предрасполагающих к развитию РМЖ (BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, TP53):

- РМЖ у пациента до достижения им возраста 60 лет;

- РМЖ, манифестировавший в любом возрасте, у пациента с указанием на наличие рака предстательной железы (внутрипротоковый или крибриформный) умеренного риска у одного и более родственников 1-, 2- или 3-й линии родства;

- пациенты, у которых риск РМЖ, определенный при помощи номограмм (модель Тайпера — Кучика [4], модель BRCAPro (<https://projects.iq.harvard.edu/bayesmendel/brcapro>) [5], Can Risk [6]), составляет 2,5–5%.

Критерии, при выявлении которых нежелательно выполнение генетического тестирования, поскольку вероятность выявления онкогенных мутаций крайне низкая (< 2,5%):

- манифестация РМЖ в возрасте старше 60 лет при условии отсутствия близких родственников с установленным диагнозом ЗНО молочной железы, яичника, поджелудочной железы или простаты;

- локализованный рак предстательной железы с оценкой по шкале Глисона менее семи баллов при условии отсутствия близких родственников с установленным диагнозом ЗНО молочной железы, яичника, поджелудочной железы или простаты.

В дополнение к вышеперечисленным критериям NCCN, Американское общество хирургов-маммологов предлагает всем пациентам с личным анамнезом РМЖ выполнение генетического обследования [7]. Однако альянс NCCN отмечает, что вероятность положительного результата тестирования у пациентов с РМЖ, выявленным в возрасте старше 60 лет, у пациентов безотягощенного семейного анамнеза по ЗНО молочных желез, яичников, поджелудочной и предстательной железы является крайне низкой (< 2,5%), в связи с чем обследование нецелесообразно. С учетом того что стоимость генетического тестирования значительно снизилась и является доступной для многих пациентов, мы считаем, что при обсуждении тестирования следует учитывать не только вероятность положительного результата, но и потенциальную клиническую полезность.

Калькуляторы, опросники, номограммы

Рабочая независимая группа экспертов в области первичной медико-санитарной помощи и профилактики, которая проводит систематический анализ доказательств эффективности и разработку рекомендаций для клинической практики (The United States Preventive Services Task Force, USPSTF, США), рекомендует женщинам с личным или семейным анамнезом ЗНО молочной железы, яични-

ков, маточных труб или брюшины, а также сведениями о наличии подтвержденных мутаций в генах BRCA1/2 у родственников использование специальных опросников, номограмм и калькуляторов, таких как опросник для оценки семейного анамнеза Онтарио, модель BRCAPRO, Манчестерская шкала, модель Тайрера — Кучика и др. [5]. Данный этап, по мнению экспертов USPSTF, позволяет обоснованно направлять пациентов на консультацию и генетические исследования. Систематический обзор, основанный на результатах, включал 14 исследований (с участием почти 44 тыс. пациентов), которые в совокупности выявили умеренную или высокую точность (AUC, 0,68–0,96) восьми инструментов оценки риска при прогнозировании развития ЗНО при подтверждении наличия онкогенных вариантов му-

тации BRCA1/2 [8]. Разработанный Национальным институтом рака калькулятор рисков (The National Cancer Institute, модель Гейла доступна по ссылке: <https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html>) является информативным исключительно для оценки общепопуляционного риска, но не применим для использования у пациентов с уже выявленной мутацией в генах BRCA1/2 [5]. Для более редких мутаций, ассоциированных с РМЖ (AD51C, RAD51D, BARD1), применим алгоритм BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm, CanRisk) [6]. Несмотря на различные рекомендации экспертных групп, наиболее обоснованными для клинического использования, и в том числе в качестве руководства по отбору подходящих лиц для генетического тестирования, на

Таблица 1. Рекомендации по необходимым модификациям образа жизни при выявлении онкогенных мутаций

Table 1. Recommendations for necessary lifestyle modifications when identifying oncogenic mutations

Ген, в котором выявлена мутация The gene in which the mutation was identified	Риск РМЖ Breast cancer risk	Риск рака яичников Ovarian cancer risk	Риск ЗНО других локализаций Risk of malignant neoplasms of other sites
CHEK2 (варианты P/LP)	Риск — 20–40%. Тактика — скрининг: МРТ молочных желез с контрастированием с 30–35 лет, маммография ежегодно с 40 лет Risk — 20–40%. Tactics — screening: MRI of the mammary glands with contrast from 30–35 years, mammography annually from 40 years	Взаимосвязи не установлено No relationship established	Колоректальный рак Риск 5–10% Тактика: колоноскопия с 40 лет (или на 10 лет раньше возраста манифестации у родственника 1-й линии) каждые 5 лет Colorectal cancer Risk 5–10% Tactics: colonoscopy from the age of 40 (or 10 years earlier than the age of manifestation in a 1st degree relative) every 5 years
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM	Риск: < 15% Risk: < 15%	MLH1 Риск — 4–20% MLH1 Риск — 4–20% MSH2 / EPCAM Риск — 8–38% MSH2/EPCAM Риск — 8–38% MSH6 Риск: ≤ 1–13% MSH6 Риск: ≤ 1–13% PMS2 Риск — 1,3–3% PMS2 Риск — 1.3–3%	Колоректальный рак (с. Линча) Colorectal cancer (Lynch syndrome) MLH1 (риск — 46–61%), MSH2 (риск — 33–52%) Тактика: колоноскопия с 20–25 лет (или на 2–5 лет раньше возраста манифестации у родственника 1-й линии) каждые 1–2 года, ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты. MLH1 (risk 46–61%), MSH2 (risk 33–52%) Tactics: colonoscopy from 20–25 years of age (or 2–5 years earlier than the age of manifestation in a 1st degree relative) every 1–2 years, daily intake of acetylsalicylic acid. MSH6 (риск — 10–44%), PMS2 (риск — 8,7–20%) Тактика: колоноскопия с 30–35 лет (или на 2–5 лет раньше возраста манифестации у родственника 1-й линии) каждые 1–3 года, ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты. MSH6 (risk 10–44%), PMS2 (risk 8.7–20%) Tactics: colonoscopy from 30–35 years (or 2–5 years earlier than the age of manifestation in a 1st degree relative) every 1–3 years, daily intake of acetylsalicylic acid. MLH1, MSH6, PMS2 (данные о рисках приведены только для MLH1) MLH1, MSH6, PMS2 (risk data provided for MLH1 only) Risk — 4.4–13.8% Тактика: screening every year from age 40 Рак тела матки Риск — 34–54%

Продолжение таблицы 1

Continuation of table 1

Ген, в котором выявлена мутация The gene in which the mutation was identified	Риск РМЖ Breast cancer risk	Риск рака яичников Ovarian cancer risk	Риск ЗНО других локализаций Risk of malignant neoplasms of other sites
			<p>Тактика: допустим скрининг с 30–35 лет (биопсия каждые 1–2 года), при аномальном маточном кровотечении и кровотечении в постменопаузе — гистологическое исследование эндометрия. Cancer of the uterus Risk — 34–54%</p> <p>Tactics: screening from 30–35 years is acceptable (biopsy every 1–2 years), for abnormal uterine bleeding and bleeding in postmenopause — histological examination of the endometrium. Рак яичников (риск — 4–20%) скрининг не показан. Ovarian cancer (risk 4–20%) screening is not indicated.</p> <p>Рак желудка и тонкой кишки Риски — 5–7 и 0,4–11% соответственно Тактика: ЭГДС и колоно/энтероскопия с 30–40 лет каждые 2–4 года. Stomach and small intestine cancer Risks — 5–7 and 0.4–11%, respectively Tactics: EGD and colon/enteroscopy from 30–40 years of age every 2–4 years.</p> <p>Рак поджелудочной железы Риск — 6,2% Тактика: МРТ органов брюшной полости с контрастированием, или МР-холангиопанкреатография, или эндоскопическое УЗИ с 50 лет (или на 10 лет раньше возраста манифестации у одного и более родственников 1-й или 2-й степени по одной линии) каждые 1–3 года, ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты. Pancreas cancer Risk — 6.2%</p> <p>Tactics: MRI of the abdominal organs with contrast, or MR cholangiopancreatography, or endoscopic ultrasound from 50 years of age (or 10 years earlier than the age of manifestation in one or more 1st or 2nd degree relatives on the same line) every 1–3 years, daily intake of acetylsalicylic acid.</p> <p>Рак предстательной железы Риск — 4,4–13,8% Тактика: скрининг с 40 лет ежегодно Prostate cancer</p>
NF1	<p>Риск — 20–40% Тактика — скрининг: ежегодная маммография с 30 лет, возможно проведение МРТ молочных желез с контрастированием и без в возрасте 30–50 лет Risk — 20–40% Tactics — screening: annual mammography from the age of 30, MRI of the mammary glands with or without contrast is possible at the age of 30–50 years</p>	<p>Взаимосвязи не установлено No relationship established</p>	<p>Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST) и другие Malignant peripheral nerve sheath tumors, gastrointestinal stromal tumors (GIST), and others</p>

Продолжение таблицы 1

Continuation of table 1

Ген, в котором выявлена мутация The gene in which the mutation was identified	Риск РМЖ Breast cancer risk	Риск рака яичников Ovarian cancer risk	Риск ЗНО других локализаций Risk of malignant neoplasms of other sites
PALB2	Риск — 41–60% Тактика — скрининг: ежегодная маммография и МРТ молочных желез с контрастированием и без в 30 лет Risk — 41–60% Tactics — screening: annual mammography and MRI of the mammary glands with and without contrast at 30 years of age Рак молочной железы у мужчин Риск — 0,9% к 70 годам Breast cancer in men Risk — 0.9% by age 70	Риск — 3–5% Risk — 3–5%	Рак поджелудочной железы Риск — 2–5% Тактика: скрининг носителей варианта P/LP с семейным анамнезом рака поджелудочной железы Pancreas cancer Risk — 2–5% Tactics: screening for carriers of the P/LP variant with a family history of pancreatic cancer
PTEN	Риск — 40–60% (исторические когортные данные), > 60% (прогнозные оценки) Тактика — скрининг: ежегодная маммография и МРТ молочных желез с контрастированием и без с 30 лет Risk — 40–60% (historical cohort data), > 60% (predictive estimates) Tactics — screening: annual mammography and MRI of the mammary glands with and without contrast from 30 years of age	Взаимосвязи не установлено No relationship established	Рак щитовидной железы Тактика: ежегодное УЗИ щитовидной железы с 7 лет. Thyroid cancer Tactics: annual ultrasound of the thyroid gland from 7 years. Колоректальный рак Тактика: колоноскопия с 35 лет, если нет симптомов или если близкий родственник с КРР в возрасте до 40 лет — каждые 5 лет или чаще, если есть симптомы или обнаружены полипы. Colorectal cancer Tactics: colonoscopy from age 35, if there are no symptoms, or if a close relative with colorectal cancer is under the age of 40 — every 5 years or more often if there are symptoms or polyps are found. Рак эндометрия Тактика: скрининг с 35 лет — биопсия эндометрия каждые 1–2 года. ТВУЗИ ОМТ может быть рассмотрено для женщин в постменопаузе. Endometrial cancer Tactics: screening from age 35 — endometrial biopsy every 1–2 years. TVUS HTA may be considered for postmenopausal women. Рак почек Тактика — скрининг: УЗИ почек с 40 лет каждые 1–2 года. Kidney cancer Tactics — screening: ultrasound of the kidneys from 40 years of age every 1–2 years.
RAD51C	Риск — 17–30% Тактика: ежегодная маммография; возможно проведение МРТ молочной железы с контрастированием и без с 40 лет Risk — 17–30% Tactics: annual mammography; It is possible to perform MRI of the breast with or without contrast from 40 years of age	Риск — 10–15% Risk — 10–15%	Нет достаточных доказательств связи с другими видами рака There is insufficient evidence of an association with other cancers

Продолжение таблицы 1

Continuation of table 1

Ген, в котором выявлена мутация The gene in which the mutation was identified	Риск РМЖ Breast cancer risk	Риск рака яичников Ovarian cancer risk	Риск ЗНО других локализаций Risk of malignant neoplasms of other sites
RAD51D	Риск — 17–30% Тактика: ежегодная маммография; возможно проведение МРТ молочной железы с контрастированием и без с 40 лет Risk — 17–30% Tactics: annual mammography; It is possible to perform MRI of the breast with or without contrast from 40 years of age	Риск — 10–20% Risk — 10–20%	Нет достаточных доказательств связи с другими видами рака There is insufficient evidence of an association with other cancers
STK11	Риск — 32–54% Тактика — скрининг: ежегодная маммография и МРТ молочной железы с контрастированием и без с 30 лет Risk — 32–54% Tactics — screening: annual mammography and MRI of the breast with and without contrast from age 30	Взаимосвязи не установлено No relationship established	Рак поджелудочной железы Риск — > 15% Тактика: скрининг с 30–35 лет (или на 10 лет моложе самого раннего диагноза экзокринного рака ПЖ в семье) — ежегодная МРТ с контрастированием / магнитно-резонансная холангиопанкреатография (MRCP) и (или) эндоскопическое ультразвуковое исследование (EUS) Pancreas cancer Risk — > 15% Tactics: Screening from age 30–35 (or 10 years younger than the earliest diagnosis of exocrine pancreatic cancer in the family) — annual MRI with contrast / magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and / or endoscopic ultrasound (EUS) Неэпителиальный рак яичников Риск — > 10% Nonepithelial ovarian cancer Risk — > 10%
TP53	Риск — > 60% Тактика — скрининг: • в 20–29 лет ежегодная МРТ молочных желез с контрастированием и без; • в 30–75 лет ежегодная МРТ молочных желез с контрастированием и без + маммография Risk — > 60% Tactics — screening: • at 20–29 years old, annual MRI of the mammary glands with and without contrast; • at 30–75 years old, annual MRI of the mammary glands with and without contrast + mammography	Взаимосвязи не установлено No relationship established	Рак поджелудочной железы Риск: ~ 5% Тактика: скрининг носителей варианта P/LP с семейным анамнезом рака поджелудочной железы Pancreas cancer Risk: ~5% Tactics: screening for carriers of the P/LP variant with a family history of pancreatic cancer Классический рак спектра LFS: саркома мягких тканей, остеосаркома, опухоль ЦНС, АСС Classic spectrum cancer LFS: soft tissue sarcoma, osteosarcoma, central nervous system tumor, ACC Другие виды рака: меланома, колоректальный рак, рак желудка и рак предстательной железы Тактика — скрининг: комплексный медицинский осмотр с неврологическим обследованием при подозрении на редкие виды рака и вторичные злокачественные новообразования у выживших после рака каждые 6–12 месяцев; колоноскопия и эндоскопия верхних отделов каждые 2–5 лет начиная с 25 лет или за 5 лет до самого раннего из известных случаев колоректального рака или рака желудка в семье;

Окончание таблицы 1

End of table 1

Ген, в котором выявлена мутация The gene in which the mutation was identified	Риск РМЖ Breast cancer risk	Риск рака яичников Ovarian cancer risk	Риск ЗНО других локализаций Risk of malignant neoplasms of other sites
			ежегодное дерматологическое обследование с 18 лет; ежегодная МРТ всего тела; ежегодная МРТ головного мозга; ежегодное определение простатспецифического антигена (ПСА) с 40 лет для раннего выявления рака предстательной железы Other types of cancer: melanoma, colorectal cancer, stomach cancer and prostate cancer Tactics — screening: <ul style="list-style-type: none"> · comprehensive physical examination with neurological examination for suspected rare cancers and secondary malignancies in cancer survivors every 6–12 months; · colonoscopy and upper endoscopy every 2 to 5 years starting at age 25 or 5 years before the earliest known family history of colorectal or stomach cancer; · annual dermatological examination from the age of 18; · annual MRI of the whole body; · annual MRI of the brain; · annual determination of prostate-specific antigen (PSA) from age 40 for early detection of prostate cancer

сегодняшний день являются критерии NCCN, отчасти потому, что математические модели могут быть громоздкими для использования в условиях амбулаторного приема, из-за ограничений возможности полной оценки семейного анамнеза (например, неизвестный семейный анамнез, небольшой размер семьи и т. д.), более того, многие модели риска оценивают риск наличия только мутаций в генах высокого риска (например, BRCA1/2), не оценивая мутации PALB2 и менее распространенные фенотипы, которые связаны с генами умеренного риска (например, CHEK2, ATM) или другими менее распространенными синдромами. Тактика ведения пациентов, направленная на модификацию повышенных рисков развития наследственного синдрома у носителей мутаций в генах BRCA1/2, приведена в **табл. 1** [3, 9].

Позиция USPSTF основана на данных исследований, в результате которых были показаны как преимущества, так и негативные последствия, сопряженные с мерами, направленными на модификацию повышенных рисков развития наследственного синдрома у носителей мутаций в генах BRCA1/2 (**табл. 2**).

Согласно Медицинским критериям (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2017 г.) использование гормональных препаратов для контрацепции не увеличивает риск развития РМЖ при наличии мутаций BRCA1 и BRCA2, поэтому выявление отягощенного анамнеза или выявление мутации не является ограничением к их назначению (1-я категория приемлемости), в том числе таблетированных препаратов, импланта, пластыря, вагинального кольца [10, 11].

Следует отметить, что важным является психологический аспект консультирования пациента

и предоставления сведений о его персональных рисках развития ЗНО и возможных модификациях по снижению данных рисков. Помимо предоставления фактических сведений о конкретных рисках и доказанных эффективных превентивных мерах сообщению должно включать возможность обсуждения все интересующих пациента вопросов и происходить наедине в спокойной обстановке, поскольку информация может быть сопряжена с нежелательным повышением степени тревожности и развитием канцерофобии. Ввиду этической сложности оптимальным является междисциплинарный подход в ведении пациентов, при котором совместное консультирование врачом общей практики или гинекологом осуществляется совместно с генетиком, онкологом и клиническим психологом. Данные 28 исследований (один систематический обзор, 14 рандомизированных контролируемых исследований, четыре когортных исследования, одно исследование «случай-контроль», восемь исследований с дизайном «до-после»; суммарно n = 8060) свидетельствуют о значимом уменьшении степени тревожности при повышении степени информированности и понимания пациентов, а также снижении затрат, связанных с необоснованным выполнением генетических исследований [8].

Пациентов репродуктивного возраста необходимо информировать о вариантах пренатальной диагностики и вспомогательных репродуктивных технологиях, в том числе о возможностях, ограничениях и рисках метода предимплантационного генетического тестирования [9–13]. Также следует рекомендовать генетическое консультирование родственникам пациентов из группы риска.

Таблица 2. Преимущества и негативные последствия лечебно-диагностических мероприятий у носителей мутаций в генах BRCA1/2

Table 2. Advantages and negative consequences of therapeutic and diagnostic measures in carriers of mutations in the BRCA1/2 genes

Меры Measures	Преимущества, пригодность для имплементации в клиническую практику (источники) Advantages, suitability for implementation in clinical practice (sources)	Негативные последствия (источники) Negative consequences (sources)
Модифицированная программа скрининга Modified screening program	<p>МРТ молочных желез является более чувствительным методом, чем маммография (71% vs 41%) при сопоставимой специфичности (90% vs 95%). Для скрининга рака яичников показатели чувствительности и специфичности для ТВУЗИ — 43 и 99% соответственно, для маркера СА 125 — 71 и 99% соответственно. Доказательств эффективности недостаточно для имплементации в клиническую практику (6 исследований, n = 5087)</p> <p>Breast MRI is more sensitive than mammography (71% vs 41%) with comparable specificity (90% vs 95%). For ovarian cancer screening, sensitivity and specificity for TVUS are 43 and 99%, respectively, for the CA 125 marker — 71 and 99%, respectively. Evidence of effectiveness is insufficient for implementation in clinical practice (6 studies, n = 5087)</p>	<p>Применение МРТ в качестве скринингового метода по сравнению с маммографией сопряжено с повышением финансовых затрат, частоты ложноположительных результатов и выполнением хирургических вмешательств при доброкачественных процессах в молочных железах. При выполнении верифицирующих оперативных вмешательств на основании результатов ТВУЗИ и изменений маркера СА 125 частота выявления доброкачественных процессов в молочных железах составляет 55%. Данные применимы к клиническому использованию (9 наблюдательных исследований, n = 5628)</p> <p>The use of MRI as a screening method compared to mammography is associated with increased financial costs, the frequency of false-positive results, and surgical interventions for benign processes in the mammary glands. When performing verifying surgical interventions based on the results of TVUS and changes in the CA 125 marker, the frequency of detection of benign processes in the mammary glands is 55%. Data applicable to clinical use (9 observational studies, n = 5628)</p>
Риск-редуцирующие медикаменты Risk-reducing medications	<p>Применение тамоксифена, ралоксифена, анастрозола и эксеместана снижают частоту развития инвазивного и эстроген-положительного РМЖ по сравнению с плацебо. Не показано влияние на снижение канцер-ассоциированной смертности. Данные применимы только к общей популяции, а не к носителям мутаций в генах BRCA1/2 (9 общепопуляционных рандомизированных контролируемых исследований, n = 74 170)</p> <p>The use of tamoxifen, raloxifene, anastrozole and exemestane reduces the incidence of invasive and estrogen-positive breast cancer compared with placebo. No effect on reducing cancer-associated mortality has been shown. Data apply to the general population only and not to BRCA1/2 mutation carriers (9 population-based randomized controlled trials, n = 74,170)</p>	<p>Применение тамоксифена и ралоксифена повышает частоту тромбоземболических событий, тамоксифен повышает риск развития рака эндометрия и катаракты по сравнению с плацебо. Данные применимы только к общей популяции, а не к носителям мутаций в генах BRCA1/2 (9 общепопуляционных рандомизированных контролируемых исследований, n = 74 170)</p> <p>The use of tamoxifen and raloxifene increases the incidence of thromboembolic events, and tamoxifen increases the risk of endometrial cancer and cataracts compared with placebo. Data apply to the general population only and not to BRCA1/2 mutation carriers (9 population-based randomized controlled trials, n = 74,170)</p>

Продолжение таблицы 2

Continuation of table 2

Меры Measures	Преимущества, пригодность для имплементации в клиническую практику (источники) Advantages, suitability for implementation in clinical practice (sources)	Негативные последствия (источники) Negative consequences (sources)
Риск-редуцирующие операции Risk-reducing operations	<p>Билатеральная мастэктомия снижает частоту РМЖ на 90–100% и смертность от него на 81–100% у пациентов с повышенным риском развития РМЖ или с установленной мутацией в генах BRCA1/2. Данные полностью применимы для клинической практики (6 наблюдательных исследований, посвященных изучению последствий мастэктомии; 7 наблюдательных исследований, посвященных изучению последствий оофорэктомии. Суммарно n = 9938)</p> <p>Bilateral mastectomy reduces the incidence of breast cancer by 90–100% and mortality from it by 81–100% in patients with an increased risk of developing breast cancer or with an established mutation in the BRCA1/2 genes. Data are fully applicable to clinical practice (6 observational studies examining the consequences of mastectomy; 7 observational studies examining the consequences of oophorectomy. Total n = 9938)</p>	<p>Повышение частоты периоперационных осложнений, изменение внешнего вида и психологического (сохранение тревожности с тенденцией к улучшению со временем) состояния пациента. Данные умеренно применимы для клинической практики (10 наблюдательных исследований, посвященных изучению последствий мастэктомии; 4 наблюдательных исследований, посвященных изучению последствий оофорэктомии. Суммарно n = 3073)</p> <p>Increased incidence of perioperative complications, changes in the appearance and psychological (maintained anxiety with a tendency to improve over time) condition of the patient. Data are moderately applicable to clinical practice (10 observational studies examining the effects of mastectomy; 4 observational studies examining the effects of oophorectomy. Total n = 3073)</p>

Примечания. МРТ — магнитно-резонансная томография, РМЖ — рак молочной железы, ТВУЗИ — ультразвуковое исследование, выполненное трансвагинальным доступом.

Выводы**Рекомендации, информация для пациентов, ответы на вопросы**

Рак молочной железы (РМЖ) — это заболевание, встречающееся у женщин и мужчин. Риски генетической предрасположенности к РМЖ повышены у пациентов, у родственников которых был РМЖ, рак яичников (РЯ), рак предстательной железы (РПЖ), злокачественное новообразование поджелудочной железы.

У меня в семье не было родных с этими заболеваниями, что делать?

Скрининг: всем женщинам до 39 лет необходимо выполнить УЗИ молочных желез, с 40 лет — маммографию. Грудное вскармливание снижает риск развития РМЖ пропорционально его длительности.

У меня обнаружена мутация, что делать?

При мутации BRCA1 в 30–40 лет наблюдается пик риска РМЖ, при BRCA2 — в 40–50 лет (однако он, увы, чаще тройной негативный, то есть с менее благоприятным клиническим течением в следствии отсутствия рецепторов-мишеней для терапии). Риск рака яичников при мутациях BRCA 1 и 2 после 40 лет повышен до 40–45 и 15–20% соответственно.

Следует выполнять самообследование желез с 18 лет (аккуратно, мягко, внимательно), а с 25 лет каждые 6–12 месяцев у маммолога; проходить УЗИ, а с 25 лет и МРТ, с 30 лет добавить маммографию, трансвагинальное УЗИ и маркер крови СА 125 каждые 6 месяцев на 5–10 д.м.ц. (здесь уместен скрининг рака яичников до профилактической опера-

ции), и к возрасту 35 лет необходимо решить вопрос о выполнении риск-редуцирующей билатеральной сальпингооварэктомии (ppБЛСОЭ) и подкожной мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса — эффективность достигает 90–100%. При наличии репродуктивных планов их желательно успеть реализовать к 35–40 годам при мутации в BRCA1, к 40–45 годам — в BRCA2, или позаботиться о сохранении ооцитов/эмбрионов. Эти сроки смещаются на более ранние, если заболевание у родных проявилось раньше (это касается всех указанных в этой статье возрастов!). Если при BRCA2 выполнить операцию до 40 лет, снизится риск не только рака яичников, но и РМЖ.

Есть ли альтернатива оперативной профилактики?

Эффективность химиотерапии (ингибиторы ароматазы) не достигла высоких показателей, поэтому единственный эффективный метод — это ppБЛСОЭ. Но важно отметить, что при грудном вскармливании и при полном отказе от курения риск РМЖ снижается.

Я выполнила обе операции, что дальше?

Ваши риски РМЖ снизились на 90–100%. Далее необходимо наблюдаться у эндокринолога, чтобы профилактировать остеопороз и корректировать проявления постменопаузы подбором негормональной терапии или при неэффективности — эстрогенов (особенно после мастэктомии, выполненной до 45 лет) до возраста наступления естественной менопаузы (51 год). При мутации BRCA2 необходим модифицированный скрининг меланомы (в том числе КТ всего тела) и рака поджелудочной железы. Про-

грамма профилактики колоректального рака не отличается от общепопуляционного.

О раке молочной железы у мужчин

Мужчинам при BRCA-мутации необходимо с 35 лет проводить самообследование каждый месяц и раз в год в амбулаторном приеме. С 40 лет начать скрининг РПЖ — динамическое исследо-

вание уровня маркера ПСА (раньше, если в семье было заболевание). Простатэктомия — это непростое решение, но эффективное. Дело времени, ведь профилактика ингибиторами ароматазы так же, как и у женщин, малоэффективна. Решение в пользу эффективного оперативного метода будет очень верным.

Литература/References

1. Sung H.F.J., Siegel R.L., Laversanne M. et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209–249.
2. Hampel H., Bennett R.L., Buchanan A. et al. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med.* 2015; 17: 70.
3. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. National Comprehensive Cancer Network. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (accessed 25 March 2023).
4. Cuzick J. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool. 2017; v8. URL: <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/> (accessed 25 July 2019).
5. US Preventive Services Task Force, Owens D.K., Davidson K.W. et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2019; 322: 652.
6. Lee A., Mavaddat N., Cunningham A. et al. Enhancing the BOADICEA cancer risk prediction model to incorporate new data on RAD51C, RAD51D, BARD1 updates to tumour pathology and cancer incidence. *Journal of Medical Genetics.* 2022; 59: 1206–1218.
7. American Society of Breast Surgeons Consensus Guideline on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer. URL: <http://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Genetic-Testing-for-Hereditary-Breast-Cancer.pdf> (accessed 25 March 2023).
8. Nelson H.D., Pappas M., Cantor A. et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2019; 322: 666.
9. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. National Comprehensive Cancer Network. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (accessed 25 March 2023).
10. Summary Chart of U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2020 URL: https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/pdf/summary-chart-us-medical-eligibility-criteria_508tagged.pdf (accessed 25 March 2023).
11. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. World Health Organization, 2015. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf (accessed 25 July 2023)/
12. Родионов В.В. Современные аспекты адьювантной эндокринной терапии рака молочной железы. Медицинский оппонент. 2018; 2 (2): 38–41. [Rodionov V.V. Modern aspects of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Meditinskiy opponen* = Medical opponen. 2018; 2 (2): 38–41. (In Russ.)].
13. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И., Мещерякова Л.А. и др. Серозные пограничные опухоли яичников: особенности течения распространенных форм. Медицинский оппонент. 2019; 1 (5): 37–43. [Davydova I. Yu., Kuznetsov V. V., Karseladze A. I., Mescheryakova L. A., et al. Ovarian serous borderline tumors: peculiar properties of the common forms progression. *Meditinskiy opponen* = Medical opponen. 2019; 1 (5): 37–43. (In Russ.)].

Вклад авторов. М.В. Юрова, А.А. Кордыс, А.В. Аксенова, О.В. Якушевская, Ю.В. Бикеев, В.Н. Прилепская: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи. Authors contributions. M.V. Iurova, A.A. Kordys, A.V. Aksenova, O.V. Yakushevskaya, Yu.V. Bikeev, V.N. Prilepskaya: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

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

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 5.10.2023.

Принята к публикации: 6.11.2023.

Article received: 5.10.2023.

Accepted for publication: 6.11.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Аксенова Александра Владимировна, студент ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0009-0003-9962-6854.

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии*. ORCID: 0000-0002-7430-1207.

Бикеев Юрий Васильевич, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, онколог, врач ультразвуковой и функциональной диагностики*.

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

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

AUTHORS INFORMATION

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

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

Aksenova Alexandra Vladimirovna, student of the First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0009-0003-9962-6854

Yakushevskaya Oksana Vladimirovna, PhD, obstetrician-gynecologist, oncologist*. ORCID: 0000-0002-7430-1207, 117997.

Bikeev Yuriy Vasilievich, PhD, obstetrician-gynecologist, specialist in ultrasound diagnostics at the Ultrasound and Functional Diagnostics Department*.

Prilepskaya Vera Nikolaevna, DM, PhD, (Med.), Prof. *E-mail: ORCID: 0000-0002-7643-8346.

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

УДК 618.146

Диагностические и прогностические маркеры в ранней диагностике предраковых образований шейки матки у пациенток с «малыми» формами поражения

Е.Г. Сычева, к.м.н., Н.М. Назарова, д.м.н., В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор

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

РЕЗЮМЕ. Рассматриваются диагностические и прогностические маркеры в ранней диагностике предраковых образований шейки матки у пациенток с «малыми» формами поражения. Сделаны выводы, что молекулярно-генетические, иммуноцитохимические и протеомные маркеры цервиковагинальной жидкости позволят значительно сократить сроки диагностического поиска и своевременно определить группу пациенток с предраковым заболеванием шейки матки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ПРЕДРАКОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ, ШЕЙКА МАТКИ, «МАЛЫЕ» ФОРМЫ ПОРАЖЕНИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Сычева Е.Г., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. Диагностические и прогностические маркеры в ранней диагностике предраковых образований шейки матки у пациенток с «малыми» формами поражения. Медицинский оппонент. 2023; 4 (24): 35–39. [Sycheva E.G., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N. Diagnostic and prognostic markers in the early diagnosis of precancerous formations of the cervix in patients with minor forms of lesions. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 4 (24): 35–39. (In Russ.)].

UDC 618.146

Diagnostic and Prognostic Markers in the Early Diagnosis of Precancerous Formations of the Cervix in Patients with «Small» Forms of Lesions

E.G. Sycheva, N.M. Nazarova, V.N. Prilepskaya

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

SUMMARY. Diagnostic and prognostic markers in the early diagnosis of precancerous formations of the cervix in patients with «small» forms of lesion are considered. It is concluded that molecular genetic, immunocytochemical and proteomic markers of cervicovaginal fluid will significantly reduce the time of diagnostic search and timely identify a group of patients with precancerous cervical disease.

KEYWORDS: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC MARKERS, EARLY DIAGNOSIS, PRECANCEROUS FORMATIONS, CERVIX, «SMALL» FORMS OF LESION

Введение

Рак шейки матки (РШМ) в России по-прежнему занимает пятое место среди онкологических заболеваний у женщин и имеет высокий уровень смертности. За последнее десятилетие РШМ все чаще стал встречаться среди молодых женщин репродуктивного возраста. Так, в 2021 году в России было зарегистрировано 15 364 новых случая РШМ и 5828 случаев смертей от данного заболевания. Известно, что в большинстве случаев РШМ возможно предотвратить с помощью профилактических мероприятий — своевременного проведения скрининга, основанного на современных методах диагностики с использованием молекулярно-генетических исследований, определения экспрессии маркеров пролиферации p16/Ki67 (иммуноцитохимия, иммуногистохимия), а также протеомного анализа цервиковагинальной жидкости. Из-за высокой частоты встречаемости особый интерес представляют пациентки с «малыми» формами поражения шейки матки — это женщины с персистенцией вируса папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) без изменений или с незначительными изменениями по данным цито-

логического заключения ASCUS (*Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance*, атипические клетки неясного значения) или LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesions*, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени).

Обсуждение

Первые попытки выявления злокачественных образований шейки матки были предприняты еще в 40-х годах XX века. В настоящее время во врачебную практику внедрена жидкостная цитология. Несмотря на то что цитологическое исследование является золотым стандартом в диагностике патологии шейки матки, в первичный скрининг постепенно был внедрен высокочувствительный тест на определение вируса папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР). Однако наличие ВПЧ не позволяет предположить характер папилломавирусной инфекции — персистенция или транзитное течение. Скрининг, основанный только на положительном результате ВПЧ ВР, безусловно, увеличивает количество направлений на расширенную кольпоскопию. Сложившаяся ситуация

неизбежно приводит к гипердиагностике, а также применению инвазивных методов исследования — биопсии, эксцизии шейки матки, выскабливанию цервикального канала и др. В связи с этим необходимы эффективные методы диагностики для определения групп с высоким риском предраковых и злокачественных новообразований шейки матки, которые нуждаются в незамедлительном лечении, и определения групп женщин, которым требуется динамическое наблюдение с повторным тестированием на ВПЧ или перевод на рутинный скрининг.

В 2019 году Американское общество по кольпоскопии и цервикальной патологии (ASCCP) внесло изменения в программу по ведению пациенток с вирусной инфекцией и (или) аномальными результатами цитологического заключения. Изменения основывались на оценке риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий тяжелой степени и (или) хуже (\geq CIN III) по результатам нынешнего и предыдущих скринингов. Были определены шесть пороговых значений, регламентирующих тактику ведения врача. В соответствии с данной системой оценки динамическое наблюдение рекомендовано при значениях риска \geq CIN III менее 4%. В настоящее время особый интерес представляет группа пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки. Согласно вышеуказанной оценке рисков пациентки с наличием ВПЧ 16/18 типов и отсутствием интраэпителиальных изменений и злокачественных процессов (NILM) по цитологии имеют риск \geq CIN III от 4 до 24%. Пациентки с другими высокоонкогенными типами ВПЧ (все, кроме ВПЧ 16/18 типов) с незначительными изменениями по данным цитологического исследования имеют риски \geq CIN III более 4% (ASCUS — 4,4%; LSIL — 4,3%) [1]. Пограничные и пороговые значения рисков ведут к необоснованным инвазивным методам исследования. Из-за низкой чувствительности цитологического исследования его результаты не всегда коррелируют с патоморфологическим диагнозом. Исследование С. Areán-Cuns подтвердило, что у 6,7% женщин с ВПЧ-инфекцией и NILM по цитологии гистологически была диагностирована дисплазия шейки матки умеренной и тяжелой степеней (\geq CIN II) [2]. В 2021 году в Китае проведен ретроспективный анализ сопоставления результатов патоморфологического диагноза и цитологических заключений. В исследовании участвовали 902 ВПЧ-позитивные женщины репродуктивного возраста с цитологическим заключением LSIL. Результаты гистологии в 15,4% случаев соответствовали CIN II, в 7,4% — CIN III, в 2% — РИМ [3]. Таким образом, четверть женщин (24,8%) имели плоскоклеточные поражения шейки матки, требовавшие хирургического лечения. На данный момент для своевременного выявления предраковых и злокачественных образований шейки матки в первичном скрининге необходимо разработать алгоритм ведения ВПЧ-положительных пациенток с нормальной цитологической картиной и незначительными цитологическими изменениями на основе биомаркеров.

Стратегии скрининга для выявления патологии шейки матки

Согласно клиническим рекомендациям «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эк-

тропион шейки матки» (2020) скрининг, основанный на анализе цитологического исследования, проводится всем женщинам начиная с возраста 21 года, с частотой 1 раз в 3 года. Женщинам, достигшим 30 лет, рекомендован комбинированный скрининг, включающий цитологическое исследование и ВПЧ-типирование, с частотой 1 раз в 5 лет. При цитологических заключениях ASCUS, LSIL рекомендовано проведение ВПЧ-типирования, а также в ряде случаев иммуноцитохимический анализ экспрессии p16/Ki67 для оценки степени тяжести неопластического процесса [4].

Т.С. Wright и соавт. проанализировали эффективность «двойного» окрашивания p16/Ki-67 у пациенток в первичном скрининге. Чувствительность «двойной» метки в диагностике \geq CIN III была статистически выше по сравнению с цитологическим мазком (74,9% против 51,9%; $p \geq 0,005$). Ими были сделаны выводы, что чувствительность «двойного» окрашивания p16/Ki67 выше на 13% по сравнению с оценкой только цитологического исследования, что позволяет своевременно выявлять пациенток с предраковыми заболеваниями шейки матки [5] (табл. 1). Именно этой группе пациенток необходимо незамедлительное проведение расширенной кольпоскопии с последующим проведением инвазивных исследований для верификации диагноза. По данным исследования X. Chen и соавт. (2022), «двойное» окрашивание p16/Ki67 показало статистически значимо более высокую чувствительность (82,8% против 66,7%), специфичность (51,6% против 44,4%), положительную прогностическую ценность (33,2% против 25,8%), отрицательную прогностическую ценность (91,2% против 82,1%) по сравнению с цитологическим мазком в диагностике CIN II. Аналогичная закономерность наблюдалась и у пациенток с \geq CIN III [6] (табл. 1). В исследовании С. Areán-Cuns (2018) была продемонстрирована высокая чувствительность «двойной» метки p16/Ki67 для прогнозирования \geq CIN III. Высокий уровень экспрессии обоих маркеров является признаком неопластической трансформации в эпителии под воздействием вирусной инфекции. Авторами были сделаны выводы о нецелесообразности использования инвазивных методов диагностики при отрицательной «двойной» метке у пациенток с ВПЧ-инфекцией. В этих случаях рекомендовано динамическое наблюдение: цитологический контроль и ВПЧ-типирование через 12 месяцев. В свою очередь низкий уровень специфичности для p16/Ki67 объясним непродолжительным периодом наблюдения и заявленным в исследовании окончательным диагнозом — не менее CIN II. Таким образом, пациентки с незначительными изменениями по данным гистологического исследования (\leq CIN I) считались ложноположительными. Однако в дальнейшем у некоторых из них могли сформироваться умеренные и тяжелые плоскоклеточные поражения (\geq CIN II), а положительный уровень экспрессии может быть расценен как предиктор к формированию предраковых заболеваний шейки матки [2] (табл. 1).

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что существует корреляция между типовой принадлежностью вируса папилломы человека и уровнем экспрессии p16/Ki67. Максимальный уровень экспрессии онкомаркеров p16/Ki67 определялся среди инфицированных женщин ВПЧ 16 и 18 типов. Уровень чувствительно-

Таблица 1. Характеристика эффективности цитологического исследования и оценки уровня экспрессии p16/Ki67 в диагностике CIN II/CIN III у пациенток с ВПЧ ВР

Table 1. Characteristics of the effectiveness of cytological examination and assessment of the level of p16/Ki67 expression in the diagnosis of CIN II/CIN III in patients with HR HPV

Название статьи Article title	Типы ВПЧ HPV types	Чувствительность Sensitivity (%)		Специфичность Specificity (%)		ППЦ Positive predictive value (%)		ОПЦ Negative predictive value (%)	
		p16/ Ki67	Цитология Cytology	p16/ Ki67	Цитология Cytology	p16/ Ki67	Цитология Cytology	p16/ Ki67	Цитология Cytology
T.C. Wright Jr (2017)	ВПЧ ВР high-risk HPV	74,9*	51,9*	74,1	75,0	18,5*	14*	97,4*	95,2*
X. Chen (2022)	ВПЧ ВР high-risk HPV	82,8*– 89,5*	66,7*–75*	51,6*– 47,2	44,4*–43,6	33,2*– 14,7	25,8*–11,9	91,2*– 97,8*	82,1*–94,5*
C. Areán-Cuns (2018)	ВПЧ ВР high-risk HPV	98,0	99,2	39,1*	6,93*	44,8	34,9	97,5	93,3

* Достоверно значимые отличия (p ≤ 0,05) / Reliably significant differences (p ≤ 0.05).

ППЦ — положительная прогностическая ценность.

ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность.

сти «двойного» окрашивания в группе пациенток с ВПЧ 16/18 типов был статистически выше, чем в группе пациенток с другими типами ВПЧ ВР (все, кроме ВПЧ 16/18) (86,8% против 78,2%; p = 0,0003) [5]. В 2020 году М.У. Jiang с соавт. проведен анализ выявления ≥CIN II/III, основанный на комбинации результатов «двойного» окрашивания p16/Ki-67 и типовой принадлежности вируса. По данным исследования, экспрессия онкобелков p16/Ki67 у пациенток, инфицированных ВПЧ 51/39/68/35, была не выявлена и сопоставима с уровнем экс-

прессии ВПЧ-отрицательных пациенток. Статистически чаще наблюдалась гиперэкспрессия p16/Ki67 у пациенток с ВПЧ 16 или 18 типа, а также с наличием ВПЧ 31/33/58/52/45/59/56/66 типов. Таким образом, «двойная» метка p16/Ki67 была положительна у женщин, инфицированных ВПЧ 16/18/31/33/58/52/45/59/56/66 типов, что может являться неотъемлемым предиктором формирования тяжелых поражений шейки матки [7, 8]. Многочисленные исследования подтверждают высокую чувствительность в диагностике ≥CIN II

Таблица 2. Диагностические характеристики «двойного» окрашивания p16/Ki-67 у пациентов с ASCUS/LSIL для выявления CIN II/III

Table 2. Diagnostic characteristics of p16/Ki-67 double staining in patients with ASCUS/LSIL for detection of CIN II/III

Название статьи Article title	Цитологическое заключение Cytological conclusion	Чувствительность/ Sensitivity (%)		Специфичность/ Specificity (%)	
		p16/Ki67	ВПЧ ВР high-risk HPV	p16/Ki67	ВПЧ ВР high-risk HPV
Bergeron C.	ASCUS	94,4	100	78,7*	60,4*
	LSIL	85,7*	98,4*	53,3*	15,6*
Frega A.	ASCUS	99,9	99,9	73,7*	19,1*
	LSIL	94,1*	88,2*	49*	29,7*
Yu L.	ASCUS/LSIL	87,5	91,7	66,4*	55,8*
Pirtea L.	ASCUS	66*	79*	93*	72*
	LSIL	59*	85*	79*	64*

* Достоверно значимые отличия (p ≤ 0,05) / Reliably significant differences (p ≤ 0.05).

у пациенток с положительной «двойной» меткой p16/Ki-67 и ВПЧ 16/18 типов: для CIN II — 91,2%, для CIN III — 91,9% [9].

М.Н. Uijterwaal изучена чувствительность и специфичность «двойного» окрашивания p16/Ki-67 в диагностике \geq CIN II среди ВПЧ-положительных женщин с нормальными результатами цитологического исследования. Чувствительность в исследуемой группе составила 73,3% (68,8%), специфичность 70,0% (72,8%) [10]. По данным исследования M.F. Ebisch (2017), использование «двойной» метки p16/Ki-67 среди пациенток с ВПЧ ВР и с отсутствием изменений по данным цитологического исследования или с незначительными изменениями (ASCUS/LSIL) повысило чувствительность до 92% (97%), специфичность до 71 (58%) в диагностике CIN II (\geq CIN III) соответственно [11].

Показано, что при ASCUS/LSIL уровень маркеров p16/Ki67 и тест на определение ВПЧ ВР имеют аналогичную чувствительность в диагностике CIN II/III, однако специфичность у метода «двойного» окрашивания была достоверно выше [7; 12–14]. По результатам работы C. Bergeron и соавт. «двойная» метка p16/Ki67 в выявлении CIN II/III у пациенток с цитологическим заключением ASCUS имела сравнительно одинаковую чувствительность с ВПЧ-тестом (94,4% против 100%, $p = 0,317$), но достоверно более высокую специфичность (78,7% против 60,4%, $p \geq 0,005$). У пациенток с LSIL «двойное» окрашивание p16/Ki67 показало более низкую чувствительность (85,7% против 98,4%, $p = 0,005$), однако специфичность была выше на 37,7% (53,3% против 15,6%, $p \geq 0,005$) по сравнению с ВПЧ-тестом [13] (табл. 2). Проведенное в Китае проспективное многоцентровое исследование показало, что чувствительность двух тестов — «двойная» метка p16/Ki67 и ВПЧ-типирование — для пациентов с ASCUS/LSIL не имела достоверно значимых отличий. Однако специфичность «двойного» окрашивания p16/Ki67 для плоскоклеточных поражений шейки матки была выше на 11% (66,4% против 55,8%) [7] (табл. 2). В 2019 году L. Pirtea и соавт. пришли к следующим выводам: специфичность «двойного» окрашивания p16/Ki-67 достоверно выше у пациенток моложе 30 лет по сравнению с типированием на ВПЧ [12] (табл. 2).

ASCCP использует рискориентированный подход к ведению ВПЧ-инфицированных женщин [1]. Результаты немногочисленных исследований в рамках данного подхода подтверждают закономерность, что в случаях с отрицательной экспрессией p16/Ki-67 у пациенток с ASCUS, LSIL по цитологии, независимо от типа ВПЧ, риск выявления \geq CIN III значительно меньше 4% [9, 15, 16]. Результаты исследований подтверждают безопасность и эффективность использования тест-системы «двойного» окрашивания в сортировке ВПЧ-положительных женщин с ASCUS, LSIL.

Также гиперэкспрессия p16/Ki67 предоставляет возможность узнать об онкопротеинах E6 и E7 ВПЧ, лежащих в основе молекулярных нарушений. В исследовании L. Pirtea в 2021 году был проведен

расчет эффективности «двойного» окрашивания p16/Ki67 и экспрессии онкобелка E6 у пациенток, инфицированных ВПЧ 16/18 типов, для выявления CIN II/III. В диагностике \geq CIN III «двойная» метка (p16/Ki67) имела высокую чувствительность по сравнению с результатом только цитологического заключения (60% против 24,4%), но более низкую специфичность (79,3% против 87%) ($p < 0,001$), тогда как определение онкобелка E6 имело низкую чувствительность — 37,8% и высокую специфичность — 83,5%. Таким образом, «двойная» метка p16/Ki67 и определение экспрессии онкобелка E6 могут быть использованы для своевременного выявления пациенток с неопластическим процессом шейки матки. S.M. Gupta и соавт. подчеркивают важность определения экспрессии онкобелков E6/E7 в ранней диагностике предраковых заболеваний шейки матки среди ВПЧ-позитивных пациенток с результатами цитологического исследования ASCUS/LSIL [17].

Помимо иммуноцитохимических маркеров для прогнозирования течения патологического процесса под воздействием вирусной инфекции можно использовать молекулярно-генетические маркеры — м-РНК функциональные гены человека, которые участвуют в регуляции клеточного цикла. У пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки и последующим прогрессированием заболевания наблюдалась потеря чувствительности к эстрогену и прогестерону за счет снижения рецепции, а также повышение уровня экспрессии маркеров клеточной пролиферации. В 2021 году была разработана модель расчета индекса риска прогрессии при «малых» формах поражения на основе экспрессии 11 мРНК функциональных генов и наличия ВПЧ ВР. С помощью регрессионной модели, учитывающей уровень экспрессии мРНК генов MKI67, CDKN2A, CCNB1, MYBL2, E6O, ANLN, UBE2T, PGR, ESR1, BAG1, BCL2 и наличие ВПЧ ВР, выявлено 88,3% CIN III и 100% РШМ. Для «малых» поражений шейки матки неблагоприятный и благоприятный прогнозы подтверждены в 81,5 и в 84,1% случаев соответственно [18]. Протеомный анализ цервикального жидкости свидетельствует о снижении уровня провоспалительных белков у пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки при элиминации ВПЧ [19–22].

Выводы

Комбинация разных маркеров в клинической практике — это огромный шаг в будущее для верного выбора тактики ведения пациенток с «малыми» формами поражения шейки матки. Молекулярно-генетические, иммуноцитохимические и протеомные маркеры цервикального жидкости позволят значительно сократить сроки диагностического поиска и своевременно определить группу пациенток с предраковым заболеванием шейки матки.

Литература/References

- Perkins R.B., Guido R.S., Castle P.E. et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020; 2 (24): 102.
- Areán-Cuns C., Mercado-Gutiérrez M., Paniello-Alastruey I. et al. Dual staining for p16/Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. *Observational Study Virchows Arch.* 2018; 5 (473): 599–606.

3. Xue H., Gao H., Zheng J. et al. Use of extended HR-HPV Genotyping in improving the Triage Strategy of 2019 ASCCP recommendations in Women with positive HR-HPV diagnosis and Simultaneous LSIL Cytology Results. *J Cancer*. 2021; 14 (12): 4332–4340. DOI: 10.7150/jca.55826
4. Gupta S.M., Warke H., Chaudhari H. et al. Human Papillomavirus E6/E7 oncogene transcripts as biomarkers for the early detection of cervical cancer. *J Med Virol*. 2022; 7 (94): 3368–3375. DOI: 10.1002/jmv.27700
5. Wright T.C Jr, Behrens C.M., Moore J.R. et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2017; 1 (144): 51–56. DOI: 10.1016/j.ygyyno.2016.10.031
6. Chen X., Chen C., Liu L. et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stain as triage test for high-risk HPV-positive women: A hospital-based cross-sectional study. *Cancer Cytopathol*. 2022; 12 (130): 955–963. DOI: 10.1002/cncy.22628
7. Yu L.L., Chen W., Lei X.Q. et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in detection of cervical precancer and cancers: a multicenter study in China. *Oncotarget*. 2016; 16 (7): 21181–9.
8. Jiang M.Y., Wu Z., Li T. et al. Performance of HPV Genotyping Combined with p16/Ki-67 in Detection of Cervical Precancer and Cancer Among HPV-Positive Chinese Women. *CancerPrevRes (Phila)*. 2020; 2 (13): 163–172. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0144
9. Wright T.C. Clinical validation of p16/Ki-67 dual-stained cytology triage of HPV-positive women: Results from the IMPACT. *Int J Cancer*. 2022; 3 (150): 461–471.
10. Uijterwaal M.H., Polman N.J., Witte B.I. et al. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: Baseline and longitudinal data. *Early Detection and Diagnosis*. 2015; 5: 2361–2368.
11. Ebisch R.M., Horst J., Hermsen M. et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology as triage test for high-risk human papillomavirus-positive women. *Mod Pathol*. 2017; 30: 1021–1031.
12. Pirtea L., Secosan C., Margan M. et al. p16/Ki-67 dual staining has a better accuracy than human papillomavirus (HPV) testing in women with abnormal cytology under 30 years old. *Comparative Study Bosn J Basic Med Sci*. 2019; 4 (19): 336–341. DOI:10.17305/bjbm.2018.3560
13. Bergeron C., Ikenberg H., Sideri M. et al. PALMS Study Group. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol*. 2015; 6 (123): 373–81.
14. Frega A., Pavone M., Sesti F. et al. Sensitivity and specificity values of high-risk HPV DNA, p16/ki-67 and HPV mRNA in young women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) or low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 24 (23): 10672–10677. DOI: 10.26355/eurrev_201912_19765
15. Wentzensen N., Clarke M.A., Bremer R. et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. *JAMA Intern Med*. 2019; 7 (179): 881–888.
16. Clarke M.A., Cheung L.C., Castle P.E. et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol*. 2019; 2 (5): 181–186. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4270
17. Torres-Ibarra L., Lorincz A.T., Wheeler C.M. et al. Adjunctive testing by cytology, p16/Ki-67 dual-stained cytology or HPV16/18 E6 oncoprotein for the management of HPV16/18 screen-positive women. *Int J Cancer*. 2021; 9 (148): 2264–2273.
18. Бурменская О.В., Назарова Н.М., Сычева Е.Г. и соавт. Применение молекулярно-генетических методов для диагностики и прогноза развития дисплазии тяжелой степени и рака шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2021; 10: 85–92. [Burmenskaya O.V., Nazarova N.M., Sycheva E.G. et al. Application of molecular genetic methods for the diagnosis and prognosis of the development of severe dysplasia and cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 10: 85–92. (In Russ.)].
19. Стародубцева Н.Л., Бржозовский А.Г., Бугрова А.Е. и соавт. Характеристика динамических изменений протеомного состава цервиковагинальной жидкости при заболеваниях шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2020; 7: 111–116. DOI: 10.18565/aig.2020.7.111-116 [Starodubtseva N.L., Brzhozovsky A.G., Bugrova A.E. et al. Characteristics of dynamic changes in the proteomic composition of cervicovaginal fluid in diseases of the cervix associated with the human papillomavirus. *Obstetrics and gynecology*. 2020; 7: 111–116. DOI: 10.18565/aig.2020.7.111-116 (In Russ.)].
20. 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. [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. (In Russ.)].
21. Дробин О.Ю., Попов А.А., Щукина Н.А. и соавт. Применение лазерных технологий в эндохирургии гиперпластических процессов эндометрия (обзор литературы). *Медицинский оппонент*. 2022; 4 (20): 76–80. [Drobin O.Y., Popov A.A., Shchukina N.A. et al. Application of laser technologies in endosurgery of endometrial hyperplastic processes (literature review). *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent*. 2022; 4 (20): 76–80. (In Russ.)].
22. Ашрафян Л.А. Новая лекарственная стратегия в терапии цервикальных неоплазий. *Медицинский оппонент*. 2019; 1 (5): 10–16. [Ashrafyan L.A. New drug strategy in the treatment of cervical neoplasias. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent*. 2019; 1 (5): 10–16 (In Russ.)].

Вклад авторов. Е.Г. Сычева, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. E. G. Sycheva, N. M. Nazarova, V. N. Prilepskaya: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

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

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.09.2023.

Принята к публикации: 20.11.2023.

Article received: 17.09.2023.

Accepted for publication: 20.11.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сычева Елена Геннадьевна, к.м.н., врач*.

ORCID: 0000-0002-2527-7853.

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник*.

ORCID: 0000-0001-9499-7654.

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор*.

ORCID: 0000-0003-3993-7629.

* 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

Sycheva Elena Gennadievna, PhD, doctor*.

ORCID: 0000-0002-2527-7853.

Nazarova Niso Mirzoevna, MD, PhD of Medical Sciences, Senior Researcher*.

ORCID: 0000-0001-9499-7654.

Prilepskaya Vera Nikolaevna, MD, PhD of Medical Sciences, Professor*.

ORCID: 0000-0003-3993-7629.

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

Роль кольпоскопии в диагностике патологии шейки матки

Г.Р. Байрамова, д. м. н., А.О. Андреев, Е.М. Фатеева

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

РЕЗЮМЕ. В настоящее время научное сообщество акцентирует внимание на проблеме патологии шейки матки. Актуальные тенденции во всем мире свидетельствуют о том, что с каждым годом заболеваемость и смертность в связи с выявлением рака шейки матки (РШМ) увеличивается. Тем не менее в последние годы наблюдается динамический рост количества исследований, посвященных совершенствованию методов диагностики патологии шейки матки. Активный поиск способов повышения эффективности выявления заболеваний шейки матки включает в себя не только лабораторные методы диагностики, но и техники, применяемые при клиническом осмотре пациента, в том числе расширенную кольпоскопию. Достижения в технологическом развитии на основе программ с применением машинного обучения в долгосрочной перспективе способны значительно повысить эффективность, диагностическую точность расширенной кольпоскопии, а также снизить элемент субъективности данного метода исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РАСШИРЕННАЯ КОЛЬПОСКОПИЯ, ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, РАК ШЕЙКИ МАТКИ, ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Байрамова Г.Р., Андреев А.О., Фатеева Е.М. Роль кольпоскопии в диагностике патологии шейки матки. Медицинский оппонент. 2023; 4 (24): 40–47 [Bayramova G.R, Andreev A.O., Fateeva E.M. The role of colposcopy in the diagnosis of cervical pathology. Meditsinskiy opponent = Medical opponent. 2023; 4 (24): 40–47 (In Russ.)].

The Role of Colposcopy in the Diagnosis of Cervical Pathology

G.R. Bayramova, A.O. Andreev, E.M. Fateeva

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. Currently, the scientific community is focusing on the problem of cervical pathology. Current trends around the world indicate that every year the incidence and mortality due to the detection of cervical cancer (CC) is increasing. However, in recent years there has been a dynamic increase in the number of studies devoted to improving methods for diagnosing cervical pathology. The active search for ways to improve the detection of cervical diseases includes not only laboratory diagnostic methods, but also techniques used during the clinical examination of the patient, such as extended colposcopy. Advances in technological development based on programs using machine learning in the long term can significantly increase the efficiency and diagnostic accuracy of extended colposcopy, as well as reduce the element of subjectivity of this research method.

KEYWORDS: EXTENDED COLPOSCOPY, HUMAN PAPILLOMAVIRUS, CERVICAL CANCER, ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Введение

Несмотря на активное проведение во многих странах национальных программ скрининга на рак шейки матки (РШМ) и введение вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) в календарь прививок, РШМ продолжает занимать лидирующие позиции в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности. В 2020 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала глобальную стратегию по ликвидации РШМ как проблемы общественного здравоохранения путем снижения заболеваемости ниже черты в 4 на 100 тыс. населения [1]. Согласно последнему опубликованному в марте 2023 года отчету HPV Centre в настоящее время в мире проживает около 3 млрд женщин старше 15 лет, которые находятся в зоне потенциального риска развития РШМ [2]. При этом общемировой показателем заболеваемости РШМ составляет 13,3 на 100 тыс. населения.

Как известно, главным этиологическим предиктором развития злокачественных новообразований (ЗНО) шейки матки является ВПЧ. С каждым годом

регистрируется все больший процент ВПЧ-положительного РШМ: с 5,9% в 1990 году, 92,9% в 2010 году до 99% в 2020 году [3, 4]. Требуется внимания тот факт, что ВПЧ ассоциирован с 4,5% всех выявляемых у человека вне зависимости от гендерной принадлежности злокачественных новообразований [5]. Тенденция к увеличению частоты ВПЧ-положительных случаев РШМ связана с усовершенствованием методики обнаружения ВПЧ.

Мировое сообщество делает акцент на высокую чувствительность тестирования на ВПЧ в отношении развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки (SIL). Тест на ВПЧ уже применяется многими странами в качестве первичного скринингового метода вместо цитологического исследования [6–8]. Последние современные руководства, посвященные этому направлению, отмечают доминирующую роль ВПЧ-тестирования [9], в том числе приводятся данные о снижении риска необоснованной инвазивной диагностики, гипердиагностики и выбора неправильной тактики ведения пациентов при соблюдении новых тенденций скрининговых программ.

Роль расширенной кольпоскопии в диагностике заболеваний шейки матки

Проведение скрининговых методов исследования позволяет достичь значимых результатов в профилактике развития РШМ. По принятым стандартам ВОЗ важным методом диагностики патологии шейки матки является расширенная кольпоскопия, и ее роль неопределима при проведении прицельной биопсии шейки матки с целью гистологической верификации диагноза [10]. Несмотря на то что патоморфологическое исследование остается золотым стандартом диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки, его точность существенно зависит именно от кольпоскопических навыков врача. Прицельная биопсия шейки матки может проводиться только под контролем кольпоскопии для максимально точного определения патологического участка эпителия и последующего проведения гистологического исследования биоптата шейки матки именно из этой зоны. Расширенная кольпоскопия проводится с применением 3% или 5% раствора уксусной кислоты и раствора Люголя, что позволяет оценить состояние эпителия шейки матки, сосудов, определить характер и локализацию патологического участка на экзоцервиксе и провести оценку эффективности консервативного, деструктивного или эксцизионного лечения шейки матки. Относительная простота метода, безболезненность и возможность выполнения исследования в амбулаторных условиях являются преимуществами расширенной

кольпоскопии. В то же время расширенная кольпоскопия имеет ряд недостатков, наиболее важным из которых является субъективность метода. Комитет Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP) разработал рекомендации по стандартизации описательной терминологии кольпоскопии [11]. Целью создания данных рекомендаций являлось упрощение и облегчение интерпретации кольпоскопической картины. В качестве основы для создания новой терминологии ASCCP была взята международная терминология IFPCS, созданная в 2011 году [12]. Новая терминология ASCCP включает пять основных описательных групп [13]:

1. Общая оценка кольпоскопической картины.
2. Наличие ацетобелых изменений эпителия.
3. Описание нормальной кольпоскопической картины.
4. Описание аномальной кольпоскопической картины.
5. Другие кольпоскопические признаки.

Подробные параметры каждой группы представлены в **табл. 1**.

С целью повышения объективности расширенной кольпоскопии и ее прогностической точности в клиническую практику была добавлена шведская система оценки кольпоскопической картины, которая суммируется из пяти показателей:

- ацетобелый эпителий;
- края и поверхность;
- сосуды;
- размер очага поражения;
- окрашивание раствором Люголя.

Таблица 1. Кольпоскопическая терминология ASCCP (2017) (13)

Table 1. ASCCP Colposcopic Terminology (2017) (13)

Категория Category	Особенности/критерии Features/criteria	Подробности Details
Общая оценка General assesment	Визуализация шейки матки Visualization of the cervix	Полностью визуализируется / полностью не визуализируется Fully visualized /not fully visualized
	Визуализация зоны перехода цилиндрического эпителия в многослойный плоский Visualization of the transition zone between columnar epithelium and stratified squamous epithelium	Полностью визуализируется / полностью не визуализируется Fully visualized /not fully visualized
Наличие ацетобелых изменений эпителия Presence of acetowhite changes in the epithelium	Выявление ацетобелого эпителия с помощью применения 3–5%-ной уксусной кислоты Detection of acetowhite epthelium using 3–5% acetic acid	Да/нет Yes/no
Нормальная кольпоскопическая картина Normal colposcopic findings	Многослойный плоскоклеточный эпителий: зрелый, атрофичный Original squamous epithelium: mature, atrophic	
	Цилиндрический эпителий Columnar epithelium	
	Эктопия/эктропион шейки матки Ectopia/ectropion of the cervix	
	Метаплазированный эпителий Metaplastic squamous epithelium	
	Наботовы кисты Nabothian cysts	
	Открытые устья желез Open gland openings	
	Децидуоз при беременности Deciduosis in pregnancy	
Извитость сосудов подслизистой оболочки Tortuosity of submucosal vessels		

Продолжение таблицы 1

Continuation of table 1

Категория Category	Особенности/критерии Features/criteria	Подробности Details
Аномальная кольпоскопическая картина Abnormal colposcopic findings	Наличие патологического очага (ацетобелый эпителий или др.) Presence of a pathological focus (acetowhite epithelium or others)	Да/нет Yes/no
	Локализация патологического очага Location of each lesion	Часы по данным условного циферблата Clock position
		Зона перехода цилиндрического эпителия в плоский (да/нет) At the SCJ (yes/no)
		Визуализация поражения (полностью / не полностью) Lesion visualized (fully / not fully)
		Сопутствующие поражения Satellite lesion
	Размер патологического очага Size of each lesion	Цервикальные квадранты, захваченные поражением No. cervical quadrants the lesion involves
		Процент площади поверхности зоны трансформации, занятой поражением Percentage of surface area of TZ
	Признаки слабовыраженного поражения Low-grade features	Ацетобелые изменения Acetowhite Тонкий полупрозрачный Thin/translucent Быстро исчезающий Rapidly fading
		Ацетобелые изменения Acetowhite Нежная мозаика Fine mosaic Нежная пунктация Fine punctuation
		Ацетобелые изменения Acetowhite Нечеткая граница Irregular/geographic border
		Ацетобелые изменения Acetowhite Кондиломатозный/ приподнятый/ папиллярный Condylomatous/raised/papillary
		Плоская поверхность Flat
Признаки выраженного поражения High-grade features	Ацетобелые изменения Acetowhite Толстый/плотный Thick/dense Быстро проявляется / медленно исчезает Rapidly appearing /slowly fading Закупоренные крипты открытых желез Cuffed crypt (gland) openings Неоднородный красный и белый Variegated red and white	
	Ацетобелые изменения Acetowhite Грубая мозаика Coarse mosaic Грубая пунктация Coarse punctuation	

Продолжение таблицы 1

Continuation of table 1

Категория Category	Особенности/критерии Features/criteria	Подробности Details
		Ацетобелые изменения Acetowhite Четкая граница Sharp border Обозначение внутренней границы (внутреннее поле) Inner border sign (internal margin) Признак гребня Ridge sign Шелушение границ Peeling edges
		Рельеф Contour Плоский/гладкий Flat
		Сросшиеся сосочки Fused papillae
	Подозрение на инвазивный рак Suspicious for invasive cancer	Атипичные сосуды Atypical vessels Неровная поверхность Irregular surface Экзофитное поражение Exophytic lesion Некроз Necrosis Язва Ulceration Опухоль или крупное новообразование Tumor or gross neoplasm Может и не быть ацетобелым May not be acetowhite
	Неспецифические признаки Other (nonspecific)	Лейкоплакия Leukoplakia Эрозия Erosion Контактная кровоточивость Contact bleeding Рыхлая ткань Friable tissue
	Реакция на окрашивание раствором Люголя Lugol's staining	Не проводилось Not used Не окрашивается Nonstained Окрашивается Stained Частично окрашивается Partially stained
Другие кольпоскопические признаки Miscellaneous findings	Полип Polyp (ectocervical or endocervical)	
	Воспаление Inflammation	
	Стеноз Stenosis	
	Врожденная зона трансформации Congenital TZ	
	Врожденные аномалии Congenital anomaly	
	Последствия лечения (образование рубцов) Post-treatment consequence (scarring)	

Окончание таблицы 1

End of table 1

Категория Category	Особенности/критерии Features/criteria	Подробности Details
Результат кольпоскопической картины Colposcopic impression	Нормальная кольпоскопическая картина Normal/benign	
	Низкая степень поражения Low grade	
	Высокая степень поражения High grade	
	Рак Cancer	

Таблица 2. Шведская система оценки кольпоскопических признаков (14)

Table 2. The Swedish system for evaluating colposcopic signs (14)

Шведская система Swede scores	0	1	2
Поглощение уксусной кислоты Aceto uptake	Нулевой или прозрачный Zero or transparent	Тонкий, молочный Thin, milky	Четкие контуры, непрозрачный, похожий на стеарин Distinct, stearin-like
Края и поверхность Margin and surface	Нулевая или размытая Zero or diffuse	Четкие края, но неправильной, зазубренной формы, «географической» Sharp but irregular, jagged, geographical, satellites	Четкие и ровные края; разница в уровне поверхности, в том числе ободки вокруг открытых желез Sharp and even, difference in surface levels including «cuffing»
Сосуды Vessels	Тонкие, регулярные Fine, regular	Отсутствуют Absent	Расширенные или атипичные сосуды Coarse or atypical vessels
Размер поражения Lesion size	< 5 мм	5–15 мм или охватывающий 2 квадранта шейки матки 5–15 mm or spanning 2 quadrants	> 15 мм, или охватывающий 3–4 квадранта, или эндоцервикально не определяется > 15 mm or spanning 3–4 quadrants or endocervically undefined
Окрашивание йодом Iodine staining	Коричневое Brown	Слабое или пятнисто-желтое Faintly or patchy yellow	Отчетливо желтое Distinct yellow

Каждый показатель оценивается от 0 до 2 баллов (табл. 2). Если общий балл менее 5, то следует исключить высокодифференцированное поражение эпителия шейки матки; при общем балле от 5 до 7 — поражение низкой или высокой степени, для уточнения диагноза требуется проведение биопсии; общий балл более 7 указывает на наличие высокодифференцированного поражения или даже инвазивного рака [14].

P.L. Samros и соавт. (2022) был проведен сравнительный анализ между использованием кольпоскопической терминологии IFCPC и шведской шкалой оценивания. Результаты работы свидетельствуют о большей эффективности применения именно шведской системы. Номенклатура IFCPC продемонстрировала чувствительность, специфичность и точность на уровне 85,71, 55,00 и 67,64% соответственно, в то время как шведская шкала показала чувствительность, специфичность и точность на уровне 100, 63,15 и 79,41% соответственно [15]. При этом при повышении балла шкалы до ≥ 8 чувствительность и специфичность в отношении прогнозирования CIN II+ составила 100 и 90% соответственно.

Многие исследователи изучали корреляцию между заключением расширенной кольпоскопии и последующим результатом патоморфологического исследования. Единого мнения в данном вопросе не существует до сих пор, так как, с одной

стороны, приводятся доказательства диагностической точности расширенной кольпоскопии, с другой — низкой чувствительности и специфичности данного метода диагностики. Так, в исследовании P. Adsul и соавт. (2017) проведено сравнение результатов кольпоскопического исследования и патоморфологического заключения биоптатов, полученных в ходе выполнения прицельной биопсии шейки матки у 1482 пациенток. Частота совпадения двух результатов составила всего 65,5%, при этом заключения расширенной кольпоскопии всегда недооценивали поражение эпителия шейки матки [16]. Тем не менее при выполнении расширенной кольпоскопии опытным сертифицированным специалистом точность кольпоскопии может превышать 80%. Подтверждением служат результаты исследования F.A. Stuebs и соавт. (2022), в рамках которого было выполнено 4778 расширенных кольпоскопий. Оценка совпадений между заключением кольпоскопии и результатом гистологического исследования показала, что диагноз CIN I совпал в 43,4%, CIN II — в 59,5%, CIN III — в 78,5%, карцинома — в 53,9% случаев [17]. Однако при сравнении заключений только опытных кольпоскопистов, имеющих стаж более 10 лет, степень совпадения заключений кольпоскопии и гистологического исследования составила 80,1% (771/963). Отметим также, что степень совпадения заключений для врачей с опытом прове-

дения расширенных кольпоскопий менее 5 лет составила 65,9% (779/1182). При этом разница между опытными и начинающими кольпоскопистами была статистически значимой ($p < 0,001$). Однако в ходе исследования было выявлено, что зона трансформации также играет важную роль в достоверности заключений расширенной кольпоскопии. Так, уровень совпадения заключений гистологического исследования и расширенной кольпоскопии при зоне трансформации первого типа (ЗТ1) достигал 72,8% (862/1184), при зоне трансформации второго типа (ЗТ2) — 76,6% (670/885), при зоне трансформации третьего типа (ЗТ3) — 66,4% (326/491). При этом модель логистической регрессии показала, что разница между результатами ЗТ1 и ЗТ2 не была статистически значимой ($p = 0,053$), тогда как разница между ЗТ1 и ЗТ3 была значимой ($p = 0,009$). Кроме того, была проверена гипотеза, согласно которой гораздо более затруднительно предположить степень поражения шейки матки на основании заключения расширенной кольпоскопии у женщин более старшего возраста, чем у пациенток более молодого возраста. Данные авторов статьи демонстрируют отсутствие разницы в диагностической точности кольпоскопии между пациентками старше и младше 35 лет (71,3% vs 74,1%).

Крайне многообещающим методом исследования в нескольких крупных научных работах (23–27) показала себя программная кольпоскопия на основе искусственного интеллекта или глубокого обучения



Диагностическую эффективность кольпоскопии продолжают изучать на новом уровне технологического развития. В последние годы во многих странах разрабатываются и постепенно внедряются в клиническую практику программы на основе машинного или глубокого обучения. В основу новой технологии положен анализ массива данных, состоящего из сотен или тысяч подготовленных фотосетов, размеченных в соответствии с установленной и закодированной в программе легендой элементов изображения, соответствующих различным коль-

поскопическим картинкам. Программа, условно называемая искусственным интеллектом, запоминает повторяющиеся элементы легенды и при правильном написании исходного кода программы и достаточном количестве фотосетов начинает самостоятельно анализировать кольпоскопические картины, не уступая в точности опытным врачам. Так, Р. Хуе и соавт. (2020) разработали искусственный интеллект (CAIADS) для оценки результатов расширенной кольпоскопии. Согласно полученным результатам выявление патологических очагов при кольпоскопическом исследовании с применением CAIADS было выше (82,2%), чем при традиционной расширенной кольпоскопии (65,9%) [18]. Эти данные подтверждаются результатами другого исследования, выполненного с применением CAIADS. В работе А. Уи и соавт. (2023) демонстрируется чувствительность CAIADS для обнаружения CIN II+ и CIN III+, которая соответствовала уровню 80,6%. При этом диагностическая точность искусственного интеллекта соответствовала заключениям врача, имеющего опыт проведения расширенных кольпоскопий более 20 лет. Кроме того, при определении РПМ CAIADS достиг максимальной чувствительности — 100% [19].

Выводы

Таким образом, для определения наиболее верной стратегии лечения заболеваний шейки матки расширенная кольпоскопия используется в сочетании с различными диагностическими методами. Однако точность кольпоскопии вызывает беспокойство во всем мире из-за ее субъективного характера, поскольку она во многом зависит от опыта и знаний врача. Значимый диагностический диапазон кольпоскопии отражается в больших различиях в степени соответствия между результатами кольпоскопии и гистологического исследования, который варьирует от 37 до 66% [20–22].

Большие достижения в области технологий искусственного интеллекта в последние годы позволяют перейти на качественно новый уровень диагностики патологии шейки матки. Крайне многообещающим методом исследования в нескольких крупных научных работах [23–27] показала себя программная кольпоскопия на основе искусственного интеллекта или глубокого обучения.

Следовательно, расширенная кольпоскопия остается актуальным методом диагностики поражений шейки матки. Новые тенденции в области компьютерных технологий позволяют повысить диагностическую точность кольпоскопии и являются эффективной программой поддержки решений врачей, еще не имеющих значительного опыта в проведении расширенной кольпоскопии.

Литература/References

1. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021. URL: www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/ (accessed 4 November 2022).
2. Bruni L., Albero G., Serrano B. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023. URL: <https://hpcvcentre.net/statistics/reports/WXW.pdf> (accessed 4 November 2023).
3. Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R. et al. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev.* 2020 Jan; 8 (1): 28–37. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31791846.
4. Lee J.E., Chung Y., Rhee S. et al. Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer. *BMB Rep.* 2022 Sep; 55 (9): 429–438. PMID: 35725012; PMCID: PMC9537028.
5. Nelson C.W., Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res.* 2023 Jun; 15: 200258. Epub 2023 Feb 20. PMID: 36812987; PMCID: PMC10063409.

6. Portnoy A., Pedersen K., Trogstad L. et al. Impact and cost-effectiveness of strategies to accelerate cervical cancer elimination: a model-based analysis. *Prev Med.* 2021; 144: 106276.
7. Hall M.T., Simms K.T., Lew J.B. et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *The Lancet Public Health.* 2019; 4: 19–27.
8. Burger E.A., Smith M.A., Killen J. et al. Projected time to elimination of cervical cancer in the USA: a comparative modelling study. *Lancet Public Health.* 2020; 5: 213–22.
9. Willows K., Selk A., Auclair M.-H. et al. Canadian Colposcopy Guideline: A Risk-Based Approach to Management and Surveillance of Cervical Dysplasia. *Curr. Oncol.* 2023; 30: 5738–5768.
10. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. 2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824> (accessed 1 June 2023).
11. Khan M.J., Werner C., Darragh T.M. et al. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Colposcopy Standards Colposcopy Standards: role of colposcopy, benefits, potential harms, and terminology for colposcopic practice. *J Low Genit Tract Dis.* 2017; 21: 223–9.
12. Bornstein J., Bentley J., Bosze P. et al. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012; 120: 166–72.
13. Wentzensen N., Massad L.S., Mayeaux E.J. et al. Evidence-Based Consensus Recommendations for Colposcopy Practice for Cervical Cancer Prevention in the United States. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* October 2017. 21 (4): 216–222.
14. Hariprasad R., Mittal S., Basu P. Role of colposcopy in the management of women with abnormal cytology. *Cytojournal.* 2022; 19: 40.
15. Campos P.L., do Val Guimarães I.C.Ch., Fialho S.C.A.V. et al. Association of Swede Score and 2011 IFPC Nomenclature in Women with Abnormal Cytology. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022; 44 (10): 938–944.
16. Adsul P., Manjunath N., Srinivas V. et al. Implementing community-based cervical cancer screening programs using visual inspection with acetic acid in India: a systematic review. *Cancer Epidemiol.* 2017; 49: 161–174.
17. Stuebs F.A., Dietl A.K., Behrens A. et al. Concordance Rate of Colposcopy in Detecting Cervical Intraepithelial Lesions. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(10): 2436.
18. Xue P., Tang C., Li Q. et al. Development and Validation of an Artificial Intelligence System for Grading Colposcopic Impressions and Guiding Biopsies. *BMC Med.* 2020; 18 (1): 406.
19. Wu A., Xue P., Abulizi G. et al. Artificial intelligence in colposcopic examination: A promising tool to assist junior colposcopists. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1060451.
20. Li J., Wang W., Yang P. et al. Analysis of the agreement between colposcopic impression and histopathological diagnosis of cervical biopsy in a single tertiary center of Chengdu. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 304: 1033–41.
21. Fan A., Wang C., Zhang L. et al. Diagnostic value of the 2011 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Terminology in predicting cervical lesions. *Oncotargets Ther.* 2018; 9: 9166–76.
22. Tatiyachonwiphut M., Jaishuen A., Sangkarat S.P. et al. Agreement between colposcopic diagnosis and cervical pathology: Siriraj hospital experience. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 423–6.
23. Zimmer-Stelmach A., Zak J., Pawlosek A. et al. The application of artificial intelligence-assisted colposcopy in a tertiary care hospital within a cervical pathology diagnostic unit. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12: 106.
24. Kim S., Lee H., Lee S. et al. Role of artificial intelligence interpretation of colposcopic images in cervical cancer screening. *Healthcare (Basel).* 2022; 10: 468.
25. Liu L., Wang Y., Liu X. et al. Computer-aided diagnostic system based on deep learning for classifying colposcopy images. *Ann Transl Med.* 2021; 9: 1045.
26. Yuan C., Yao Y., Cheng B. et al. The application of deep learning based diagnostic system to cervical squamous intraepithelial lesions recognition in colposcopy images. *Sci Rep.* 2020; 10: 11639.
27. Байрамова Г.Р., Амирханян, А.С., Костава М.Н., Бурменская О.В. ВПЧ, ко-инфекция и плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: поиск взаимосвязи. *Медицинский оппонент.* 2019; 1 (5): 59–64. [Bairamova G.R., Amirhanyan A.S., Kostava M.N., Burmenskaya O.V. HPV, coInfection and cervix squamous intraepithelial lesions: correlation exploring. *Meditsinskiy opponant = Medical opponant.* 2019; 1 (5): 59–64. (In Russ.)].

Вклад авторов. Г.Р. Байрамова: разработка дизайна, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование текста рукописи; А.О. Андреев: анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Е.М. Фатеева: написание текста статьи.

Author contribution. G.R. Bayramova: design development, analysis of publications on the topic of the article, writing the text of the article, editing the text of the manuscript; A.O. Andreev: analysis of publications on the topic of the article, writing the text of the article; E.M. Fateeva: writing the text of the article.

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

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 23.10.2023.

Принята к публикации: 20.11.2023.

Article received: 23.10.2023.

Accepted for publication: 20.11.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Байрамова Гюльдана Рауфовна, д.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, профессор*, заведующая по

клинической работе научно-поликлинического отделения. ORCID: 0000-0003-4826-661X.

Андреев Александр Олегович, врач — акушер-гинеколог научно-поликлинического отделения*. ORCID: 0000-0002-9835-440X.

Фатеева Евгения Михайловна, клинический ординатор*.

* 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: med@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Bayramova Guldana Raufovna, MD, PhD of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Department of Professional Education*. Head of Clinical Work of the Research and Outpatient Department. ORCID: 0000-0003-4826-661X.

Andreev Alexander Olegovich, Obstetrician-gynecologist of the Research and Outpatient Department*. ORCID: 0000-0002-9835-440X.

Fateeva Evgenia Mikhailovna, Clinical Resident, Specialty Obstetrics and Gynecology*.

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

XI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

19–20 АПРЕЛЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



XVIII Международный конгресс ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

16–19 января
2024

Уважаемые коллеги!

С 16 по 19 января 2024 года пройдет XVIII Междуна-
родный конгресс по репродуктивной медицине.

Традиционно насыщенная программа с участием российских и зарубежных экспертов позволит ознакомиться с инновациями вспомогательных репродуктивных технологий, медицины матери и плода, гинекологической эндокринологии и онкологии, репродуктивной хирургии.

Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
- Российская Ассоциация Гинекологов-Эндоскопистов (РАГЭ)
- Общество по репродуктивной медицине и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)

Участие бесплатное, по предварительной регистрации
на официальном сайте reproductive-congress.ru/index.php

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо», более подробная информация на сайте mediexpo.ru



УДК 618.1-006.882.04:005

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа: обзор публикаций и собственные результаты лечения

Л.А. Мещерякова¹, д.м.н., Н.М. Гиголаева¹, А.И. Карселадзе², проф., М.А. Чекалова³, проф.,
А.А. Мещеряков⁴, д.м.н.

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

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

³ Институт повышения квалификации ФМБА России, г. Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина» Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. К редким морфологическим вариантам трофобластических опухолей относятся опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль и смешанные трофобластические опухоли, составляя 5–7% от всех опухолей трофобласта. Мировой опыт лечения больных трофобластической опухолью плацентарного ложа представлен в литературе немногим более 400 наблюдениями. Важная особенность данной патологии — непредсказуемость течения: от доброкачественного до агрессивного с отдаленным метастазированием и невысокой чувствительностью к противоопухолевой лекарственной терапии. Опухоль отличается большей частотой возникновения рецидивов в сравнении с хориокарциномой. От правильности постановки диагноза и выбора индивидуальной тактики лечения напрямую зависит исход болезни. В статье проведен обзор публикаций и анализ собственного опыта.

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

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Мещерякова Л.А., Гиголаева Н.М., Карселадзе А.И. и соавт. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа: обзор публикаций и собственные результаты лечения. Медицинский оппонент. 2023; 4 (24): 48–55. [Meshcheryakova L. A., Gigolaeva N. M., Karseladze A. I. et al. Trophoblastic tumor of the placental bed: review of publications and own treatment results. Meditsinskiy opponent = Medical opponent. 2023; 4 (24): 48–55. (In Russ.)].

UDK 618.1-006.882.04:005

Trophoblastic Tumor of the Placental Bed: Review of Publications and Own Treatment Results

Л.А. Meshcheryakova¹, N.M. Gigolaeva¹, A.I. Karseladze², M.A. Chekalova³, A.A. Meshcheryakov⁴

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

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center of Physico-Chemical Medicine named after Academician Yu.M. Lopukhin» Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

SUMMARY. Placental site trophoblastic tumor, epithelioid trophoblastic tumor and mixed trophoblastic tumors are rare types of gestational trophoblastic neoplasms. Its present 5–7% of gestational trophoblastic neoplasms. There are only 400 described cases of placental site trophoblastic tumors cases in the literature. These tumors have different behavior from benign to malignant nature with distant metastases and low sensitivity to antineoplastic drugs. Placental site trophoblastic tumor is more potent to relapse in compare to gestational choriocarcinoma. The correct diagnosis and individual treatment plan are crucial for success of treatment. We present the review of recent literature and our own experience.

KEYWORDS: GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA, PLACENTAL SITE TROPHOBLASTIC TUMORS, CHORIONIC GONADOTROPIN, PLACENTAL LACTOGEN

Введение

Трофобластическая болезнь (ТБ) включает в себя спектр различных патологических состояний трофобласта: от доброкачественного пузырного заноса до разнообразных злокачественных форм, таких как наиболее частая хориокарцинома, инвазивный пузырный занос и редкие виды неоплазий — эпителиоидная трофобластическая опухоль, опухоль плацентарного ложа и смешанные формы. Посколь-

ку трофобластическая болезнь всегда ассоциирована с беременностью и риск возникновения неоплазии (злокачественной опухоли) не зависит от исхода предшествующей беременности и срока ее давности, клиницистам следует знать о возможности появления злокачественной трофобластической опухоли (ЗТО) у любой женщины, которая имеет в анамнезе хотя бы одну беременность. Однако чаще ЗТО развивается после пузырного заноса (до 50%), в 25% после родов и в 25% после аборта и характеризуются агрессивным течением

ем — быстрым ростом первичной опухоли с глубокой инвазией в окружающие ткани, нарушением целостности сосудов, нередко сопровождающимся массивным кровотечением (как наружным, так и внутренним) и необходимостью экстренного хирургического вмешательства. ЗТО быстро метастазируют в легкие, а затем и в другие паренхиматозные органы и головной мозг. Важным критерием диагностики болезни является геометрически нарастающий уровень сывороточного бета-хорионического гонадотропина (ХГЧ), который можно считать 100%-ным маркером ТБ (если исключена развивающаяся беременность). Ранняя диагностика ЗТО и проведение пациентке современной стандартной химиотерапии в соответствии с принадлежностью ее к группе риска резистентности позволяют достичь полного выздоровления более 90% всех больных, сохранив им репродуктивную функцию. Возникновение множественной лекарственной резистентности опухоли к химиотерапии и рецидивирующее течение болезни является одной из самых сложных проблем в лечении ЗТО. В этой группе пациенток отмечается значительно худший прогноз. Так, по данным Л.А. Мещеряковой, частота полных ремиссий при резистентности ЗТО составила лишь 87,5%, а при рецидивах болезни только 72% [1].

Редкие трофобластические опухоли в структуре трофобластической болезни составляют 5–7%.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 1996 по 2019 год редкие формы ЗТО диагностированы в 6,2% (36 из 578) наблюдений. Интересным фактом оказалась высокая частота резистентности в группе больных с редкими формами. Так, из 72 пациенток с резистентностью опухоли у 9 (13%) были верифицированы редкие формы. В 21 (30%) наблюдении не было гистологической верификации, но по особенностям течения болезни и ответа на лечение можно предположить наличие у части из них также редкой трофобластической неоплазии. Таким образом, актуальным является как изучение мирового, так и анализ собственного опыта [1, 2].

В 1976 году одними из первых описали трофобластическую опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ) R.J. Kurman с соавторами, наблюдая за пациентками с различными формами трофобластической болезни. При этом данная опухоль была расценена ими как «преувеличенная» форма взаимодействия нормально-го трофобласта с плацентарным ложем [3]. В 1981 году L.V. Twiggs и соавт. наблюдали пациентку с диагнозом трофобластическая псевдоопухоль, погибающую от прогрессирования заболевания, несмотря на применение массивной химиотерапии (ХТ), которая оказалась неэффективной [4]. R.H. Young и соавт. в 1981 году на основании данных литературы и собственных наблюдений впервые дали современное название этой патологии — placental site trophoblastic tumor (PSTT). С 1981 года применяется термин «трофобластическая опухоль плацентарного ложа» (ТОПЛ), в дальнейшем принятый ВОЗ [5]. К 2002 году, по данным T.V. Ajithkumar и соавт., в мировой литературе насчитывалось около 200 наблюдений ТОПЛ, что составляло 0,4–2% от всех трофобластических опухолей [6]. К настоящему времени историй болезни пациенток с ТОПЛ насчитывается немногим более 400.

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа (ТОПЛ) представляет собой редкое неворсинчатое новообразование, которое развивается вследствие инфильтрации эндометрия, миометрия пролиферирующими клетками промежуточного трофобласта

с элементами цито- и синцитиотрофобластических клеток. Основным клеточным компонентом опухоли является пролиферирующий цитотрофобласт, способный образовывать скопления в виде групп клеток, похожих на слои или гнезда, и проникать между мышечными волокнами миометрия.

Большинству опухолей плацентарного ложа предшествовали роды, реже искусственный аборт или самопроизвольный выкидыш и совсем редко пузырьный занос.

Макроскопически опухоль имеет вид полиповидного образования или узла с участками кровоизлияний. Размеры первичной опухоли могут варьировать от нескольких миллиметров в диаметре до 10 см и более. Большинство клеток промежуточного трофобласта полигональной формы, мононуклеарные, но встречаются двух- и многоядерные клетки, гиперхромные, с выраженным полиморфизмом по форме и величине, с тенденцией к инвазивному росту преимущественно в периферических отделах опухоли. В месте инвазии встречаются изолированно расположенные клетки или комплексы клеток между мышечными волокнами и пучками гладкомышечных клеток. Опухолевые клетки в области инвазии в миометрий могут иметь веретенообразную форму. Для клеток опухоли характерны тенденция к сосудистой инвазии и наличие фибриноида в стенке сосудов с промежуточным трофобластом [7]. Во многих наблюдениях ТОПЛ имеет доброкачественное течение, но встречаются и агрессивные формы течения с диссеминацией и метастазами.

Следует дифференцировать ТОПЛ с узелком плацентарной области, который отличается низкими митозами, имеет доброкачественный характер роста и не требует дополнительного лечения. Для дифференциальной диагностики с гладкомышечными опухолями матки необходимо выполнять ИГХ-исследования. Достоверно известно, что трофобластические клетки иммунореактивны в отношении цитокератина, плацентарного лактогена и хорионического гонадотропина. Ki-67 находится в пределах от 8 до 15%. Окраска на Р-53 во всех наблюдениях ТОПЛ оказалась положительной при распространенной болезни и лишь в 16,7% — при локальном процессе [8]. Рецепторы PD-L1 были положительны в 33,3% наблюдений [9].

По данным A. Gadducci и соавт., иммуногистохимия (ИГХ) иногда показывала экспрессию EGFR, VEGF, MAPK, PDGF-R и PD-L1, поэтому исследования биологических агентов, нацеленных на эти молекулы, строго оправданы при резистентных к химиотерапии заболеваниях [10]. Экспрессия PD-L1 оказалась выражена в 28,6% наблюдений, в 42,8% случаев не определялась, а в 28,6% была слабой либо фокальной [9, 8, 11].

В отличие от хориокарциномы для ТОПЛ характерны медленный рост опухоли, более позднее отдаленное метастазирование, поражение лимфатических узлов, значительно более низкие уровни ХГЧ даже при распространенной болезни. Повышенный уровень плацентарного лактогена (ПЛ) в сыворотке крови характерен только для опухоли плацентарного ложа. Типичным проявлением болезни является аномальное маточное кровотечение. Сочетание клинической картины с акушерским анамнезом, особенными изображениями при УЗИ и невысоким уровнем ХГЧ может быть началом постановки диагноза ТОПЛ. Однако без морфологической верификации это остается предположением [12].

Самые ранние симптомы заболевания могут появляться как через 3–4 месяца, так и в более длительные сроки, например через 15 лет после перенесенной беременности [13]. Наиболее распространенным симптомом является кровотечение из половых путей, наблюдаемое у 79% пациенток [14]. Важным симптомом является увеличение размеров матки, не соответствующее сроку беременности [15].

Особенностью ТОПЛ, по данным R.H.J. Beget и соавт. (1995), является относительно медленный рост, преимущественно в виде опухолевого узла, который локализуется в эндометрии и инфильтрирует миометрий. Первичный очаг при трофобластической опухоли плацентарного ложа почти всегда расположен в теле или дне матки, редко в шейке матки [16]. Но при этом симптоматика неспецифична и вариабельна. Это может быть аменорея, либо кровотечение, в том числе в менопаузальном периоде, разрыв матки, боли в животе [17–19]. Редко встречаются признаки вирилизации, нефротический синдром [20] или симптомы, связанные с метастатическим поражением органов [21].

В литературе встречается лишь несколько описаний IgA-нефропатии, ассоциированной с ТОПЛ. Прогноз вторичного поражения почек на фоне опухолевой патологии обычно благоприятный, учитывая, что после удаления неопластического очага протеинурия исчезает. Тщательное клиническое и параклиническое наблюдение имеет решающее значение [22, 23].

Как показали исследования J. Metindir и соавт. (2005), ТОПЛ метастазирует в 30% случаев. При этом наиболее часто встречающаяся локализация метастазов — легкие и влагалище. Реже в желудочно-кишечном тракте, печени, головном мозге, лимфатических узлах, мочевом пузыре, яичниках, сальнике, диафрагме, поджелудочной железе, селезенке, почках, костном мозге и коже головы [17, 24–27].

По данным A.J. Paradopoulos и соавт. (2002), в 44% наблюдений опухоль локализовалась в полости матки, у 24% пациенток наблюдалось поражение параметрии или стенки влагалища, у 29% обнаружены метастазы в легких. При ТОПЛ встречается лимфогенное метастазирование, в 5,9% случаев имеют место метастазы в лимфатических узлах при первичной диагностике или в момент рецидива. Чаще метастазы поражают парааортальные лимфоузлы (50%), лимфоузлы малого таза (35,7%) и забрюшинного пространства (14,3%) [27]. По данным R.H. Young и соавт. (1985), у 10% пациенток заболевание может протекать в сочетании с нефротическим синдромом, связанным с оседанием на клубочковой мембране иммуноглобулинов и отложением на ней фибрина.

Крайне редко заболевание может сопровождаться такими симптомами, как эритроцитоз, пневмоторакс, сепсис, анорексия (в 1–1,5% случаев) [28].

Смертность колеблется от 6,5 до 27%.

Интересным является большой клинический опыт трофобластического центра Чаринг-Кросс Великобритании. Так, за 25 лет (1975–2001) собраны 34 наблюдения трофобластической опухоли плацентарного ложа, что составило 2% от всех 1685 пациенток, подвергшихся лечению гестационной трофобластической неоплазии в этот период. Средний возраст больных составил 33 года. Исход, предшествовавшей беременности: срочные роды — 18 (53%), пузырный занос — 7 (21%), замершая беременность — 5 (15%). Средний интервал от последней беременности до постановки диагноза составил 3,4 года (от 1,9 до 4,9 лет).

Уровень ХГЧ в 79% был менее 1000 и в 58% — менее 500 мМЕ/мл. Наиболее частой жалобой являлись вагинальные кровотечения (в 79%). На момент постановки диагноза локальная болезнь диагностирована в 15 (44%) наблюдениях, поражение органов таза — 8 (24%), легких — 10 (29%). В 10 наблюдениях выполнено только хирургическое лечение (8 гистерэктомий и два выскабливания полости матки). В одном наблюдении пациентке проведена только химиотерапия, болезнь рецидивировала и успешно излечена. В остальных наблюдениях выполнялось комбинированное лечение (химиотерапия + операция). Химиотерапия (ХТ) была представлена режимами ЕМА-СО и ЕМА-ЕР. Излечено 27 пациенток. Семь пациенток вылечить не удалось. При анализе историй болезни установлены следующие факторы негативного прогноза ТОПЛ: метастатическое поражение легких (в 50%), длительность латентного периода от последней беременности — 4 года и более (100%). При локальной болезни и интервале от последней беременности менее 4 лет выживаемость составила 100%. В двух третях наблюдений пациентки излечены только путем гистерэктомии (ГЭ). Авторы делают вывод о необходимости лечения таких больных только в специальном трофобластическом центре, обладающем значительным опытом подобного лечения [29].

По данным трофобластического центра в Шеффилде, за 1984–2004 годы, из 7489 историй болезней пациенток с гестационной трофобластической неоплазией диагноз ТОПЛ установлен у 17. Основным клиническим симптомом являлось влагалищное кровотечение. Все 8 пациенток с I стадией болезни излечены: с помощью гистерэктомии — 6, ГЭ + ХТ — 1, только при помощи химиотерапии — 1. Из 9 больных с диссеминированной опухолью излечено только 4 (ХТ + ГЭ). Сделано заключение о непредсказуемости течения ТОПЛ. Длительный латентный период после беременности (4 и более лет), распространенная болезнь являются важными факторами негативного прогноза. Лечить таких больных следует в специализированном трофобластическом центре [30].

Центр трофобластических заболеваний Новой Англии (NETD) с 1982 по 1999 год представил сведения о 13 пациентках с ТОПЛ для изучения частоты рецидивирования болезни. Всем больным при первичном лечении выполнена гистерэктомия. Зафиксировано пять рецидивов (43%), из них в трех из девяти случаев с исходной I стадией и два из трех наблюдений с метастазами. Все эти пять больных были в группе с комбинированным первичным лечением (ГЭ + ХТ). Лечение рецидивов включало химиотерапию, облучение, хирургическое удаление. Таким образом, высокий митотический индекс является неблагоприятным прогностическим признаком рецидива болезни. Химиотерапия показана пациенткам с диссеминированной болезнью и при локальной форме с индексом пролиферации 5 и более митозов [31].

Другое крупное исследование представлено в Великобритании (1976–2006): изучено 62 случая ТОПЛ за 30 лет. При однофакторном анализе прогностически значимыми оказались стадия, уровень ХГЧ, митотический индекс и продолжительность латентного периода более 4 лет. А при многофакторном анализе значимым оказалась только продолжительность латентного периода более 4 лет [32].

В дифференциальной диагностике ТОПЛ важным является определение человеческого плацентарного лактогена (ПЛ). По данным R.J. Kurman и соавт.

(1976), клетки цитотрофобласта, из которых в основном и состоит ТОПЛ, характеризуются повышенными показателями ПЛ, тогда как для хориокарциномы, состоящей из смеси клеток цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, более характерным показателем служит β -ХГЧ. ПЛ определяется в 50–100% наблюдений, а ХГЧ только в 10%. Результаты этого исследования используют для дифференциальной диагностики ТОПЛ [3].

Кроме того, исследования, проведенные в области патологии трофобласта, показали, что основной ассоциированный с беременностью протеин (pMVB) также является специфическим ИГХ-маркером промежуточного трофобласта, который может способствовать осуществлению дифференциальной диагностики ТОПЛ и других форм трофобластической болезни, поскольку бывает позитивным в 78% случаев [33].

При первичном обследовании основным рекомендуемым всем пациенткам инструментальным методом является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. УЗИ позволяет обнаружить как первичную трофобластическую опухоль матки, рецидив, так и наличие метастазов во влагалище или в брюшной полости [34–40].

По данным М.А. Чекаловой (1999, 2004), информативность УЗИ в диагностике злокачественных трофобластических опухолей матки составляет: чувствительность — 90,7%, специфичность — 73,2%, точность — 85,1%. Минимальный размер трофобластической неоплазии, выявленный при трансвагинальном исследовании, составил 4 мм [40, 41]. По данным М.Н. Буланова (2011), отличительным признаком для всех ЗТО является распространение опухолевого узла за пределы полости матки в сочетании с нечеткой границей между узлом и миометрием, интрамурально расположенный узел может не сообщаться с полостью матки [42].

Y. Zhu и соавт. зарегистрировали доплеровский сигнал вокруг опухоли, а не в структуре эпителиоидной трофобластической опухоли (ЭТО), что не встречалось при УЗИ ХК и ИПЗ [43]. Особенности эхографической картины ЭТО является хорошо отграниченная солидная опухоль, окруженная гипоэхогенным ободком, с экспансивным ростом и инвазией в шейку матки или миометрий [44].

Значительно возрастает роль сонографии в диагностике редких ТО в случаях атипического течения опухолевого процесса без повышения или с незначительным повышением уровня β -ХГ [45].

При ультразвукографическом исследовании инвазивный ПЗ, ХК, ТОПЛ не всегда отличимы друг от друга, их следует также дифференцировать с миомой матки или аденомиозом [46, 47].

С внедрением в клиническую практику цветового доплеровского картирования (ЦДК) стало возможным раннее выявление ТО, определение инвазии ткани трофобласта в миометрий, степени васкуляризации опухоли и тем самым своевременное определение злокачественной природы опухоли [48, 45, 46, 49, 83].

В 2006 году С. Betel и соавт. предложили эхографические критерии для ЗТО (интрамуральное расположение опухолевого узла, глубина инвазии в миометрий более чем на одну треть, наличие плацентарных венозных бассейнов, размер первичной опухоли более 3,45 см, толщина эндометрия не более 12 мм) в дифференциальной диагностике с другими видами аномальных беременностей. Главным усло-

вием успешного УЗИ и правильной интерпретации изображения является большой клинический опыт врача УЗ-диагностики, который, как правило, имеет место исключительно в крупных центрах по диагностике и лечению ТБ [49].

Несмотря на высокую информативность ультразвукового метода при ЗТО, ложные диагнозы нередки и в настоящее время. Нередко ТО принимают за миому матки, саркому матки, плацентарный полип, узловую форму аденомиоза, остатки плодного яйца, шеечную беременность, опухоли печени, почки, тонкой кишки [34].

Для оценки распространенности процесса и стадирования заболевания проводится рентгенологическое исследование грудной полости (РИ), компьютерная томография (РКТ) легких и в отдельных случаях РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [50, 51].

Риск поражения центральной нервной системы (ЦНС) возрастает при наличии отдаленных метастазов в легких или других органах. Для визуализации метастазов в головном мозге наиболее информативным методом является МРТ головного мозга с контрастированием [52, 53, 46]. Магнитно-резонансную томографию рекомендуется проводить пациенткам с выявленными метастазами в легких в целях определения распространенности опухолевого процесса и планирования алгоритма лечения [35, 2, 37, 38, 61].

МРТ-исследование органов малого таза используется обоснованно при вагинальных метастазах, для оценки степени локальной инвазии, состояния параметральных областей и смежных с маткой структур [46, 54, 51].

В настоящее время в программу современной диагностики рецидивирующей и метастатической ЗТО включен метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), который совместно с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) показал высокую информативность в топической диагностике резистентных очагов опухоли, выявлении рецидивирующей или остаточной опухоли после химиотерапии, что очень важно для определения дальнейшей тактики [35, 3, 37, 38, 46, 55, 61].

Известно, что ТОПЛ характеризуются невысокой чувствительностью к стандартным режимам химиотерапии, непредсказуемым течением и прогнозом. В публикуемых материалах приводятся описания наблюдений пациенток, у которых неадекватная нестандартная химиотерапия формировала высокий риск резистентности, проявляясь в клиническом течении диссеминированным процессом. Ретроспективный анализ накопленного опыта, выполненный группой авторов во главе с Е.М. Fieke, показал важность интенсивности лечения при ТОПЛ [57]. Leonoor Coortmans и соавт. провели обзор публикаций по хирургическому лечению больных ТОПЛ, показав значимую роль этого метода [58]. Е. Swisher и соавт. показали высокую эффективность режима ЕМА-СО (71%) у больных ТОПЛ с метастазами в легких и во влагалище [56].

Ретроспективный анализ лечения ТО плацентарного ложа провели Е. Newlands и соавт. (1998) за 20-летний период (1975–1995). Авторы пришли к выводу, что для пациенток с опухолью, ограниченной маткой, методом выбора является операция — гистерэктомия. Эти утверждения можно считать спорными. Так, по результатам исследования А.Ф. Масленникова (2022) половину пациенток с ТОПЛ можно вылечить с помощью комбинированной химиотерапии,

а в остальных наблюдениях возможно после химиотерапии выполнить органосохраняющую гистерорезекцию с иссечением резистентной опухоли матки, позволяющую сохранить детородный орган молодым женщинам [58, 59].

Чувствительность опухоли к химиотерапии оказалась переменной. Несколько пациенток с диссеминированной опухолью были излечены с помощью режима ЕМА-СО, однако авторы рекомендуют включить в схему лечения цисплатин (ЕМА-ЕР).

Y.L. Chang и соавт. провели поиск в MEDLINE случаев ТОПЛ с 1976 по 1998 год и сообщили о трех собственных наблюдениях. Целью публикации было выделение прогностических факторов трофобластических опухолей плацентарной площадки. В обзор вошли 88 наблюдений. Клиницисты установили, что у пациенток с опухолью, распространяющейся за пределы матки, медиана латентного периода между предшествующей беременностью и проявлением ТОПЛ составляла 24 месяца в сравнении с 12 месяцами у пациенток с локализованной в матке ТОПЛ. Пациентки с метастатической формой болезни были на три года старше, чем пациентки с локализованной в матке опухолью, и имели более высокую частоту срочных родов. Исходы у пациенток с заболеванием I–II стадии по FIGO после гистерэктомии были благополучными, тогда как у пациенток с заболеванием стадии III–IV по FIGO выживаемость составила 30%. Хотя у некоторых пациенток наблюдался первоначальный частичный ответ на химиотерапию, только у пяти из них была достигнута полная ремиссия, и три из этих пяти пациенток получали комбинацию этопозида, метотрексата и актиномицина-D, чередуя циклофосфамид и винкристин (ЕМА-СО). Стадия FIGO является наиболее важным прогностическим фактором, а полное удаление всех очагов опухоли обеспечивает хорошие результаты у пациенток с ТОПЛ. Для больных с нерезектабельными опухолями комбинированная химиотерапия показала высокий уровень ответа, но только у некоторых была достигнута полная ремиссия [64].

О низкой чувствительности к стандартной химиотерапии и неопределенном прогнозе ТОПЛ сообщают и другие авторы [13, 60, 61]. По мнению E. Swisher и соавт., наиболее эффективными режимами являются комбинации ЕМА-СО и ЕМА-ЕР, однако полный лечебный эффект при использовании режима ЕМА-СО получен лишь в 28% случаев [56].

Режим ЕМА-СО, по мнению E.S. Newlands и соавт. (2000), необходимо использовать в качестве химиотерапии первой линии, а режим ЕМА-ЕР — только в случае резистентности опухоли к первому режиму, а при множественной лекарственной резистентности следует вводить в комбинацию химиотерапии таксаны [4].

Свои данные публикуют коллеги из Пекина. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 11 пациенток с ТОПЛ в больнице Пекинского медицинского колледжа (PUMCH) с 2000 по 2005 год. Предшествующая беременность завершилась пузырным заносом в 5 (45,5%), родами в 4 (36,4%) и замершей беременностью в 2 (18,1%) наблюдениях. Средний возраст составил 36 лет. Средний интервал до постановки диагноза составил 16 месяцев. Наиболее частыми проявлениями болезни были вагинальные кровотечения (72,7%) и аменорея (63,6%). У всех пациенток диагноз морфологически подтвержден, в большинстве случаев с иммуногистохимическим окрашиванием плацентарного лактогена человека. Химиотерапия и гистерэктомия

были выполнены всем пациенткам. После терапии достигнуто девять полных ремиссий и одна частичная ремиссия. Патологоанатомический диагноз ТОПЛ является золотым стандартом. Комбинированная химиотерапия в сочетании с гистерэктомией была эффективна при диссеминированной опухоли [62].

A. Gadducci и соавт. итоги анализа обобщают следующим образом: продвинутая стадия, длительный интервал между предшествующей беременностью и диагнозом, а также наличие светлых клеток являются независимыми прогностическими переменными для PSTT, и они могут быть сходными для ETT. Гистерэктомия может быть единственным методом лечения раннего заболевания, тогда как адъювантная химиотерапия должна быть зарезервирована для пациенток с низкими факторами риска, например интервал от предшествующей беременности более 4 лет, глубокая инвазия миометрия или серьезное поражение. Сообщалось о нескольких случаях лечения для сохранения фертильности у молодых женщин. Авторы считают, что индивидуальный мультидисциплинарный подход, включающий химиотерапию и хирургию уменьшения объема с абдоминальными и (или) экстраабдоминальными процедурами, оправдан при распространенном заболевании. ЕР/ЕМА и ТР/ТЕ являются предпочтительными режимами в этой ситуации [10].

В публикации, посвященной редким ЗТО, N.S. Horowitz и соавт. подчеркивают разнообразие клеточного состава опухолей, их молекулярный портрет, что соответствует разнообразию и непредсказуемости течения болезни, отличного от типичной трофобластической хориокарциномы. Лечение таких опухолей требует индивидуального подхода и учета множества факторов. Основой лечения при I стадии ТОПЛ, по мнению авторов, является гистерэктомия с адъювантной химиотерапией, предназначенная для пациентов, у которых прошло более 4 лет с момента предшествующей беременности. Хирургия также важна при метастатическом заболевании. Авторы подчеркивают, что не существует стандартизированного режима химиотерапии для поздних стадий заболевания, но чаще применяется комбинированная химиотерапия, содержащая платину, обычно ЕМА-ЕР или ТЕ/ТР. Несмотря на свою редкость, ТОПЛ и эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО) составляют непропорционально высокий процент смертности от GTN, вероятно, в результате их относительной резистентности к химиотерапии. Поэтому необходимы новые терапевтические методы для улучшения исходов у женщин с поздней стадией или резистентными ТОПЛ и ЭТО [23].

E.M. Fieke и соавт. обобщили самый многолетний опыт лечения больных ТОПЛ и ЭТО всех трех трофобластических центров Великобритании. Так, из 53 743 пациенток с ГТН у 125 (0,23%) установлен диагноз ТОПЛ/ЭТО. Авторы проводят одно- и многофакторный анализы. Наиболее важными считают следующие факторы прогноза: возраст, длительность латентного периода от последней беременности 48 и более месяцев, стадию болезни по FIGO, уровень ХГЧ, число митозов. Самым худшим прогнозом оказался у больных с длительностью от последней беременности более 48 месяцев и IV стадией болезни. Последние годы таким больным проводилась интенсивная химиотерапия с включением высокодозного режима ЕМА-ЕР, что позволило улучшить результаты лечения больных с диссеминированной опухолью. Кроме того, хирургический компонент, по мнению коллег,

является неотъемлемой частью лечения [58] больных ТОПЛ или ЭТО. Общая выживаемость больных с ТОПЛ составила 80%.

W.C. Burkett и J.T. Soper провели всесторонний обзор литературы с выявлением соответствующих исследований и обзорных статей. Ими были пересмотрены соответствующие главы учебников и руководящие принципы. Опухоль плацентарной площадки (ТОПЛ) и эпителиоидная трофобластическая опухоль (ЭТО) являются редкими формами гестационной трофобластической неоплазии (ГТН). Данные опухоли отличаются от хориокарциномы тем, что они монофазны, имеют медленную скорость роста, более низкую концентрацию β -ХГЧ и высокую частоту резистентности к химиотерапии. Трофобластическая опухоль плацентарной площадки и ЭТО могут быть неправильно диагностированы, что приведет к неправильному лечению. В результате анализа авторы делают выводы: трофобластическая опухоль плацентарного ложа и ЭТО могут проявляться через месяцы или годы после любого предшествующего события беременности с аномальным маточным кровотечением и повышенным уровнем β -ХГЧ. Опухоли, как правило, ограничены маткой и выделяют более низкие уровни β -ХГЧ по сравнению с другими ГТН. Прогностическая система оценки Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) плохо коррелирует с прогнозом. Эти поражения могут быть неправильно диагностированы как опухоли гладких мышц, метастатическая меланома и плоскоклеточный рак шейки матки. Однако их можно отличить по уникальным гистологическим и иммунофенотипическим признакам. Основным методом лечения ранних стадий ТОПЛ и ЭТО является хирургическое вмешательство. Для пациенток с прогрессирующим заболеванием или для пациенток с плохими прогностическими показателями, такими как предшествующий интервал беременности более 48 месяцев, рекомендуется мультимодальная парадигма лечения хирургии и химиотерапии с использованием режима высокого риска ГТН, содержащего платину-этопозид (ЕМА-ЕР). Авторы подчеркивают, клиницистам следует учитывать возможность существования ТОПЛ и ЭТО при дифференциальной диагностике у пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и повышенным уровнем β -ХГЧ после любой предшествующей беременности [63–65].

Наш собственный опыт лечения больных ТОПЛ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 1996 года к настоящему времени составляет 26 пациенток, возраст которых варьировал от 25 до 38 лет, составляя в среднем 29 лет. В 18 (69%) наблюдениях ТОПЛ предшествовали роды, в 7 (27%) — аборт и в 1 (4%) наблюдении — пузырьный занос. Длительность латентного периода варьировала от 2 месяцев до 6 лет. В соответствии с классификацией FIGO I стадия болезни установлена в 20 (77%) наблюдениях, III стадия — в 5 (19%) и IV стадия — в 1 (4%). Обращению в нашу

клинику у 15 (58%) пациенток предшествовали различные хирургические вмешательства: у 7 (47%) из них — органосохраняющая гистерорезекция, у остальных — гистерэктомия. Нестандартная химиотерапия проводилась 5 (19%) пациенткам и в одном наблюдении — комбинированное лечение (ГЭ + ХТ). В НМИЦ онкологии только с помощью комбинированной химиотерапии (ЕМА-СО: этопозид, метотрексат, дактиномицин, циклофосфан, винкристин, ЕМА-ЕР: этопозид, метотрексат, дактиномицин, цисплатин) достигнута ремиссия у 7 (44%) больных. При помощи комбинированного лечения (ХТ + операция) — у 9 (56%) больных. А 10 (39%) пациенток, ранее перенесших хирургическое вмешательство (гистерорезекция, гистерэктомия), подверглись лишь динамическому наблюдению (ХГЧ, ПЛ, УЗИ). Частота резистентности опухоли составила 25%. Рецидив болезни случился у одной пациентки. После гистерэктомии констатирована ремиссия. Таким образом, все 26 пациенток к настоящему времени живы и здоровы. У 15 пациенток удалось сохранить детородный орган. У одной пациентки после гистерорезекции (послеродовая ТОПЛ) и динамического наблюдения спустя 2 года родился здоровый ребенок, а затем еще через 2 года — третий ребенок. У другой пациентки после гистерорезекции и динамического наблюдения спустя 3 года родился здоровый ребенок. Наш опыт показал возможность сохранения детородной функции у 14 (54%) из 26 пациенток с ТОПЛ. Общая выживаемость составила 100%. Углубленный анализ в будущем покажет особенности лечения больных в нашей клинике. Сегодня можно с уверенностью сказать, что правильная диагностика и индивидуализация лечения позволяют достичь таких значительных результатов.

Выводы

Подводя итог обзору публикаций и анализу собственных результатов, можно сделать важные выводы. Трофобластическая опухоль плацентарного ложа обладает непредсказуемым течением и прогнозом. Опухоль характеризуется невысокой чувствительностью к химиотерапии, частым рецидивированием. Знание клинической картины и ранняя диагностика болезни позволяют улучшить результаты лечения. Наиболее важными негативными факторами прогноза являются период от последней беременности до манифестации болезни сроком 48 и более месяцев, диссеминированная болезнь, высокий уровень ХГЧ, высокая частота митозов в опухоли. Комбинированное лечение с включением хирургического этапа (возможно и органосохраняющей хирургии) с применением химиотерапии (ЕР/ЕМА, ТР/ТЕ, высокодозной терапии ЕМА-ЕР) позволяют значительно улучшить результаты лечения, сохранив части больных детородную функцию. Важным залогом успеха является лечение больных в специализированной клинике, обладающей наибольшим положительным опытом в этой области.

Литература/Referencs

1. Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Масленников А.Ф. и соавт. Резистентные трофобластические опухоли. Современные возможности лечения. Медицинский оппонент. 2021; 2 (14): 70–80. [Meshcheryakova L.A., Zhavora A.S., Maslennikov A.F. et al. Resistant trophoblastic tumors. Modern treatment options. Meditsinskiy opponet = Medical Opponent. 2021; 2 (14): 70–80. (In Russ.).]
2. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. Трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология. М.: Бином, 2016: 324–67. [Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P. et al., Kuznetsov V.V. Trophoblastic disease. Clinical oncogynecology. Moscow: Binom, 2016: 324–67. (In Russ.).]
3. Kurman R.J., Scully R.E., Norris H.J. Trophoblastic pseudo tumor of the uterus. An exaggerated form of «Syncytialendometritis» simulating a malignant tumor. Cancer. 1976; 38: 1214–26.

4. Twiggs L.B., Okagaki T., Phillips G.L. et al. Adcock, Trophoblastic pseudotumor — evidence of malignant disease potential. *Gynecol. Oncol.* 1981; 12: 238–248.
5. Scully R.E., Young R.H. Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal. *Am. J. Surg. Pathol.* 1981; 5: 75–76.
6. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластические опухоли: возможности хирургического лечения. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.* 2003; 4 (14): 36–42. [Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P. Trophoblastic tumors: possibilities of surgical treatment. *Bulletin of the Russian Oncology Research Center named after N.N. Blokhin.* 2003; 4 (14): 36–42. (In Russ.)].
7. Кондриков Н.И., Баринаова И.В. Патология матки. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Практическая медицина, 2019: 321–322. [Kondrikov N.I., Barinova I.V. Pathology of the uterus. Guide for doctors. 2nd ed. Moscow: Practical Medicine, 2019: 321–322. (In Russ.)].
8. Lan C., Li Y., He J. et al. Placental site trophoblastic tumor: lymphatic spread and possible target markers. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116: 430–437.
9. 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; 11 (22): 1393–403.
10. Gadducci A., Carinelli S., Guerrieri M.E. et al. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. *Gynecol Oncol.* 2019; 3 (153): 684–693.
11. Veras E., Kurman R.J., Wang T.L. et al. PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2017; 36: 146–153.
12. Ngan H.Y.S. et al. Trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2012; 119S2: S130–S136.
13. Feltmate C.M., Genest D.R., Wise L. et al. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol.* 2001; 3 (82): 415–9.
14. Hoekstra A.V., Keh P., Lurain J.R. Placental site trophoblastic tumor: a review of 7 cases and their implications for prognosis and treatment. *J Reprod Med.* 2004; 6 (49): 447–52.
15. Fukunaga M., Ushigome S. Malignant trophoblastic tumors: immunohistochemical and flow cytometric comparison of choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumors. *Hum Pathol.* 1993; 10 (24): 1098–106.
16. Baergen R.N., Rutgers J.L., Young R.H. et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol. Oncol.* 2006; 3 (100): 511–20.
17. Chen M.L., Allred E.N., Hecht J.L. et al. Placenta microbiology and histology and the risk for severe retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 7052–7058.
18. Okumura M., Fushida K., Rezende W.W. et al. Sonographic appearance of gestational trophoblastic disease evolving into epithelioid trophoblastic tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 2 (36): 249–51
19. Hyman D.M., Bakios L., Gualtiere G. et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol.* 2013; 1 (129): 58–62.
20. Wright J.D., Powell M.A., Horowitz N.S. et al. Placental site trophoblastic tumor presenting with a pneumothorax during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002; 5 Pt 2 (100): 1141–4.
21. Zhao J., Lv W.G., Feng F.Z. et al. Placental site trophoblastic tumor: A review of 108 cases and their implications for prognosis and treatment. *Gynecol Oncol.* 2016; 1 (142): 102–108.
22. Horowitz N.S., Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol Oncol.* 2017; 1 (144): 208–214.
23. Hassadia A., Gillespie A., Tidy J. et al. Placental site trophoblastic tumor: clinical features and management. *Gynecol Oncol.* 2005; 99: 606–7.
24. Tanaka K., Kase H. Placental site trophoblastic tumor presenting as subaponeurotic metastasis. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 2 (15): 358–88.
25. Guvendag Guven E.S., Guven S., Esinler I. et al. Placental site trophoblastic tumor in a patient with brain and lung metastases. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 3 (14): 558–63.
26. Lan C., Li Y., He J. et al. Placental site trophoblastic tumor: lymphatic spread and possible target markers. *Gynecol Oncol.* 2010; 3 (116): 430–7.
27. Brewer C.A., Adelson M.D., Elder R.C. Erythrocytosis associated with a PSTT. *Obstet Gynecol.* 1992; 5 (Pt 2) (79): 846–9.
28. Papadopoulos A.J., Foskett M., Seckl M.J. et al. Twenty-five years clinical experience with placental site trophoblastic tumours. *J. Reprod. Med.* 2002; 6 (47): 460–4.
29. Hassadia A., Gillespie A., Tidy J. et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol.* 2005; 3 (99): 603–7.
30. Feltmate C.M., Genest D.R., Wise L. et al. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol.* 2001; 3 (82): 415–9.
31. Seckl M.J., Sebire N.J., Fisher R.A. et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24: 39–50.
32. Rhoton-Vlasak A., Wagner J.M., Rutgers J.L. et al. Placental site trophoblastic tumor, HPL and pregnancy-associated major basic protein as immunohistologic markers. *Hum Pathol.* 1998; 3 (29): 280–8.
33. Мещерякова Л.А., Козаченко В.П., Чекалова М.А. и соавт. Трофобластическая болезнь: ошибки в диагностике и прогноз. *Акушерство и гинекология.* 2004; 4: 50–55. [Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Chekalova M.A. et al. Trophoblastic disease: diagnostic errors and prognosis. *Obstetrics and Gynecology.* 2004; 4: 50–55. (In Russ.)].
34. Мещерякова Л.А. Злокачественные трофобластические опухоли: современная диагностика, лечение и прогноз. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2005. [Meshcheryakova L.A. Malignant trophoblastic tumors: modern diagnosis, treatment and prognosis. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2005. (In Russ.)].
35. Мещерякова Л.А. Трофобластическая болезнь. *Акушерство и гинекология.* 2006; 4: 68–72. [Meshcheryakova L.A. Trophoblastic disease. *Obstetrics and gynecology.* 2006; 4: 68–72. (In Russ.)].
36. Мещерякова Л.А., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В. и соавт. Трофобластические опухоли. Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. М.: Ассоциация онкологов России, 2018. [Meshcheryakova L.A., Karseladze A.I., Kuznetsov V.V. et al. Trophoblastic tumors. Clinical recommendations. 2nd ed., rev. and additional. Moscow: Association of Oncologists of Russia, 2018. (In Russ.)].
37. Gestational Trophoblastic Neoplasia. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Version 2.2019 May 6.
38. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных опухолей тела матки. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 1998. [Chekalova M.A. Ultrasound diagnosis of malignant tumors of the uterine body. Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 1998. (In Russ.)].
39. Мещерякова Л.А. Трофобластические опухоли. В кн.: Противоопухолевая лекарственная терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022: 298–305. [Meshcheryakova L.A. Trophoblastic tumors. In: Antitumor drug therapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2022: 298–305. (In Russ.)].
40. Мартусова Ю.С., Чекалова М.А., Мещерякова Л.А. и соавт. Опыт ультразвуковой диагностики трофобластической опухоли плацентарного ложа. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2014; 4: 42–49. [Martusova Yu.S., Chekalova M.A., Meshcheryakova L.A. et al. Ultrasound of Placental Site Trophoblastic Tumor. *Ultrasound & Functional Diagnostics.* 2014; 4: 42–49. (In Russ.)].
41. Буланов М.Н. Трофобластическая болезнь. Ультразвуковая гинекология: курс лекций в трех томах. Том 3. М.: Видар-М, 2011: 205–218. [Bulanov M.N. Trophoblastic disease. *Ultrasound gynecology: a course of lectures in three volumes.* Volume 3. Moscow: Vidar-M, 2011: 205–218. (In Russ.)].
42. Вишневецкая Е.Е. Трофобластические опухоли [Электронный ресурс]. *МедВестник.* 2008. [Vishnevskaya E.E. Trophoblastic tumors [Electronic resource]. *MedVestnik.* 2008. (In Russ.)].
43. Allen S.D., Lim A.K., Seckl M.J. et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Radiol.* 2006; 61: 301–13.
44. Cavoretto P., Gentile C., Mangili G. et al. Transvaginal ultrasound predict delayed response to chemotherapy and drug resistance in Stage 1 lowrisk trophoblastic neoplasia. *Ultrasound Obstetrics Gynecol.* 2012; 1 (40): 99–105.
45. Kani K.K., Lee J.N., Dighe M. et al. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. *Current Problems in Diagnostic Radiology.* 2012; 1 (41): 1–10.
46. Zhou Y., Lu H., Yu C. et al. Sonographic characteristics of placental site trophoblastic tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 6 (41): 679–84.
47. Agarwal R., Strickland S., McNeish A. et al. Doppler Ultrasonography of the Uterine Artery and the Response to Chemotherapy in Patients with gestational trophoblastic tumors. *Clinical. Cancer Res.* 2002; 8: 1142.

48. Betel C., Atri M., Khanifa M. et al. Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease and comparison with retained products of conception. *J. Ultrasound Med.* 2006; 8 (25): 985–993.
49. Garner E.L., Garret A., Goldstein D.P. et al. Significance of chest computed tomography findings in the evaluation and treatment of persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J. Reprod. Med.* 2004; 6 (49): 411–4.
50. Shanbhogue A.K., Lalwani N., Menias C.O. Gestational trophoblastic disease. *Radiol. Clin. Nort. Am.* 2013; 6 (51): 1023–1034.
51. Allen C.D., Lim A.K., Seckl M.J. et al. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clinical Radiology.* 2006; 4 (61): 301–13.
52. Price J.M., Hancock B.W., Tidy J. et al. Screening for central nervous system disease in metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *J. Reprod. Med.* 2010; 7–8 (55): 301–304.
53. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010 Aug 28; 376 (9742): 717–29.
54. Numnum T.M., Leath C.A., Straughn J.M. et al. Occult choriocarcinoma discovered by positron emission tomography/computed tomography imaging following a successful pregnancy. *Gynecol. Oncol.* 2005; 97: 713–715.
55. Swisher E., Drescher C.W. Metastatic placental site trophoblastic tumor, long term remission a patient treated with EMA/CO chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 1998; 1 (68): 62–5.
56. Froeling F.E.M., Ramaswami R., Papanastasiopoulos P. et al. Clinical Study Intensified therapies improve survival and identification of novel prognostic factors for placental-site and epithelioid trophoblastic tumours. *British Journal of Cancer.* 2019; 6 (120): 587–594.
57. Coopmans L., Larsson A., Joneborg U. et al. Surgical Management of Gestational Trophoblastic Disease *Gynecol Obstet Invest.* 2023. Oct 3.
58. Масленников А.Ф. Хирургическое лечение злокачественных трофобластических опухолей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022. [Maslennikov A.F. Surgical treatment of malignant trophoblastic tumors. Abstract of the dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow, 2022. (In Russ.)].
59. Hancock B.W., Newlands E.S., Berkowitz R. et al. Gestational trophoblastic disease, onlinebook. 2nd ed. 2003.
60. Клинические рекомендации. Трофобластические опухоли. 2020. Утверждены Минздравом РФ. [Clinical guidelines. Trophoblastic tumors. 2020. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)].
61. Zhao J., Xiang Y., Wan X.R. et al. Clinical and pathologic characteristics and prognosis of placental site trophoblastic tumor. *J Reprod Med.* 2006; 12 (51): 939–44.
62. Burkett W.C., Soper J.T. A Review of Current Management of Placental Site Trophoblastic Tumor and Epithelioid Trophoblastic Tumor. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 2 (77): 101–110.
63. Chang Y.L., Chang T.C., Hsueh S. et al. Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor-report of 3 cases and analysis of 88 cases. *Gynecol Oncol.* 1999; 2 (73): 216–22.
64. Мещерякова Л.А., Гиголаева Н.М., Мещеряков О.В. Эпителиоидная трофобластическая опухоль — редкая опухоль, ассоциированная с беременностью. Медицинский оппонент. 2023; 2 (7): 58–63. [Mescheryakova L.A., Gigolaeva N.M., Mescheryakov O.A. Epithelioid trophoblastic tumor, a rare tumor associated with pregnancy. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent.* 2023; 2 (7): 58–63. (In Russ.)].
65. Мещерякова Л.А., Жарова А.С., Мещеряков А.А. Иммуноterapia — новая терапевтическая стратегия в лечении резистентных и рецидивирующих трофобластических опухолей. Медицинский оппонент. 2023; 2 (7): 37–41. [Mescheryakova L.A., Zharova A.S., Mescheryakov A.A. Immunotherapy. New therapeutic strategy for the treatment of resistant and recurrent trophoblastic tumors. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent.* 2023; 2 (7): 37–41. (In Russ.)].
66. Мещерякова Л.А., Гасанбекова З.А., Кузнецов В.В., Козаченко В.П. и др. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей. Влияние на течение болезни и прогноза. Медицинский оппонент. 2019; 1 (5): 31–36. [Mescheryakova L.A., Gasanbekova Z.A., Kuznetsov V.V., Kozachenko V.P. et al. Errors in the malignant trophoblastic tumors diagnosis and treatment. Impact on the current of the disease and prognosis. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent.* 2019; 1(5): 31–36. (In Russ.)]

Вклад авторов. Л.А. Мещерякова: анализ обзора публикаций по теме, лечение больных, сбор материалов и анализ собственного опыта, написание статьи; Н.М. Гиголаева: поиск и анализ литературных источников, написание статьи; А.И. Карселадзе: морфологическое исследование удаленных тканей всех пациенток, данные которых представлены в статье, анализ результатов; М.А. Чекалова: ультразвуковое исследование у всех пациенток, представленных в статье, при постановке диагноза, в процессе и после окончания лечения, анализ полученных данных; А.А. Мещеряков: лечение больных, написание статьи.

Authors contributions. L.A. Meshcheryakova: analysis of a review of publications on the topic, treatment of patients, collection of materials and analysis of one's own experience, writing an article; N.M. Gigolaeva: search and analysis of literary sources, writing the article; A.I. Karseladze: morphological study of the removed tissues of all patients whose data are presented in the article, analysis of the results; M.A. Chekalova: ultrasound examination of all patients presented in the article, at diagnosis, during and after treatment, analysis of the data obtained; A.A. Meshcheryakov: treating patients, writing an article.

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

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.10.2023.

Article received: 14.10.2023.

Принята к публикации: 19.11.2023.

Accepted for publication: 19.11.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мещерякова Людмила Александровна, д.м.н., эксперт Министерства здравоохранения Российской Федерации в диагностике и лечении трофобластических опухолей*. **Гиголаева Нино Мевлудовна**, аспирантка отделения химиотерапии № 3*.

Карселадзе Аполлон Иродионович, профессор, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, советник генерального директора. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4.ru.

Чекалова Марина Альбертовна, профессор*, Институт повышения квалификации ФМБА РФ, кафедра рентгенологии и лучевой диагностики.

Мещеряков Андрей Альбертович, д.м.н., ФНКЦ физико-химической медицины имени Ю.М. Лопухина ФМБА РФ, заместитель генерального директора по лечебной работе, Телефон: +7 (499) 246-44-09. E-mail: info@rccpm.org.

* ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 23. Телефон: +7 (499) 324-22-69. E-mail: info@ronc.ru.

AUTHORS INFORMATION

Mescheryakova Lyudmila Aleksandrovna, MD, PhD, expert of the Ministry of Health of the Russian Federation in the diagnosis and treatment of trophoblastic tumors*.

Gigolaeva Nino Mevludovna, graduate student of chemotherapy department No. 3*.

Karseladze Apollon Irodionovich, professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, professor, advisor to the general director. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4.ru.

Chekalova Marina Albertovna, professor*, Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Department of Radiology and Radiation Diagnostics.

Mescheryakov Andrey Albertovich, MD, PhD of Medical Sciences, Federal Research Center for Physical and Chemical Medicine named after Yu.M. Lopukhin FMBA of the Russian Federation, Deputy General Director for Medical Work. Phone: +7 (499) 246-44-09. E-mail: info@rccpm.org.

* National Medical Research Center for Oncology named after N.N. Blokhin, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 115522, Moscow, Kashirskoye sh., 23. Phone: +7 (499) 324-22-69. E-mail: info@ronc.ru.

УДК 614.2

Российские и международные программы по поддержке беременных, рожениц и детей, находящихся на грудном вскармливании

О.Б. Ладодо¹, к.м.н., **А.А. Олина²**, д.м.н., проф., **С.Г. Макарова³**, д.м.н.,
В.В. Зубков¹, к.м.н., проф., **Д.А. Чуткова¹**, **Н.А. Мошкина⁴**, **О.А. Житенева⁵**, **Д.А. Борис¹**, к.м.н.

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

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

³ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

⁴ Министерство здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

⁵ Европейский офис ВОЗ по профилактике НИЗ и борьбе с ними, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В статье представлен обзор национальных данных и систем мониторинга по грудному вскармливанию, а также национальных программ и инициатив по поддержке грудного вскармливания в 12 странах Европейского региона: Российской Федерации, Королевстве Бельгия, Республике Хорватия, Королевстве Дания, Федеративной Республике Германия, Республике Ирландия, Итальянской Республике, Королевстве Нидерландов, Королевстве Норвегия, Королевстве Испания, Королевстве Швеция и Швейцарской Конфедерации. Рассмотрена работа национальных комитетов и координаторов по грудному вскармливанию, изучен мониторинг грудного вскармливания, определены особенности реализации инициативы ВОЗ «Больница, доброжелательная к ребенку», а также изучено национальное законодательство в отношении отпуска по уходу за ребенком в этих странах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, НАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМИТЕТЫ ПО ГРУДНОМУ ВСКАРМЛИВАНИЮ, БДР, МОНИТОРИНГ, ОТПУСК ПО УХОДУ ЗА РЕБЕНКОМ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Ладодо О.Б., Олина А.А., Макарова С.Г. и соавт. Российские и международные программы по поддержке беременных, рожениц и детей, находящихся на грудном вскармливании. Медицинский оппонент. 2023; 4 (24): 56–62. [Ladodo O.B., Makarova S.G., Olina A.A. et al. Russian and international programs to support pregnant women, women in birth and breastfeeding women. Meditsinskiy opponent = Medical opponent. 2023; 4 (24): 56–62. (In Russ.).]

UDC 614.2

Russian and International Programs to Support Pregnant Women, Women in Birth and Breastfeeding Women

O.B. Ladodo, S.G. Makarova, A.A. Olina, V.V. Zubkov, D.A. Chutkova, N.A. Moshkina, O.A. Zhiteneva, D.A. Boris

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

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

³ FGAU «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵ WHO European Office for the Prevention and Control of NCDs, Moscow, Russia

SUMMARY. The article provides an overview of national data and monitoring systems on breastfeeding, as well as national programs and initiatives to support breastfeeding in 12 countries of the European region: the Russian Federation, the Kingdom of Belgium, the Republic of Croatia, the Kingdom of Denmark, the Federal Republic of Germany, the Republic of Ireland, the Italian Republic, the Kingdom of the Netherlands, the Kingdom of Norway, the Kingdom of Spain, the Kingdom of Sweden and the Swiss Confederation. The article examines the work of national committees and coordinators on breastfeeding, breastfeeding monitoring, identifies the features of the implementation of the WHO Baby Friendly Hospital Initiative, and also examines national legislation regarding parental leave in these countries.

KEYWORDS: BREASTFEEDING, BREAST MILK, NATIONAL BREASTFEEDING COMMITTEES, BFHI, MONITORING, PARENTAL LEAVE

Вскармливание грудным молоком — это не выбор матери, это право ребенка.

Инночентийская декларация

Введение

Среди регионов мира Европейский регион ВОЗ занимает самые низкие показатели исключительно грудного вскармливания в возрасте 6 месяцев (менее 25% детей) [1]. В Европе существуют инициативы по продвижению грудного вскармливания, однако они не всегда гармонизированы с национальными

системами и интегрированы в них. Методы сбора данных о грудном вскармливании заметно различаются от страны к стране, а в некоторых европейских странах нет национального комитета по грудному вскармливанию или национального координатора.

В данной статье будут рассмотрены не только национальные данные о грудном вскармливании и системы мониторинга, но и механизмы его поддержки, защиты и поощрения, а также успехи и проблемы реализации национальных программ по грудному вскармливанию в 12 лидирующих странах Европейского региона: Российской Федерации, Королевстве Бельгия,

Республике Хорватия, Королевстве Дания, Федеративной Республике Германия, Республике Ирландия, Итальянской Республике, Королевстве Нидерландов, Королевстве Норвегия, Королевстве Испания, Королевстве Швеция и Швейцарской Конфедерации.

Мониторинг

Ежегодно в Хорватии, Дании, Норвегии, Ирландии и Швеции проводится систематический мониторинг показателей продолжительности грудного вскармливания, раз в два года аналогичный мониторинг проводится в Нидерландах, каждые 10 лет — в Швейцарии. В Италии систематический мониторинг проводится только в некоторых регионах, в то время как национальные опросы проводятся каждые 4–5 лет. В Бельгии за последние 20 лет было проведено только одно исследование. В Испании нет утвержденной программы мониторинга грудного вскармливания, но каждые 3–4 года проводится Национальный опрос по здоровью, который также включает несколько вопросов по грудному вскармливанию. В Германии проводятся только нерегулярные ретроспективные исследования, а сам мониторинг не проводится. В Российской Федерации данные по продолжительности грудного вскармливания ежегодно собирает Федеральная служба государственной статистики [2].

Сами показатели очень сильно различаются. В России по показателям 2021 года 38,6% детей (502,2 тыс. человек от числа детей, достигших в отчетном периоде одного года) находились до одного года на грудном вскармливании (Росстат) [3].

По результатам национальных опросов, проведенных Национальным комитетом Германии по грудному вскармливанию в 2018 году, при аналогичной продолжительности грудного вскармливания показатель (процент детей, получавших грудное молоко до 1 года) в Германии составил 13%; показатель по опросам в Бельгии и Испании составил 15%, в Шве-

ции — 17%, в Италии — 19%, в Швейцарии — 20%, в Норвегии — 35%, а в Королевстве Нидерландов — 51%. Ирландия и Дания не предоставили данные о детях, которые были на грудном вскармливании к году жизни, однако известно, что к трем месяцам жизни в Ирландии 35% детей вскармливались с помощью грудного молока, а в Дании — 78% [4].

На исключительно грудном вскармливании к 6 месяцам жизни в Швейцарии было 10% детей, в Дании — 13%, в Швеции — 14%, в Норвегии — 17%, в Хорватии и Германии — 19%, в Испании и Бельгии — 28%, в Королевстве Нидерландов — 39% [4]. В России на исключительно грудном вскармливании от 3 до 6 месяцев в 2021 году находилось 43,9% детей [3].

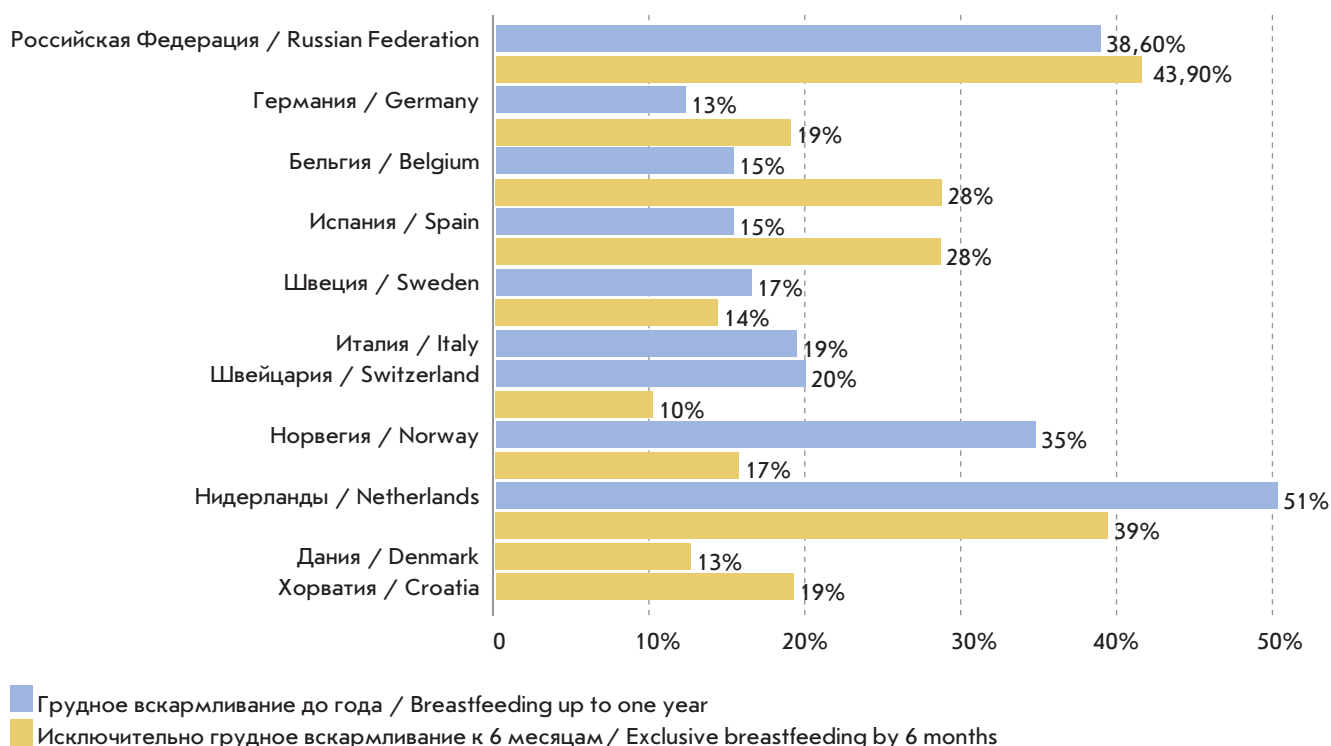
Национальные комитеты и координаторы по грудному вскармливанию

Согласно рекомендациям ВОЗ и ЮНИСЕФ после принятия Инночентийской декларации «Охрана, поощрение и поддержка грудного вскармливания» (1990) начался процесс создания национальных комитетов по грудному вскармливанию. Первоначально в их задачи входило предотвращение неэтичного маркетинга заменителей грудного молока в соответствии с Международным сводом правил по сбыту заменителей грудного молока, принятого в 1981 году [5], разработка законодательства, благоприятствующего грудному вскармливанию, включая адекватный отпуск по беременности и родам, и распространение на национальном уровне инициатив, дружественных к ребенку. Первые национальные комитеты по грудному вскармливанию появились в Швеции, Швейцарии и Хорватии, а затем в Бельгии и Германии.

В Дании существует Национальный координатор по грудному вскармливанию. Еще в 1990-х годах в государственную программу здравоохранения

Уровень грудного вскармливания в отдельных европейских странах (4)

Breastfeeding rates in selected European countries (4)



ранения Дании был включен раздел по грудному вскармливанию.

В Ирландии с 2016 года создана Национальная группа по внедрению практики грудного вскармливания, а в Италии с 2009 по 2012 год работал Национальный комитет по грудному вскармливанию, который позже был заменен Целевой группой по поддержке грудного вскармливания, находящейся в прямом подчинении Министерства здравоохранения Италии. В Норвегии с 2005 года национальную политику по грудному вскармливанию осуществляет Национальный консультативный отдел по грудному вскармливанию.

Финансирование национальных комитетов по грудному вскармливанию частично или полностью обеспечивается национальными правительствами.

В Испании за пропаганду и поддержку грудного вскармливания отвечает Комитет по грудному вскармливанию, входящий в Испанскую педиатрическую ассоциацию. В Нидерландах при финансовой поддержке Министерства здравоохранения, социального обеспечения и спорта за продвижение грудного вскармливания отвечает фонд Dutch Nutrition Center Foundation.

В России с 1997 по 2011 год осуществлял работу Научно-практический центр по пропаганде, поощрению и поддержке грудного вскармливания Минздрава России, отвечавший за реализацию совместных проектов Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее — Минздрав России) и Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ) по внедрению инициативы «Больница, доброжелательная к ребенку» (ИБДР).

В 2019 году по инициативе Минздрава России создан Национальный координационный центр по поддержке грудного вскармливания в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные цели центра заключаются в том, чтобы за счет улучшения показателей грудного вскармливания в стране, а также за счет разработки систематического подхода к реализации мер по поддержке грудного вскармливания вырастить более здоровое поколение россиян.

При этом национальные планы по пропаганде, поддержке и защите грудного вскармливания существуют только в Бельгии, Хорватии, Дании, Германии, Ирландии, Италии и Норвегии. В России разработана и готовится к выходу Национальная программа по поддержке грудного вскармливания — комплекс мероприятий, направленный на эффективную координацию многосторонних усилий по поддержке грудного вскармливания в России.

Достижение цели программы предполагается осуществить путем реализации следующих задач:

1) продвижения и распространения инициативы «Больница с благоприятными условиями для грудного вскармливания»;

2) эффективной подготовки и переподготовки специалистов в области грудного вскармливания (в настоящее время проводится ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации);

3) проведения широкой информационно-коммуникационной программы, направленной на популяризацию грудного вскармливания;

4) создания индивидуальных банков грудного молока при перинатальных центрах;

5) противодействия агрессивному маркетингу детских молочных смесей для искусственного вскармливания;

6) организации поддержки грудного вскармливания в условиях тяжелой эпидемиологической ситуации (пандемии COVID-19 и др.);

7) внедрения цифрового мониторинга по грудному вскармливанию.

Инициатива «Больница, доброжелательная к ребенку»

В 1991 году ВОЗ и ЮНИСЕФ приняли инициативу «Больница, доброжелательная к ребенку» (БДР) по созданию в акушерских стационарах условий, благоприятных для грудного вскармливания, которая включает программу «Десять шагов к успешному грудному вскармливанию» для родовспомогательных медицинских учреждений, охватывающую обеспечение раннего начала грудного вскармливания и кормления исключительно грудным молоком с рождения, подготовку медицинского персонала, обучение правильному кормлению грудью беременных женщин, совместное пребывание матери и ребенка, кормление по первому требованию, отказ от использования сосок, бутылочек и молочных смесей при кормлении, а также поддержку кормящих матерей после выписки из родовспомогательных учреждений [6].

Создание такой окружающей обстановки позволяет матерям и другим членам семьи в любой ситуации принимать и осуществлять обоснованный выбор в отношении оптимальной практики кормления детей грудного и раннего возраста.

В 2017 году ВОЗ было опубликовано исследование по оценке внедрения инициативы «Больница, доброжелательная к ребенку» на национальном уровне. ВОЗ в этом исследовании задала ряд вопросов о создании БДР всем 194 государствам — членам организации. В период с августа 2016 года по январь 2017 года были получены ответы из 117 стран, а также проведены углубленные интервью с 22 национальными координаторами программ грудного вскармливания, а также опрошены представители БДР из всех шести регионов ВОЗ. Вопросы касались проблем, возникающих при внедрении БДР, препятствий, с которыми сталкиваются учреждения, и изменений, которые руководители рекомендовали бы для улучшения БДР и увеличения его охвата.

Для реализации «Десяти шагов» в каждом родильном доме наиболее часто упоминаемым решением было включение стандартов БДР в национальную политику. Некоторые национальные координаторы рекомендуют более тесно связывать БДР с другими стратегиями общественного здравоохранения в области питания, репродуктивного здоровья, дородовой помощи, педиатрии или общественного здоровья и сделать «Десять шагов» национальным требованием или частью национальной политики. Также было предложено интегрировать «Десять шагов» в критерии аккредитации больниц, что могло бы частично облегчить бюрократическую нагрузку на БДР, а также помогло бы превратить БДР из рекомендации в требование [7].

Приблизительно 36% родов в Европейском регионе ВОЗ происходят в учреждениях, сертифицирован-

ных БДР. Из всех опрошенных стран самый высокий процент сертифицированных объектов — в Хорватии и Нидерландах (> 93%). Для сравнения, в Норвегии статус БДР присвоен только 85% учреждений, в Ирландии — 47%, в Бельгии — 26%, в Германии — 10%, в Италии и Испании — 4%. В Швейцарии статус БДР присвоен 33 больницам (процент неизвестен) [8].

В России БДР внедряется с 1996 года. В 2000 году было выпущено Положение Минздрава России об учреждении системы здравоохранения, соответствующей статусу «Больницы, доброжелательной к ребенку» [9]. В инициативе приняло участие 53 субъекта Российской Федерации, 305 акушерских стационаров, 152 женские консультации и 201 детская поликлиника. По состоянию на 2018 год 21% всех родов в России проходил в учреждениях со статусом «БДР» (по данным Л.В. Абольян). В настоящее время планируется очередной этап мониторинга и сбора статистических данных по этому показателю.

С 20 июня по 5 июля 2023 года на основе последних учебных новейших материалов и данных ВОЗ был проведен в Российской Федерации новый актуальный обучающий курс «Больница с благоприятными условиями для грудного вскармливания» в рамках инициативы «Больница, доброжелательная к ребенку». По итогам обучения международный сертификат, подтверждающий прохождение обучающего курса ВОЗ, получили 16 экспертов из различных профильных учреждений Российской Федерации, в том числе из ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр

здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» и ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Национальным координирующим центром по поддержке грудного вскармливания при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ в рамках инициативы Всемирной организации здравоохранения «Больница, доброжелательная к ребенку» были подготовлены и включены в программу непрерывного образования медицинских работников 36-часовые образовательные модули (начисляются баллы НМО) для врачей «Поддержка грудного вскармливания как основа здоровья матери и ребенка» и для медицинских сестер «Консультирование по грудному вскармливанию».

Целевой аудиторией обучающего симуляционно-тренингового курса являются врачи по специальностям акушерство и гинекология, неонатология, педиатрия, терапия, гастроэнтерология, организация здравоохранения и общественное здоровье, эндокринология, детская эндокринология, неврология, хирургия, детская хирургия, стоматология, диетология, онкология, гигиена детей и подростков, гигиена питания, ультразвуковая диагностика и средний медицинский персонал по специальностям акушерское дело, сестринское дело, сестринское дело в педиатрии, общая практика и организация сестринского дела. Обучение проходит в очном формате на базе

Продолжительность до- и послеродового отпуска и отпуска по уходу за ребенком в разных странах

Duration of pre- and postnatal leave and parental leave in different countries

Страна A country	Оплачиваемый отпуск (недель) Paid vacation (weeks)			Неоплачиваемый отпуск (недель) Unpaid leave (weeks)
	До родов Before giving birth	После родов After childbirth	По уходу For child care	
Бельгия Belgium	6	9	16	–
Германия Germany	14		96	–
Дания Denmark	4	14	32	–
Ирландия Ireland	26			16
Испания Spain	16	6	–	–
Италия Italy	4–8	12–16	–	24 (30% оклада) 24 (30% of salary)
Нидерланды Netherlands	4–6	10–12		24
Норвегия Norway	3	6	40 (100% оклада) или 50 (80% оклада) 40 (100% salary) or 50 (80% of salary)	48
Россия Russia	20–28	72		72
Швейцария Switzerland	14 (80% оклада) 14 (80% of salary)		–	2
Швеция Sweden	2		68 (80% оклада) 68 (80% of salary)	

Симуляционно-тренингового центра ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ (г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4).

На данный момент обучение в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ прошли медицинские работники из Москвы, Саратова, Смоленска, Воронежа, Красноярска, Казани, Оренбурга и др.

Национальное законодательство в отношении отпуска по уходу за ребенком

Декретный отпуск — это период отпуска до и после родов, когда родителям предоставляется финансовая поддержка и защита. Однако стоит отметить, что в Российской Федерации понятия «декретный отпуск» не существует, а есть отпуск по беременности и родам и отпуск по уходу за ребенком.

Важными факторами, определяющими показатели грудного вскармливания, являются продолжительность и размер оплаты отпуска по беременности и родам, поскольку более высокая заработная плата может привести к увеличению продолжительности отпуска и, следовательно, к увеличению продолжительности грудного вскармливания [10–12].

Тем не менее результаты исследований показывают, что длительные периоды отпуска после рождения ребенка могут иметь негативные последствия для карьеры и реинтеграции женщин на рынок труда, в то время как слишком короткий отпуск несет риск сокращения времени кормления грудью.

В Бельгии дородовый отпуск длится 6 недель (1 неделя обязательна), а послеродовый отпуск длится не менее 9 недель. Отпуск по уходу за ребенком длится 16 недель (на каждого родителя) [13–15].

В Дании общий доступный оплачиваемый отпуск для женщин по беременности, родам и уходу составляет 50 недель. Мать имеет право на 4 недели отпуска до предполагаемых родов и еще 14 недель после родов. В течение первых 14 недель после рождения ребенка отцы также имеют право на двухнедельный отпуск. После этого матери и отцы имеют право на 32 недели оплачиваемого отпуска по уходу за ребенком и продление этого срока за счет уменьшения родительского пособия [15].

В Германии размеры дородового и послеродового отпуска по беременности и родам доходят до 14 недель, а отпуска по уходу за ребенком до 96 недель, которые можно использовать в три периода до достижения ребенком 8 лет. Родители также имеют право на 56 недель оплаченного родительского пособия [16].

В Италии выделяется 20 недель обязательного декретного отпуска, который можно разделить на до и после рождения и который компенсируется 80% оклада. Женщины могут использовать от 4 до 8 недель отпуска до родов и от 12 до 16 недель после родов. Также у них есть возможность использовать 6 дополнительных месяцев до достижения ребенком 12-летнего возраста, однако только с 30% выплаты заработной платы до 8 лет и без заработной платы после [17, 18].

Оплачиваемый отпуск по беременности и родам в Ирландии составляет 26 недель, также матери имеют право на дополнительные 16 недель неоплачиваемого отпуска по беременности и родам, которые должны быть взяты вместе (не делятся). При этом оплачива-

емый отпуск является фиксированным и не соответствует предыдущей зарплате, а отец может взять только 2 недели отпуска по уходу за ребенком [11, 19].

В Нидерландах отпуск по беременности и родам составляет 16 недель, включая 6 недель дородового (4 обязательных) и 10–12 недель послеродового отпуска. Оба родителя имеют право на 24 недели неоплачиваемого отпуска по уходу за ребенком, пока ребенку не исполнится 8 лет [20].

В Норвегии матерям дается 3-недельный предродовой отпуск и 6 недель послеродового отпуска при выплате 100% заработной платы. Обоим родителям дается отпуск в 49 недель (включая отпуск по беременности и родам) с 100%-ным окладом или 59 недель с 80%-ным окладом, для отцов из этого времени отводится максимум 10 недель. Кроме того, оба родителя имеют право на 12 дополнительных месяцев неоплачиваемого отпуска по уходу за ребенком [21].

Испания выделяет 6 недель обязательного отпуска после рождения с 16-недельным оплачиваемым отпуском по беременности и родам [22]. При этом отцы могут взять 4 недели оплачиваемого отпуска по уходу за ребенком [23].

В Швейцарии декретный отпуск начинается со дня родов и длится 14 недель (оплачиваемый отпуск, 80% зарплаты), также предлагается 2 дополнительные недели неоплачиваемого отпуска по беременности и родам и отсутствует такое понятие, как отпуск по уходу за ребенком [24, 25].

В Швеции есть минимум 2 недели до или после родов. Отцы имеют право на 10 оплачиваемых выходных дней после рождения ребенка. Общий отпуск по уходу за ребенком составляет 68 недель (480 дней) с оплатой в размере 80% от заработной платы.

В России по сравнению с другими странами женщинам предоставляется самый длительный отпуск по беременности и родам, что является значимой мерой государственной поддержки. Будущим матерям по беременности и родам предоставляется отпуск от 20 до 28 недель (от 140 до 194 дней в зависимости от вида беременности). После родов предоставляется отпуск по уходу за ребенком, в котором можно находиться до тех пор, пока ребенку не исполнится три года (гарантированное пособие выплачивается только до полутора лет). Оформить отпуск можно не только на мать, но и на близкого родственника (одновременно два человека оформить его не могут).

Совмещение работы и грудного вскармливания по-прежнему является вызовом для матерей: так, около 60% женщин прекращают грудное вскармливание раньше, чем им бы хотелось [26]. Продление отпуска по беременности и родам и другие меры поддержки грудного вскармливания на рабочем месте, например гибкий график работы, могут помочь женщинам продолжить практику грудного вскармливания и после выхода из отпуска по уходу за ребенком.

Выводы

Несмотря на то что европейские страны стремительно продвигаются в реализации национальных программ, ключевой общей проблемой является получение недостаточного финансирования для поддержки национальной и региональной деятельности по грудному вскармливанию.

Например, в Швеции Национальный комитет по грудному вскармливанию сообщает о финансовых ограничениях, а Италия не имеет бюджета из-за реги-

онализации здравоохранения, что приводит к значительным различиям между регионами в распределении ресурсов для пропаганды грудного вскармливания. В Германии и Дании вообще отсутствует федеральное финансирование.

В учебные планы медицинских работников должны интегрироваться базовые знания о ведении грудного вскармливания, а также быть доступными во время непрерывного медицинского образования.

В целях улучшения показателей грудного вскармливания национальным правительствам следует вернуться к научно обоснованной пропаганде грудного вскармливания. Необходимы более согласованные совместные усилия на региональном уровне, а также возобновление усилий по гармонизации европейского сотрудничества для улучшения общих показателей.

Различия между странами, кажущиеся большими, по крайней мере частично, обусловлены различиями в методологии: так, разные опросы не являются репрезентативными для всех стран. Более того, возникают вопросы валидности национальных докладов в некоторых странах, так как отчеты публикуются исключительно на местных языках, что усложняет перекрестную проверку их достоверности. Отсутствуют согласованные определения для исключительного, полного и частичного грудного вскармливания, что также затрудняет сравнение.

Национальные правительства должны взять на себя обязательство по мониторингу и продвижению

грудного вскармливания, включая многопрофильную поддержку для улучшения его показателей в Европе. Необходима устойчивая платформа для обмена информацией, а также возобновление усилий по сотрудничеству между странами Европы.

Формирование доминанты материнства и грудного вскармливания в России должно проводиться системно: необходимо законодательное регулирование поддержки грудного вскармливания (запрет рекламы молочных смесей, запрет бесплатной раздачи молочных смесей матерям); использование лучших мировых практик (ИБДР); обучение специалистов по грудному вскармливанию; должность «Консультант по грудному вскармливанию» должна быть включена в Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и других служащих России; создание информационных ресурсов по формированию представлений о здоровом питании беременных, кормящих женщин и детей первого года жизни и проведение широкомасштабных информационных кампаний в поддержку грудного вскармливания; социальная поддержка семей с детьми, позволяющая обеспечить продолжительность лактации; индивидуальная работа с каждой женщиной.

При реализации этих мер удастся не только увеличить распространенность грудного вскармливания в России, но и при профилактике неинфекционных заболеваний достичь увеличения продолжительности жизни до 80 лет к 2030 году [28–32].

Литература/Reference

1. WHO European Region has lowest global breastfeeding rates. World Health Organization Regional Office for Europe. Published May 8, 2015. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/maternal-and-newborn-health/news/news/2015/08/who-european-region-has-lowest-global-breastfeeding-rates> (accessed 20 June 2023).
2. National Breastfeeding Committee discussing ways towards standardized breastfeeding monitoring for Germany. Bundesinstitut fuer Risikobewertung. Published December 13, 2017. URL: <http://www.bfr.bund.de/cm/349/national-breastfeedingcommittee-discussing-ways-towards-standardised-breastfeeding-monitoring-for-germany.pdf> (accessed 25 June 2023).
3. Федеральная служба государственной статистики. Грудное вскармливание детей первого года жизни [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/XSitzr2z/3.2.xlsx>. [Federal State Statistics Service. Breastfeeding children in the first year of life [Electronic resource]. Access mode: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/XSitzr2z/3.2.xlsx>. (In Russ.)].
4. Theurich M.A., Weikert C., Abraham K. et al. Breastfeeding rate and promotion in selected European countries. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz*. 2018; 61: 926–36.
5. Международный свод правил по сбыту заменителей грудного молока [Электронный ресурс]. ВОЗ, 1981. Режим доступа: <https://medcenter.by/wp-content/uploads/2023/11/mezhdunarodnyj-svod-pravil-po-sbytu-zamenitelej-grudnogo-moloka.pdf>. [International Code of Practice for the Marketing of Breast-Milk Substitutes [Electronic resource]. WHO, 1981. Access mode: <https://medcenter.by/wp-content/uploads/2023/11/mezhdunarodnyj-svod-pravil-po-sbytu-zamenitelej-grudnogo-moloka.pdf>. (In Russ.)].
6. Инноцентийская декларация 2005 г. по кормлению детей грудного и раннего возраста [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.unicef-irc.org/publications/pdf/declaration_ru_p.pdf. [Innocenti Declaration of 2005 on infant and young child feeding [Electronic resource]. Access mode: https://www.unicef-irc.org/publications/pdf/declaration_ru_p.pdf. (In Russ.)].
7. Pe´rez-Escamilla R., Martinez J.L., Segura-Pe´rez S. Impact of the Babyfriendly Hospital Initiative on breastfeeding and child health outcomes: a systematic review. *Maternal Child Nutrition*. 2016; 12: 402–17.
8. National Implementation of the Baby-friendly Hospital Initiative. World Health Organization (WHO) Web site. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255197/1/9789241512381-eng.pdf?ua=1> (accessed 20 September 2023).
9. Инициатива ВОЗ «Больница, доброжелательная к ребенку». 1991. [WHO Baby-Friendly Hospital Initiative, 1991].
10. Van Belle J. Paternity and parental leave policies across the European Union. Published January 1, 2016. URL: https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR1666.html (accessed 14 April 2023).
11. Strang L., Broeks M. Maternity leave policies: trade-offs between labour market demands and health benefits for children. *Rand Health Q*. 2017; 6: 9.
12. Monteiro F.R., Buccini G.D.S., Venancio S.I. et al. Influence of maternity leave on exclusive breastfeeding. *J Pediatr (Rio J)*. 2017; 93: 475–81.
13. Direction ge´ne´rale Relations individuelles du travail Direction ge´ne´rale Humanisation du travail. *Devenir Parent Tout en Travailant*. Published October 1, 2012. URL: <http://www.emploi.belgique.be/publicationDefault.aspx?id=5572> (accessed 17 June 2022).
14. Merla L. Belgium country note. Published April 1, 2018. URL: https://www.leavenetwork.org/fileadmin/user_upload/k_leavenetwork/country_notes/2018/FINAL.Belgium2018.pdf (accessed 20 April 2023).
15. Parental leave when working in Denmark. Published January 1, 2018. URL: <https://www.oresunddirekt.se/in-english/in-english/family-parenting-in-denmark/parental-leave-whenyou-work-in-denmark> (accessed 30 June 2022).
16. Bundesministerium fur Familie Senioren Frauen und Jugend. Leitfaden zum Mutterschutz. Published July 26, 2017. URL: <https://www.bmfsfj.de/blob/94398/3b87a5363865637dd3bf2dd6e8ec87e0/mutterschutzgesetz-data.pdf> (accessed 20 May 2023).
17. Istituto Nazionale Previdenza Sociale. *Maternita`e Paternita`*. Published April 3, 2017. URL: <https://www.inps.it/nuovoportaleinps/default.aspx?itemdir=46122> (accessed 11 May 2023).
18. Istituto Nazionale Previdenza Sociale. *Indennita` per congedo parentale per lavoratrici e lavoratori dipendenti*. Published April 3, 2017. URL: <https://www.inps.it/nuovoportaleinps/default.aspx?itemdir=50583> (accessed 30 April 2023).
19. Citizens Information. *Maternity Leave*. Published June 28, 2017. URL: http://www.citizensinformation.ie/en/employment/employment_rights_and_conditions/leave_and_holidays/maternity_leave.html (accessed 15 June 2023).
20. Government of the Netherlands: Ministry of Social Affairs and Employment. *Q&A pregnancy and maternity leave: Information*

- about the terms and duration of pregnancy and maternity leave. Published August 24, 2011. URL: <https://www.government.nl/documents/leaflets/2011/08/24/q-a-pregnancy-and-maternityleave> (accessed 31 August 2023).
21. Borgerud I. M., Dalheim T., Jansen M. W. et al. Employment and employee benefits in Norway: overview. *Practical Law*. URL: <https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com> (accessed 7 December 2018).
 22. Spanish Ministry of Employment and Social Security. FAQ: Maternity Beneficiaries and Requirements. Published January 1, 2018. URL: <http://www.seg-social.es/> (accessed 13 June 2023).
 23. European Commission Employment SAAI. Spain — Maternity, paternity, risk during pregnancy and breastfeeding. Published January 1, 2018. URL: <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=129&langId=en&intPageId=4789> (accessed 20 August 2023).
 24. Swiss Federal Chancellery. Maternity leave. Published January 1, 2013. URL: <https://www.ch.ch/en/maternity-leave/> (accessed 29 May 2023).
 25. Swiss Federal Chancellery. Paternity Leave. Published January 1, 2013. URL: <https://www.ch.ch/en/paternity-leave/> (accessed 30 June 2023).
 26. Odom E. C., Li R., Scanlon K. S. et al. Reasons for earlier than desired cessation of breastfeeding. *Pediatrics*. 2013; 131: e726–32.
 27. Theurich M., Davanzo R., Busck-Rasmussen M. et al. Breastfeeding Rates and Programs in Europe: A Survey of 11 National Breastfeeding Committees and Representatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019; 68 (3): 400–407.
 28. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Decree of the President of the Russian Federation of May 7, 2018 No. 204 «On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period until 2024». (In Russ.)].
 29. Рюмина И. И., Одинцова В. В., Нароган М. В., Зубков В. В. Грудное вскармливание и будущее здоровье. *Медицинский оппонент*. 2019; 3 (7): 84–88. [Ryumina I. I., Odintsova V. V., Narogan M. V., Zubkov V. V. Breast feeding and future health. *Meditinskiiy opponnet = Medical opponnet*. 2019; 3 (7): 84–88. (In Russ.)].
 30. Ладодо О. Б., Хухрева Д. А., Мошкина Н. А., Муравьев С. М. Актуальные проблемы грудного вскармливания. *Медицинский оппонент*. 2020; 4 (12): 18–23. [Ladodo O. B., Khukhрева D. A., Moshkina N. A., Muravyov S. M. Current Problems of Breastfeeding. *Meditinskiiy opponnet = Medical opponnet*. 2020; 4 (12): 18–23. (In Russ.)].
 31. Ладодо О. Б., Рисник Д. В., Коденцова В. М. Анализ рекомендаций по питанию кормящих женщин. *Медицинский оппонент*. 2021; 3 (15): 15–20. [Ladodo O. B., Risnik D. V., Kodentsova V. M. Analysis of nutritional recommendations for lactating women. *Meditinskiiy opponnet = Medical opponnet*. 2021; 3 (15): 15–20. (In Russ.)].
 32. Рюмина И. И., Грибакин С. Г., Ладодо О. Б. Клетки грудного молока и их роль в развитии ребенка. *Медицинский оппонент*. 2022; 1 (17): 19–23. [Ryumina I. I., Gribakin S. G., Ladodo O. B. Breast milk cells and their role in infant's development. *Meditinskiiy opponnet = Medical Opponent*. 2022; 1 (17): 19–23. (In Russ.)].

Вклад авторов. О. Б. Ладодо, С. Г. Макарова, А. А. Олина, В. В. Зубков, Д. А. Чуткова, Н. А. Мошкина, А. О. Житенева, Д. А. Борис: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. O. B. Ladodo, S. G. Makarova, A. A. Olina, V. V. Zubkov, D. A. Chutkova, N. A. Moshkina, O. A. Zhiteneva, D. A. Boris: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

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

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 2.11.2023.

Принята к публикации: 30.11.2023.

Article received: 2.11.2023.

Accepted for publication: 30.11.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Олина Анна Александровна, д. м. н., профессор, заместитель директора по развитию федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта». Телефон: +7 (812) 679–55–51. E-mail: iagmail@ott.ru. Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. ORCID 0000–0001–9101–7569.

Макарова Светлана Геннадиевна, д. м. н., зав. отделом профилактической педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры факультетской педиатрии ПФ «РНМУ им. Н. И. Пирогова». Телефон: +7 (495) 967–14–20. E-mail: pmu@nczd.ru. Адрес: 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 2, стр. 1. ORCID: 0000-0002-3056-403X.

Зубков Виктор Васильевич, д. м. н., профессор*, директор Института неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии департамента профессионального образования, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-9697-9596.

Чуткова Дарья Алексеевна, ведущий специалист Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания*. ORCID: 0000-0002-0356-1220.

Мошкина Наталья Алексеевна, советник Департамента международного сотрудничества и связей с общественностью

Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 127994, г. Москва, Рахмановский пер., д. 3. Телефон: +7 (495) 627–26–12. E-mail: info@rosminzdrav.ru. ORCID 0000–0003–4157–5161.

Житенева Ольга Анатольевна, специалист Европейского офиса ВОЗ по профилактике НИЗ и борьбе с ними. 125375, г. Москва, Леонтьевский пер., д. 9.

Борис Даяна Амоновна, к. м. н., научный сотрудник*. ORCID: 0000-0002-0387-4040

* 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

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

Olina Anna Aleksandrovna, MD, PhD of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Development of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after BEFORE. Otta». Phone: +7 (812) 679–55–51. E-mail: iagmail@ott.ru. Address: 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. ORCID 0000–0001–9101–7569.

Makarova Svetlana Gennadievna, MD, Head of Department of Preventive Pediatrics FSAU «NMIC of Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of the Department of Faculty Pediatrics PF «RNIMU named after N. I. Pirogov». Tel.: Address: 119991, Russia, Moscow, Lomonosovsky Ave., 2, p. 1. ORCID: 0000-0002-3056-403X.

Zubkov Viktor Vasilievich, MD, PhD*, Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Professor at Neonatal Department at Pediatric Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8–2. ORCID: 0000-0002-9697-9596.

Chutkova Daria Alekseevna, leading specialist*. ORCID: 0000-0002-0356-1220.

Moshkina Natalya Alekseevna, Counselor of the Department for International Cooperation and Public Relations, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Address: 127994, Moscow, 3, Rakhmanovskiy line. Phone: +7 (495) 627–26–12. E-mail: info@rosminzdrav.ru. ORCID: 0000-0003-4157-5161.

Zhiteneva Olga Anatolievna, specialist, WHO European Office for the prevention and control of NCDs. Address: 125375, Moscow, Russian Federation, 9 Leontyevsky Lane.

Boris Daiana Amonovna, PhD, Researcher*. ORCID: 0000-0002-0387-4040.

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

Расстройство аутистического спектра: взгляд детского гастроэнтеролога

Л.М. Гордиенко, к.м.н., доцент, Д.М. Галактионова, Л.Ю. Лебедева, Ю.Е. Плужник

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург, Россия

РЕЗЮМЕ. Целью исследования было изучение факторов риска и особенностей метаболического статуса у детей с расстройством аутистического спектра и коморбидной патологией желудочно-кишечного тракта. Наши наблюдения по изучению метаболизма кишечника у пациентов с РАС подтверждают наличие изменений у пациентов с аутизмом по сравнению со здоровыми пациентами, что свидетельствует о связи нарушения микробиома кишечника с расстройством аутистического спектра. В лечебной тактике хорошо зарекомендовали себя пробиотики благодаря их широкому спектру действия и благоприятному профилю безопасности. Ранняя диагностика РАС в младенческом и раннем возрасте, своевременная коррекция микробиоты кишечника еще во внутриутробном периоде жизни в определенной степени может повлиять на качество жизни ребенка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РАССТРОЙСТВО АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (РАС), ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ, МИКРОБИОМ, ОСЬ «МОЗГ — КИШЕЧНИК»

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Гордиенко Л.М., Галактионова Д.М., Лебедева Л.Ю. и соавт. Расстройство аутистического спектра: взгляд детского гастроэнтеролога. Медицинский оппонент. 2023; 4 (24): 63–67. [Gordienko L.M., Galaktionova D.M., Lebedeva L.Y. et al. Autism spectrum disorder: a pediatric gastroenterologist's view. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 4 (24): 63–67. (In Russ.)].

UDK 616.89-008-053.2

Autism Spectrum Disorder: a Pediatric Gastroenterologist's View

L.M. Gordienko, D.M. Galaktionova, L.Y. Lebedeva, Y.E. Pluzhnik

FSEI HPE «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia

SUMMARY. To study risk factors and features of the metabolic status in children with autism spectrum disorder and comorbid pathology of the gastrointestinal tract. Our observations on the study of the intestinal metabolome in patients with ASD confirm the presence of its changes in patients with autism compared to healthy patients, which indicates the connection of intestinal microbiome disorders with autism spectrum disorder. Probiotics have proven themselves well in therapeutic tactics due to their wide range of action and favorable safety profile. Early diagnosis ONCE in infancy and at an early age, timely correction of the intestinal microbiota even in the prenatal period of life to a certain extent can affect the quality of life of a child.

KEYWORDS: AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD), GASTROINTESTINAL, MICROBIOME, BRAIN-GUT AXIS

Введение

По оценкам ВОЗ, в мире насчитывается около 67 млн людей с аутизмом. Каждый 68-й новорожденный имеет признаки расстройств аутистического спектра (РАС) — количество таких детей продолжает расти примерно на 14% в год. По данным Минздрава России, встречаемость РАС у детей в возрасте до 2 лет составляет 5: 10 000, в возрасте до 4 лет — 18: 10 000 [1]. Частота встречаемости гастроинтестинальных расстройств у детей с РАС составляет 35–80%. Желудочно-кишечные симптомы (по оценке 6-GSI) имеют высокую корреляцию с тяжестью аутизма (по оценке АТЕС): $r = 0,59$, $p < 0,001$ [2]. РАС — сложное мультисистемное заболевание, оно затрагивает обменные и нейробиологические процессы.

Общепринятой концепции этиологии и патогенеза РАС в настоящее время не существует. Однако имеют место различные гипотезы возникновения болезни, в том числе гипотеза обусловленности РАС генетическими факторами и факторами окружающей среды, среди которых генетические мутации (FRAXA (синдром хрупкости X-хромосомы), TSC (туберкулезный склероз), 15q11-q13 (Ангельмана), 22q11.2 (Ди Джорджи), MeCP2 (Ретта), C-MET-аллель-C — нарушение ЖКТ, SHANK3, CNTNAP2),

а также влияние вальпроевой кислоты, талидомида, пренатальное инфицирование матери.

Пренатальная материнская инфекция неизбежно прокладывает путь к риску возникновения РАС у младенцев, рожденных от матерей с сопутствующими заболеваниями, и определяет связь с микробиомом полости рта матери.

В течение первых шести месяцев после рождения 85% микробиоты полости рта младенцев напоминали микробиоту их матери, поскольку изменения кишечной микробиоты, связанные с оперативным родоразрешением, оказывают влияние на становление иммунной системы новорожденного младенца. Отсутствие в момент родов колонизации материнской флорой может способствовать большему риску развития заболеваний желудочно-кишечного тракта [3].

РАС является исключительно нейроразвивающимся заболеванием, но сопровождается различными заболеваниями, которые встречаются намного чаще, чем у нейротипичных детей. Наиболее распространенными среди них являются заболевания желудочно-кишечного тракта.

Высокая распространенность дисфункции желудочно-кишечного тракта при РАС и ее значимое соотношение со сложными поведенческими реакциями и сопутствующими психическими заболеваниями позволяют предположить, что у значи-

тельной части таких детей существует связь между дисфункцией кишечника и головного мозга. Таким образом, в основе этой связи лежат патофизиологические механизмы оси «мозг — кишечник» у пациентов с РАС. Одним из ключевых модуляторов связи между кишечником и мозгом при РАС является кишечный микробиом [4].

Ось «микробиота — кишечник — мозг» описывает двунаправленную физиологическую связь для обмена информацией между микробиотой, кишечником и мозгом [5]. По сравнению со здоровыми детьми у детей с аутизмом обнаружено более низкое бактериальное разнообразие. У детей с РАС снижена численность бактерий трех родов — *Prevotella*, *Coprococcus*, *Veillonellaceae*, которые играют важную роль в кишечнике разлагающихся углеводов и (или) ферментирующих микробов, а также гораздо более важную роль в поддержании здоровья других кишечных микроорганизмов [11].

Характеристика микробиома кишечника, обычно определяемая путем секвенирования гена 16S рРНК бактерий, выделенных из стула, за последнее десятилетие все чаще используется при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей [4]. С помощью этого метода было обнаружено увеличение относительной численности различных бактериальных таксонов у детей с РАС: *Collinsella*, *Corynebacterium*, *Dorea*, *Lactobacillus*, *Shigella*, *Clostridium cluster XVIII*, а также значительное снижение таксонов *Alistipes*, *Bilophila*, *Dialister*, *Parabacteroides* и *Veillonella* по сравнению с детьми без нейропсихологических расстройств [6]. У детей, страдающих РАС и имеющих заболевания желудочно-кишечного тракта, заметны и отмечаются такие особенности в поведении, как расчесывание кожи, избирательность в еде, «капризность» при приеме пищи, постукивание по животу, надавливание на живот, трение животом об пол, руминация. Возможными причинами данного поведения являются гастроинтестинальные нарушения, в том числе при гастроэзофагальной рефлюксной болезни, эозинофильный эзофагит, аномальный бактериальный рост, грибковое поражение отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5].

С целью улучшения состояния пациентов с РАС и восстановления функции желудочно-кишечного тракта целесообразно применение психобиотиков. Психобиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах способны оказывать благотворное влияние на психическое здоровье человека [7]. В качестве потенциальных психотропных пробиотиков рассматриваются многие микроорганизмы, включая бифидобактерии (*B. animalis*, *B. bifidum*, *B. longum*), лактобактерии (*L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. paracasei*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*), другие бактерии (*S. thermophilus*, *B. coagulans*, *C. butyricum* и др.) [8–10].

Несомненно, можно говорить о том, что психобиотики представляют собой очень широкую и интересную область неврологии и психиатрии, которая меняет существующую парадигму симбиоза между человеком и бактериями [11].

Цель исследования — изучить факторы риска и особенности метаболического статуса у детей с расстройством аутистического спектра и коморбидной патологией желудочно-кишечного тракта.

Рисунок 1. Половая характеристика обследуемых детей с РАС

Figure 1. Gender characteristics of observed children with ASD

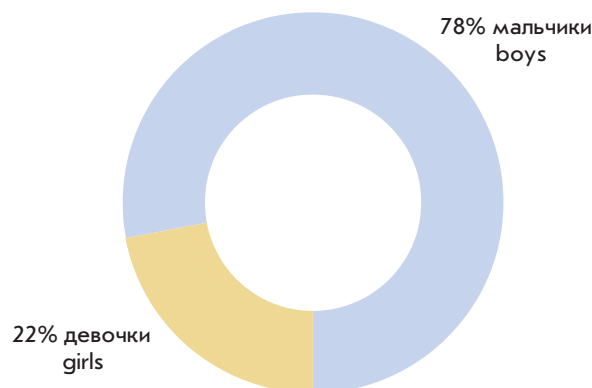
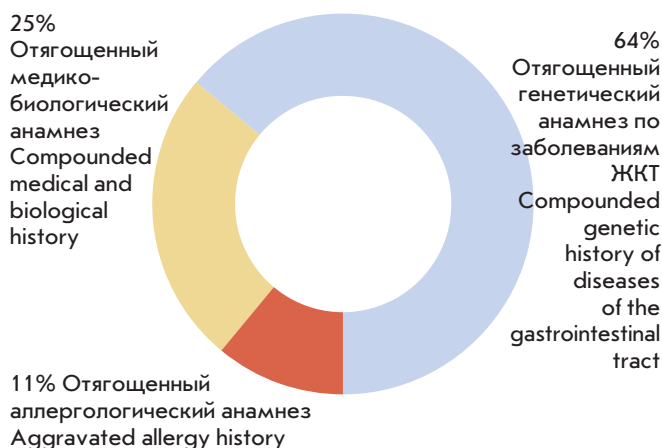


Рисунок 2. Характеристика факторов риска развития РАС

Figure 2. Characterization of risk factors for the development of ASD



Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (ф112/у) детей от 3 до 17 лет, находившихся на консультативном приеме врача — педиатра-гастроэнтеролога на базе ООО «Медгард — Оренбург» и в Клинике адаптационной терапии ОрГМУ за 2018–2022 годы.

Математико-статистическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Excel 10.0.

Результаты и обсуждения

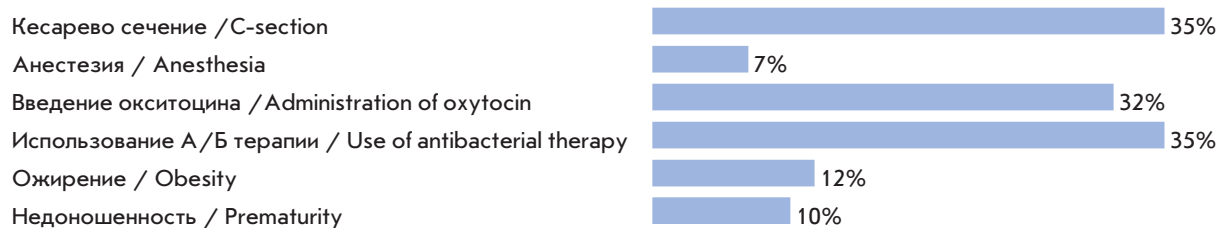
Половая характеристика наблюдаемых детей представлена следующим образом: 7 девочек (22%) и 25 мальчиков (78%). Девочек и мальчиков соответственно 1: 3,5 (рис. 1).

Распределение детей по возрасту следующее: от 3 до 6 лет — 43,7%, от 7 до 8 лет — 28,1%, от 12 до 14 лет — 21,9%, от 15 до 17 лет — 6,3%.

При анализе факторов риска установлено (n = 32), что ведущими факторами риска развития РАС наряду с отягощенной наследственностью по за-

Рисунок 3. Характеристика факторов риска развития РАС

Figure 3. Characterization of risk factors for the development of ASD



болезням органов пищеварения (64%) являются отягощенный медико-биологический анамнез (хроническая гипоксия плода, анемия, токсикозы, гестационный сахарный диабет) (25%) и аллергологический анамнез (11%).

Также имеют место такие факторы, как кесарево сечение (35%), анестезия (7%), введение окситоцина (32%), использование А/Б терапии (35%), ожирение (12%), недоношенность (10%) (рис. 2, 3).

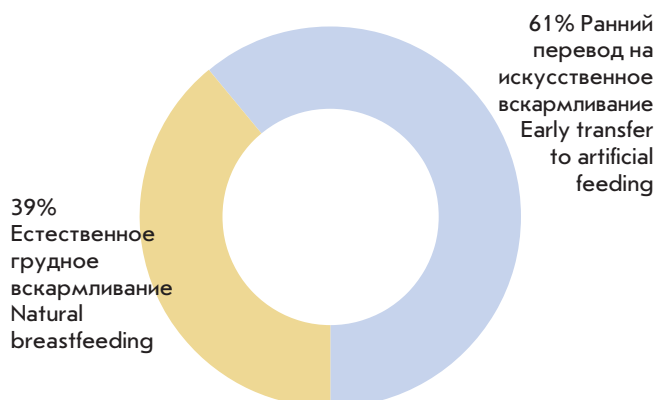
При оценке фактора питания у исследуемых пациентов с РАС (n = 32) установлено, что на естественном грудном вскармливании пациенты находились в 39% случаев, а перевод на раннее искусственное вскармливание осуществлялся в 61% случаев (рис. 4).

В результате клинического обследования нами установлено, что среди группы исследуемых пациентов с РАС (n = 32) в 78% случаев имеют место гастроинтестинальные симптомы (рис. 5). Среди обследуемых детей наиболее частые нозологии: функциональная диспепсия (82%), дисфункция билиарного тракта — функциональное расстройство сфинктера Одди (78%), функциональный (56%) и хронический запор (12%), также отмечаются СРК с абдоминальным болевым синдромом (48,4%), синдром избыточного бактериального роста (34%), реактивное поражение поджелудочной железы (ПЖ) (32%), паразитарная инфекция кишечника (лямблиоз; аскаридоз) (14,8%), гастроэзофагальный рефлюкс (5,2%).

У группы детей с РАС (n = 17) при нарушениях микробиоты кишечника установлены изменения гомеостаза микробных метаболитов, а именно более низкие уровни короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК): ацетата, пропионата и валериата — в фекалиях. Абсолютное содержание уксусной кислоты (С2) — 1,053 мг/г (при N = 5,88 ± 1,22 мг/г), отмечается снижение в 84% случаев; абсолютное содержание пропионовой кислоты (С3) — 0,018 мг/г (при N = 1,79 ± 0,95 мг/г), отмечается снижение в 72% случаев; абсолютное содержание масляной кислоты (С4) — 0,012 мг/г (при N = 1,75 ± 0,85 мг/г), отмечается снижение в 68% случаев.

Рисунок 4. Фактор питания у пациентов с РАС

Figure 4. Nutritional factor in patients with ASD

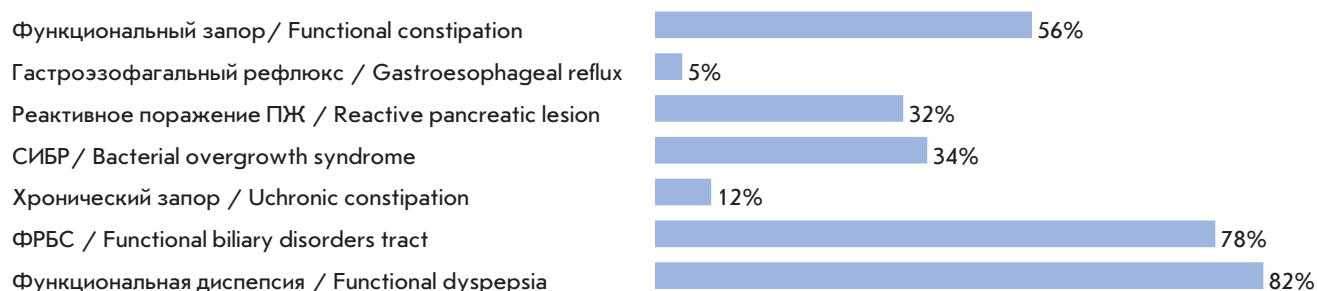


Лечебная тактика включает диетотерапию (кетодиета, исключение продуктов, содержащих глютен и белок коровьего молока), антибактериальную и антимикотическую терапию (по показаниям), коррекцию билиарной дисфункции, коррекцию запоров, про-, пре- и психобиотическую коррекцию микробиоты кишечника (*Lactobacillus reuteri*; *Bifidobacterium breve*; *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*) — не менее 10¹⁰–10¹² КОЕ/см³ (КОЕ/г) бактерий, адсорбционную терапию (Зостерин Ультра 30%; 60%). В результате лечения наблюдалось частичное купирование гастроинтестинальных симптомов, а также увеличение содержания короткоцепочечных жирных кислот: уксусной кислоты (С2) в 52% случаев, пропионовой кислоты (С3) в 56% случаев, масляной кислоты (С4) в 32% случаев.

Высокая частота сочетания расстройства аутистического спектра с патологией желудочно-кишечного тракта обусловлена наличием доказанной роли оси «кишечник — мозг», так как при нарушении структуры ЖКТ нарушается функция защитного барьера, что приводит к повышению проницае-

Рисунок 5. Структура коморбидности патологии ЖКТ у пациентов с РАС

Figure 5. The nature of the pathology of the gastrointestinal tract in patients with ASD



мости кишечника и, как следствие, к проникновению веществ, способных изменять физиологические функции ЦНС. Этот процесс приводит к активации врожденного иммунного ответа, что повышает уровень медиаторов воспаления, которые, как известно, вызывают заболевания, включая широкий спектр психических заболеваний [12, 13].

Выводы

Таким образом, наши наблюдения по изучению метаболизма кишечника у пациентов с РАС подтверж-

дают наличие его изменений у пациентов с аутизмом по сравнению со здоровыми пациентами. Это свидетельствует о связи нарушения микробиома кишечника с расстройством аутистического спектра. В лечебной тактике благодаря их широкому спектру действия и благоприятному профилю безопасности хорошо зарекомендовали себя психобиотики. Ранняя диагностика РАС в младенческом и раннем возрасте, своевременная коррекция микробиоты кишечника еще во внутриутробном периоде жизни в определенной степени может повлиять на качество жизни ребенка.

Литература/References

1. Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Глобенко Н.Э. Особенности пищевого статуса и питания детей с расстройствами аутистического спектра. Вопросы питания. 2021; 5 (90): 67–76. [Tkachuk E.A., Martynovich N.N., Globenko N.E. Features of the nutritional status and nutrition of children with autistic disorders. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 5 (90): 67–76. (In Russ.).]
2. Zeidan J., Fombonne E., Scjarah J. et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. Zeidan J et al. Autism Research. 2022; 15: 778–790.
3. Дедикова О.В., Захарова И.Н., Кучина А.Е. и соавт. Формирование микробиоты кишечника младенца в зависимости от способа родоразрешения: отдаленные последствия и варианты коррекции. Педиатрия. Consilium Medicum. 2023; 1: 25–29. [Dedikova O.V., Zakharova I.N., Kuchina A.E. et al. Formation of the infant's intestinal microbiota depending on the delivery method: longterm consequences and correction options: A review. Pediatrics. Consilium Medicum. 2023; 1: 25–29. (In Russ.).]
4. Saurman V., Margolis K.G., Luna R.A. Autism Spectrum Disorder as a Brain-Gut-Microbiome Axis Disorder. Dig Dis Sci. 2020; 3 (65): 818–828.
5. Piranavie Srikantha and M. Hasan Mohajeri. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. 2019; 20 (9): 2115.
6. Безродный С.Л. Микробиота кишечника и расстройство аутистического спектра у детей. Российский педиатрический журнал. 2019; 1 (22): 51–56. [Bezrodnyy S.L. Gut microbiota and autistic spectrum disorder in children. Interconnection, mechanisms, recommendations. Russian Pediatric Journal. 2019; 1 (22): 51–56. (In Russ.).]
7. Андреева И.В., Толпыго А.В., Андреев В.А. и соавт. Психобиотики: новое направление в психофармакологии, или как бактерии влияют на наш мозг? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022; 24 (2): 108–133. [Andreeva I.V., Tolpygo A.V., Andreev V.A., et al. Psychobiotics: a new way in psychopharmacology, or How do bacteria manage our brain? Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2022; 24 (2): 108–133. (In Russ.).]
8. Cheng L.H., Liu Y.W., Wu C.C. et al. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. J Food Drug Anal. 2019; 27 (3): 632–648.
9. Gualtieri P., Marchetti M., Cioccoloni G. et al. Psychobiotics regulate the anxiety symptoms in carriers of allele A of IL-1 β gene: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Mediators Inflamm. 2020; 1–11.
10. Vaghef-Mehrabany E., Maleki V., Behrooz M. et al. Can psychobiotics modify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. Clin Nutr. 2020; 39 (5): 1395–1410.
11. Bermúdez-Humarán L.G., Salinas E., Ortiz G.G. et al. From probiotics to psychobiotics: live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis. Nutrients. 2019; 11 (4): 890.
12. Generoso J.S., Giridharan V.V., Lee J. et al. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. 2021; 43 (3): 293–305.
13. Макарова С.Г., Фисенко А.П., Гордеева И.Г. и соавт. Питание, нутригенетика и нутригеномика при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Медицинский оппонент. 2022; 1 (17): 13–18. [Makarova S.G., Fisenko A.P., Gordeeva I.G. et al. Nutrition, nutrigenetics and nutrigenomics in inflammatory bowel diseases in children. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 1 (17): 13–18. (In Russ.).]

Вклад авторов. Л.М. Гордиенко, Д.М. Галактионова, Л.Ю. Лебедева, Ю.Е. Плужник: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. L.M. Gordienko, D.M. Galaktionova, L.Y. Lebedeva, Y.E. Pluzhnik: development of research design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 03.10.2023.
Принята к публикации: 07.11.2023.
Article received: 03.10.2023.
Accepted for publication: 07.11.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гордиенко Любовь Михайловна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии*. ORCID: 0009-0000-6123-3180.
Галактионова Дарья Михайловна, студент группы 60п педиатрического факультета*. ORCID: 0000-0002-9505-2414.
Лебедева Любовь Юрьевна, студент группы 403п педиатрического факультета*. ORCID: 0009-0000-2805-958X.
Плужник Юлия Евгеньевна, студент группы 306п педиатрического факультета*. ORCID: 0009-0003-9933-6427.
*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Телефон: +7 (3532) 50–06–06. E-mail: orgma@esoo.ru.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Gordienko Lyubov Mikhailovna, PhD of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics*. ORCID: 0009-0000-6123-3180.
Galaktionova Daria Mikhailovna, student of group 60p of the pediatric faculty*. ORCID: 0000-0002-9505-2414.
Lebedeva Lyubov Yurievna, student of group 403p of the pediatric faculty*. ORCID: 0009-0000-2805-958X.
Pluzhnik Yulia Evgenyevna, student of group 403p of the pediatric faculty*. ORCID: 0009-0003-9933-6427.
*Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. Address: 460000, Orenburg, st. Sovetskaya, 6. Phone: +7 (3532) 77–61–03. E-mail: orgma@esoo.ru.

Аллергология и иммунология От инноваций к практике

VI Научно-практическая конференция с международным участием

10 февраля 2024 года



Ненасева
Наталья Михайловна

Председатель конференции

д.м.н., профессор, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России



Ильина
Наталья Ивановна

Председатель конференции

д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; первый вице-президент РААКИ

Конференция пройдет в гибридном формате.

Место проведения: Лесная Сафмар, ул. Лесная, 15, г. Москва.

Онлайн-трансляция будет организована на образовательном медицинском портале Medtouch.

20

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ
И ИММУНОЛОГИИ

РААКИ
2024

Регистрация на Конгресс



13-14 ИЮНЯ

Москва, Шлюзовая набережная, дом 2/1,
строение 1 (Grand Ballroom)

УДК 615.276/275.4:618.15

Эффективность применения аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексной терапии вульвовагинальных инфекций

П.Р. Абакарова, к.м.н., Э.Р. Довлетханова, к.м.н., В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор,
Е.А. Межевитинова, д.м.н., М.В. Юрова, к.м.н., М.А. Кепша

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

РЕЗЮМЕ. Значительная распространенность, рецидивирующее и осложненное течение вульвовагинальных инфекций позволяют отнести данную гетерогенную группу к одной из наиболее актуальных проблем гинекологии. Данные проведенных исследований показывают, что использование аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит) сопряжено с иммуномодулирующим и противовоспалительным действиями и целесообразно в комплексе с антибактериальными, противогрибковыми, противовирусными средствами ввиду его способности модулировать пониженную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета и повышать резистентность организма к инфекционным заболеваниям, что способствует повышению эффективности терапии за счет увеличения длительности безрецидивного периода и снижения частоты развития осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ВАГИНИТ, ЦЕРВИЦИТ, ИММУНИТЕТ, ГАЛАВИТ, АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОН НАТРИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Абакарова П.Р., Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н. и соавт. Эффективность применения аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексной терапии вульвовагинальных инфекций. Медицинский оппонент. 2023; 4 (24): 68–73. [Abakarova P.R., Dovletkhanova E.R., Prilepskaya V.N. The effectiveness of the use of sodium aminodihydrophthalazinedione in the complex therapy of vulvovaginal infections. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 4 (24): 68–73. (In Russ.)].

UDC 615.276/275.4:618.15

The Effectiveness of the Use of Sodium Aminodihydrophthalazinedione in the Complex Therapy of Vulvovaginal Infections

P.R. Abakarova, E.R. Dovletkhanova, V.N. Prilepskaya, E.A. Mezhevitinova, M.V. Iurova, M.A. Kepsa

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

SUMMARY. The significant prevalence, recurrent and complicated course of vulvovaginal infections make it possible to attribute this heterogeneous one of the most urgent problems of gynecology. It follows from the data of the conducted studies that the use of sodium aminodihydrophthalazinedione (Galavit) It is associated with immunomodulatory and anti-inflammatory actions and is advisable in combination with antibacterial, antifungal, antiviral agents due to its ability to modulate the reduced activity of cells of innate and adaptive immunity and increase the body's resistance to infectious diseases, which contributes to increasing the effectiveness of therapy by increasing the duration of the relapse-free period and reducing the frequency of complications.

KEYWORDS: VULVOVAGINAL INFECTIONS, VAGINITIS, CERVICITIS, IMMUNITY, GALAVIT, SODIUM AMINODIHYDROPHTHALAZINEDIONE

Введение

Воспалительные процессы влагалища и шейки матки занимают ведущее место в структуре гинекологической патологии в амбулаторно-поликлинической практике и являются одной из самых частых причин обращения женщин к врачу — акушеру-гинекологу [1–2]. Вульвовагинальные инфекции представляют группу воспалительных и невоспалительных заболеваний женских наружных половых органов, вызванных патогенной и условно-патогенной флорой, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. Частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий у всех гинекологических больных составляет 70%, у беременных — 50–60% [3]. Среди всех вульвовагинальных инфекций более трех четвертей приходится на вульвовагинальный

кандидоз (ВВК), аэробный вагинит (АВ), бактериальный вагиноз (БВ) и трихомониаз [4–5].

Под бактериальным вагинозом понимают клинический полимикробный невоспалительный синдром, характеризующийся резким снижением или исчезновением *Lactobacillus spp.*, продуцирующих молочную кислоту и перекись водорода, и повышением концентрации многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, например *Bacteroides / Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *G.vaginalis* и др., которые в норме составляют не более 10% биоценоза влагалища [5–6]. Ведущую роль в развитии БВ играют *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* [4]. Несмотря на то что фактически БВ является дисбиозом, термин «дисбиоз» применим только для менее тяжелых изменений влагалищной микрофлоры [7]. В отличие от вагини-

та для ВВ клиническая картина воспаления не характерна, однако провоспалительный ответ (увеличение медиаторов воспаления) может определяться на молекулярном уровне [8].

Наиболее распространенными воспалительными заболеваниями нижнего отдела гениталий являются кандидозный вульвовагинит и аэробный (неспецифический) вагинит. Вульвовагинальный кандидоз — инфекционная болезнь с поражением кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища, вызванная заражением грибами рода *Candida* [5]. *C. albicans* — доминирующий возбудитель заболевания (обнаруживается у 90–95% больных), считается, что данный штамм ответственен также и за большинство случаев рецидивирующего ВВК (РВВК). Из грибов *nealbicans* наиболее часто выделяется *C. glabrata* [6–8]. В настоящее время в клинической практике применяется следующая классификация: неосложненный (острый) и осложненный (рецидивирующий) ВВК. У 75% женщин репродуктивного возраста отмечается хотя бы один эпизод неосложненного (острого) ВВК, у 40–45% — два и более эпизодов, а осложненное, часто рецидивирующее течение отмечается у 10–20% женщин [4–5, 9].

Аэробный (неспецифический) вагинит — полимикробное заболевание с воспалительной реакцией и доминированием аэробной микрофлоры: грамотрицательной из семейства *Enterobacteriaceae* (главным образом *Escherichia coli*), грамположительных кокков — стрептококков группы В (*Streptococcus agalactiae*), энтерококков и *Staphylococcus aureus*. Бессимптомно протекает 10–20% случаев. Этиологическим фактором воспалительных процессов влагалища и шейки матки нередко являются инфекции, передаваемые половым путем. Цервицит, как правило, обусловлен инфицированием *Chlamydia trachomatis* и (или) *Neisseria gonorrhoeae*, но также может быть вызван *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* [10].

Трихомониаз является инфекционно-воспалительным заболеванием влагалища, передаваемым половым путем [5]. Структура изменений влагалищной микробиоты при трихомониазе определяет трансформацию влагалищного микробиома в сторону формирования гиперколонизированного сообщества анаэробных микроорганизмов на фоне подавления резидентной ацидофильной микрофлоры.

Следует сказать, что вагиниты редко бывают изолированным состоянием и, как правило, сочетаются с цервицитами. Воспаление шейки матки может протекать бессимптомно в 50% и более случаев, в дальнейшем приводя к хронизации процесса. Среди женщин с патологическими выделениями неспецифический цервицит может достигать 89% [11]. На фоне хронического цервицита могут сформироваться дистрофические изменения шейки матки с дальнейшим развитием диспластических процессов. Ряд авторов относит больных с хроническим цервицитом специфической и неспецифической этиологии к группе риска в отношении развития рака шейки матки. Также бактериальная инфекция часто сочетается с вирусной инвазией (папилломавирусом, герпес-вирусом, цитомегаловирусом) [12].

Поздняя диагностика и, соответственно, несвоевременно назначенное лечение способствуют осложненному течению вульвовагинальных инфекций — возникновению воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) (эндометрит, сальпингоофорит,

гидросальпинкс, пиосальпинкс, tuboооариальные абсцессы, спаечный процесс в малом тазу и брюшной полости). В 30–40% случаев ВЗОМТ имеет полимикробную этиологию. В патогенезе участвует целый ряд микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Cl. trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, анаэробы, такие как *Peptococcus* и *Bacteroides*. ВЗОМТ инициируются восходящей инфекцией, которая поднимается из влагалища и шейки матки, вызывая воспаление различной степени тяжести [13]. Особенностью воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий в последние годы стали их высокая распространенность, преобладание смешанных инфекций, которые, с одной стороны, могут сопровождаться более тяжелым и длительным течением, частыми рецидивами (до 50% в течение одного года), развитием восходящей инфекции, а с другой — способны протекать бессимптомно, вплоть до развития осложнений, и представляют определенные трудности при постановке диагноза и выборе терапии.

Доказана роль инфекционной патологии репродуктивного тракта женщины в генезе большого спектра акушерских осложнений, наиболее значимыми среди которых являются невынашивание беременности, преждевременное излитие околоплодных вод, внутриутробное и интранатальное инфицирование плода и новорожденного, мертворождение, хориоамнионит в родах, послеродовые гнойно-септические осложнения и др. [14–15].

Неуклонный рост резистентности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к препаратам этиотропной терапии, увеличение количества хронических и рецидивирующих форм, сопровождающихся изменениями иммунной системы организма, которые влияют не только на течение, но и исход заболевания, побуждают искать новые препараты, дополняющие схемы лечения. Поэтому в последнее время в комплексную терапию инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии для повышения эффективности лечения и профилактики рецидивов включают иммуномодулирующие препараты.

Обсуждение и результаты использования препарата Галавит®

Одним из хорошо изученных, удобных и безопасных при применении препаратов, позволяющих существенно повысить эффективность лечения рецидивирующих форм урогенитальных инфекций и ассоциированных с ними заболеваний, является аминокислотное производное нитрофуранов (Галавит®) — синтетическое низкомолекулярное иммуномодулирующее лекарственное средство с противовоспалительной активностью, которое разрешено к клиническому применению с 1997 года. Кроме иммуномодулирующего и противовоспалительного действий препарат обладает также мембранопротективным, антиоксидантным и репаративным эффектами. Механизм действия препарата связан с его способностью регулировать функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров и др.). Аминодигидрофталазиндион натрия нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность

НК-клеток. При этом, восстанавливая пониженную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, препарат повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Кроме того, он нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ), повышает функциональную активность антител. При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 часов ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов, уровнем которых определяется степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации организма. Галавит снижает выработку активных форм кислорода гиперактивированными макрофагами, тем самым снижая уровень оксидантного стресса и защищая ткани и органы от разрушительного воздействия радикалов. Нормализация избыточно повышенной функциональной активности фагоцитарных клеток приводит к восстановлению их антигенпредставляющей и регулирующей функции, снижению уровня аутоагрессии. Препарат не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия [16–17].

Исследования ряда авторов показали высокую терапевтическую эффективность препарата Галавит при лечении вирусных и бактериальных инфекций, вторичных иммунодефицитных состояний различного генеза. Так, в сравнительном исследовании были отслежены результаты лечения 113 женщин с РВВК, у которых после окончания курса терапии в течение 6 месяцев наступила беременность. В первой группе ($n = 56$) был назначен итраконазол; во второй группе ($n = 57$) — итраконазол + иммуномодулирующая терапия препаратом аминоксидигидрофалазиндиона натрия (Галавит®). Диагностика инфицированности различными видами *Candida spp.* проводилась путем прямой микроскопии, посева с выделением чистой культуры и окончательной идентификации возбудителя. Установлено, что комплексная терапия РВВК с применением одновременно системного антимикотика (итраконазол) и иммуномодулятора (Галавит®) (2-я группа) выше на $21,8 \pm 4,1\%$ по клинической и на $12,6 \pm 3,5\%$ по микробиологической эффективности по сравнению с применением только антимикотика (I группа). Во время беременности в первой группе обострения РВВК наблюдались у 81,7% женщин, а во второй группе — только у 28,3%. Наличие ультразвуковых маркеров внутриутробной инфекции выявлено у 56,7% беременных первой группы и у 18,3% второй группы. Осложненные роды с преждевременным излитием околоплодных вод, аномалиями родовой деятельности в первой группе зарегистрированы в 43,3% случаев, во второй группе — в 28,3%. Наличие признаков реализации внутриутробной инфекции отмечено у 31,7% новорожденных в первой группе и у 13,3% — во второй группе. Также на фоне применения Галавита отмечено повышение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-8, интерферона- γ и ИЛ-10. Концентрация ИЛ-1 β в цервикагинальной слизи женщин во второй группе в ходе лечения увеличилась в 24 раза, интерферона- γ — более чем в 37 раз по сравнению с исходной, концентрация ИЛ-4 снизилась в 14 раз. Таким образом, выявлена достоверно более высокая клинико-микробиологическая и иммунологическая эффективность предлагаемого метода лечения

с местным применением иммуномодулятора, содержащего аминоксидигидрофалазиндион натрия (Галавит®), что позволяет провести более успешную прекоцепционную подготовку [18].

В проспективном исследовании также продемонстрировали при включении препарата Галавит® (100 мг) ректально по схеме: в течение первых 5 дней — ежедневно, далее 5 доз — через 48 часов, последние 10 доз — через 72 часа, наряду с антимикотиками в терапию РВВК значительное улучшение результатов лечения, нормализацию функционально-метаболической активности макрофагов и формирование полноценного иммунного ответа по Th1-типу на уровне цервикагинальной зоны [19]. По результатам краткосрочного исследования влияния комплексной терапии с использованием иммуномодулятора Галавит® на состояние факторов врожденной антимикробной защиты, цитокиновый профиль, содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови у женщин с сочетанной кандидозно-микоплазменной инфекцией было установлено, что использование препарата Галавит® в комплексной терапии смешанных кандидозно-микоплазменных воспалительных заболеваний урогенитального тракта активизирует функции макрофагов с повышением показателей фагоцитоза, способствует устранению дисбаланса цитокиновой регуляции, что свидетельствует о сдвиге соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 со стимуляцией преимущественно клеточного звена иммунитета [20].

Галавит значимо повышает эффективность (большой процент эрадикации возбудителя, уменьшение воспалительных процессов мочевого тракта, восстановление показателей иммунитета) этиотропной антимикробной терапии и позволяет добиться клинико-лабораторного излечения микоплазменной инфекции в 92% случаев [21]. Изучение эффективности препарата Галавит® в комплексной терапии хронического трихомониаза было проведено у 60 женщин в возрасте от 22 до 35 лет с длительностью течения заболевания от 8 месяцев до 4 лет. Диагностика трихомониаза проводилась на основании микроскопического культурального исследования, в сложных диагностических случаях — методом ПЦР. Контрольные исследования осуществлялись не ранее чем через 14 дней после окончания основного курса этиотропной терапии, затем в течение двух менструальных циклов. Основное лечение включало: назначение антипротозойных препаратов (с учетом чувствительности к ним), протеолитические ферменты, местное лечение. В первую группу вошли 30 пациенток, которым за 5 дней до начала основного лечения дополнительно назначали Галавит® в форме ректальных свечей по следующей схеме: в 1-й день — по одной свече дважды с интервалом 12 часов, затем однократно на ночь по одной свече через день до окончания основного курса лечения, вторую группу составили 30 пациенток, которым назначали Тималин по 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней. Показано, что в первой группе при контрольном исследовании через 14 дней после окончания терапии эрадикация возбудителя составила 100%, во второй группе — 93,3%. При контрольном исследовании через два менструальных цикла в первой группе пациенток рецидивов не отмечено, у 33,3% пациенток второй группы отмечено рецидивирование инфекции. Таким образом, применение иммуномодулятора Галавит в комплексном лечении хронического уро-

генитального трихомониаза способствует повышению эффективности проводимой терапии вследствие стимуляции защитных иммунных реакций организма больного, усиления действия антипротозойных средств в достижении эрадикации [22]. В ряде исследований получены данные, подтверждающие целесообразность применения комплексной противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении хронического рецидивирующего генитального герпеса. Так, включение Галавита в комплексную специфическую противовирусную терапию, в том числе на этапе прегравидарной подготовки, способствовало более быстрому достижению клинического эффекта, улучшению клинического статуса пациенток, увеличению межрецидивного периода на этапе планирования беременности и в течение гестационного периода, снижению тяжести продромальных симптомов, продолжительности и интенсивности рецидивов заболевания, а также более благоприятному течению беременности и улучшению перинатальных исходов [23–24].

Высокая клиническая и иммунологическая эффективность комбинированной терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин с остроконечными кондиломами продемонстрирована в проспективном наблюдательном исследовании. Показано, что сочетанное применение деструктивной терапии на фоне ректального введения иммунотропного препарата с противовоспалительной активностью (Галавит), в сравнении с изолированным применением деструкции остроконечных кондилом, обеспечивает уменьшение рецидивов кондилом в 3,7 раза и повышает микробиологическую эффективность в 2,6 раза [25]. Применение Галавита в комплексной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени (CIN I) в сочетании с цервицитами и вагинитами специфической и неспецифической этиологии существенно улучшало результаты лечения, приводило к нормализации влагалищного микробиоценоза, элиминации ВПЧ в 58,9% и регрессии CIN в 44,9% случаев при динамическом наблюдении в течение 1 года без применения деструктивных методов лечения [26]. В другом исследовании применение аминодигидрофалазиндиона натрия позволило за короткий курс лечения провести эффективную иммунокоррекцию (достоверное увеличение уровня CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов, ИНФ- γ и ИЛ-2) и добиться не только стойкого иммунного ответа в отношении специфического воспалительного процесса, но и регресса диспластических изменений эпителия шейки матки (84%) [27]. Комплексный подход к лечению, включающему противовирусную терапию препаратом Галавит и ножевую конизацию шейки матки у пациенток с умеренной и тяжелой дисплазией шейки матки на фоне инфицирования ВПЧ 16-го и 18-го типов, согласно результатам проведенного Ю.Э. Доброхотовой с соавт. исследования, позволяет добиться хорошего терапевтического эффекта, стойкой ремиссии при полном отсутствии определения ДНК ВПЧ и свести к минимуму риск рецидива заболевания [28].

Включение иммуномодуляторов в комплексное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза позволяет восстановить нарушенный иммунологический дисбаланс, развивающийся в тканях при остром и хроническом воспалении. Ряд авторов отметили эффективность применения Галавита в комплекс-

ной терапии острых ВЗОМТ за счет сочетания противовоспалительного и иммуномодулирующего действия препарата, что способствовало более быстрому клиническому излечению и сокращению в 1,6 раза длительности реабилитационного периода [29–30]. Применение Галавита в комплексной терапии больных с хроническими ВЗОМТ хламидийного генеза приводило к положительным сдвигам показателей клеточного иммунитета: повышению общего числа Т-лимфоцитов, тенденции к повышению количества Т-хелперов, снижению количества Т-супрессоров, установлено достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов. Стабилизация данных иммунологических показателей определяла благоприятный клинический эффект у 119 (74,9%) пациенток: снижение интенсивности тазовых болей, дизурических расстройств, восстановление овуляторного менструального цикла [31]. А.М. Зиганшин с соавт оценили эффективность применения препарата Галавит в составе комплексной терапии по сравнению со стандартным лечением у 120 пациенток с диагнозом ВЗОМТ, рандомизированных на две сопоставимые группы. Пациентки в основной группе в составе комплексной терапии получали Галавит по схеме: в течение 5 дней по 100 мг внутримышечно один раз в сутки, затем по 100 мг каждые 72 часа (№ 20); в контрольной группе — только стандартное лечение. Результаты исследования показали, что улучшение клинического состояния (уменьшение тяжести, нормализация температуры тела, уменьшение болевого синдрома) у пациенток основной группы происходило в 2 раза быстрее, чем в контрольной. Также в основной группе быстрее разрешались признаки воспаления по данным ультразвукового исследования. Количество лейкоцитов, СОЭ, лейкоцитарный индекс интоксикации в основной группе нормализовались быстрее, чем в контрольной. На фоне проводимого лечения осложнения ВЗОМТ наблюдались у 6 (5%) и 9 (7,5%) пациенток основной и контрольной групп соответственно; долечивание пациенток основной группы при неэффективности терапии достигнуто без тубэктомии. Продолжительность лечения в основной группе составила в среднем $8 \pm 2,6$ дня против $10 \pm 3,9$ дня в контрольной. Таким образом, включение Галавита в комплексную терапию ВЗОМТ позволило повысить активность местного иммунитета и резистентность организма, улучшить общее состояние, способствуя более быстрому регрессу патологических изменений в тканях, что улучшило результаты лечения, уменьшило количество дней нетрудоспособности, снизило вероятность развития рецидивов и нарушений репродуктивной функции [32]. Применение аминодигидрофалазиндиона натрия в комплексной терапии хронического эндометрита ускорило купирование симптомов заболевания, кроме того, за счет коррекции иммунологических нарушений был отмечен несомненный положительный эффект в восстановлении структурно-функциональных повреждений эндо- и миометрия у подавляющего большинства пациенток детородного возраста (99% и 94% соответственно) [15, 33–34].

Выводы

Таким образом, значительная распространенность, рецидивирующее и осложненное течение вульвовагинальных инфекций позволяют отнести данную гетерогенную группу к одной из наиболее актуальных проблем гинекологии. На основании данных прове-

денных исследований можно говорить о том, что использование иммуномодулирующего и противовоспалительного препарата аминоксидогидрофтализида натрия (Галавит) целесообразно в комплексе с антибактериальными, противогрибковыми, противовирусными средствами ввиду его способности модулировать

пониженную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета и повышать резистентность организма к инфекционным заболеваниям. Это способствует повышению эффективности терапии за счет увеличения длительности безрецидивного периода и снижения частоты развития осложнений.

Литература/References

- Hainer B.L., Gibson M.V. Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am Family Physician*. 2011; 7 (83): 807–15.
- Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. М.: Литтерра, 2015. [Kulakov I.A. (ed.), Serov V.N. (ed.). *Rational pharmacotherapy in obstetrics and gynecology*. Moscow: Litterra, 2015. (In Russ.)].
- Радзинский В.Е., Тигиева А.В. Вульвовагинальные болезни: возможности патогенетической терапии. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 38–42. [Radzinsky V.E., Tigieva A.V. *Vulvovaginal diseases: possibilities of pathogenetic therapy. Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2014; 4: 38–42. (In Russ.)].
- Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. 2018; 13 (29): 1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин [Электронный ресурс]. 2-е изд., испр. и доп. М., 2019. Режим доступа: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/19.pdf>. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women [Electronic resource]. 2nd ed., rev. and additional. Moscow, 2019. Access mode: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/19.pdf> (In Russ.)].
- Poulain D. *Candida albicans*, plasticity and pathogenesis. *Crit Rev Microbiol*. 2015; 2 (41): 208–17. DOI: 10.3109/1040841X.2013.813904
- Zemouri C., Wi T.E., Kiarie J. et al. The Performance of the Vaginal Discharge Syndromic Management in Treating Vaginal and Cervical Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 10 (11): e0163365. DOI: 10.1371/journal.pone.0163365
- Willems H.M.E., Ahmed S.S., Liu J. et al. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. *J Fungi (Basel)*. 2020; 1 (6): 27. DOI: 10.3390/jof6010027
- Swidsinski A., Verstraeten H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013; 1 (8): e53997. DOI: 10.1371/journal.pone.0053997
- Gorgos L.M., Sycuro L.K., Srinivasan S. et al. Relationship of specific bacteria in the cervical and vaginal microbiotas with cervicitis. *Sex Transm Dis*. 2015; 9 (42): 475–81. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000318
- Jayakumar N.K. Cervicitis: how often is it non-specific! *J Clin Diagn Res*. 2015; 9 (3): EC11–2. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11594.5673
- Дикке Г.Б. Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение. *Доктор.Ру*. 2018; 6 (150): 26–9. [Dicke G.B. *Pathological vaginal discharge: diagnosis and treatment. Doctor.Ru*. 2018; 6 (150): 26–9. (In Russ.)].
- Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Мгерян А.Н. Лечебные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза. *Медицинский совет*. 2018; 7: 40–44. [Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R., Mgeryan A.N. *Therapeutic aspects of inflammatory diseases of the pelvic organs. Medical advice*. 2018; 7: 40–44. (In Russ.)].
- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Карапетян Т.Э. и соавт. Роль оппортунистических вагинальных инфекций и факторов врожденного иммунитета у беременных в реализации внутриутробной инфекции. *Проблемы репродукции*. 2013; 4: 95–98. [Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Karapetyan T.E. et al. *The role of opportunistic vaginal infections and innate immune factors in pregnant women in the implementation of intrauterine infection. Reproduction problems*. 2013; 4: 95–98. (In Russ.)].
- Higgins R.D., Saade G., Polin R.A. et al. Evaluation and Management of Women and Newborns with a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis. *Obstet. Gynecol*. 2016; 3 (127): 426–436.
- Инструкция по медицинскому применению Галавит суппозитории ректальные 100 мг. Регистрационный номер P N000088/03. [Instructions for medical use Galavit rectal suppositories 100 mg. Registration number P N000088/03. (In Russ.)].
- Инструкция по медицинскому применению Галавит инъекции 100 мг. Регистрационный номер P N000088/02. [Instructions for medical use Galavit injection 100 mg. Registration number P N000088/02. (In Russ.)].
- Боровиков И.О., Аветисян А.С. Препреконцепционная подготовка больных рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием иммуномодулирующей терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 1 (1): 4–10. [Borovikov I.O., Avetisian A.S. *Preconception preparation of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis with the use of immunomodulation therapy. Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018; 1 (1): 4–10. (In Russ.)].
- Нейфельд И.В., Рогожина И.Е., Скупова И.Н. Оптимизация комплексной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза в амбулаторной практике. *РМЖ*. 2017; 2: 91–97. [Neufeld I.W., Rogozhina I.E., Skupova I.N. *Optimization of ambulatory treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis. RMJ*. 2017; 2: 91–97. (In Russ.)].
- Гизингер О. Фармакологическая коррекция локальных иммунных нарушений у больных с кандидозом микоплазменной инфекцией уrogenитального тракта. *Врач*. 2014; 11: 60–63. [Pharmacological correction of local immune disorders in patients with candidal mycoplasma infection of the urogenital tract. *Doctor*. 2014; 11: 60–63. (In Russ.)].
- Загртдинова Р.М., Боголюбская А.Л., Димакова Е.В. Оптимизация лечения уrogenитальной микоплазменной инфекции у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2014; 9: 103–107. [Zagrtidinova R.M., Bogolyubskaya A.L., Dimakova E.V. *Optimization of treatment of urogenital mycoplasma infection in women. Obstetrics and Gynecology*. 2014; 9: 103–107. (In Russ.)].
- Ермоленко Д.К., Березина Л.А., Кулешова Л.Б. и соавт. Иммунопатогенез и терапия Галавитом хронического уrogenитального трихомониаза. *TERRA MEDICA NOVA*. 2006; 3: 1–3. [Ermolenko D.K., Berezina L.A., Kuleshova L.B. et al. *Immunopathogenesis and Galavit therapy for chronic urogenital trichomoniasis. TERRA MEDICA NOVA*. 2006; 3:1–3. (In Russ.)].
- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В. и соавт. Современные аспекты комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса. *Медицинский совет*. 2021; 3: 98–105. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-98 [Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Tyutyunnik N.V. et al. *Modern aspects of complex therapy of recurrent genital herpes. Medical advice*. 2021; 3: 98–105. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-98 (In Russ.)].
- Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. и соавт. Влияние прегравидарной подготовки на течение и исходы беременности при рецидивирующем генитальном герпесе. *Медицинский совет*. 2022; 16 (16): 108–115. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-16-108-115 [Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D. et al. *The influence of preconception preparation on the course and outcomes of pregnancy with recurrent genital herpes. Medical advice*. 2022; 16 (16): 108–115. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-16-108-115 (In Russ.)].
- Боровиков И.О., Куценко И.И., Горринг Х.И. Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2018; 3: 122–128. DOI: 10.18565/aig.2018.3 [Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Goring H.I. *Experience*

- with the use of an immunomodulatory drug in the treatment of human papillomavirus infection of the genitals in women. *Obstetrics and gynecology*. 2018; 3: 122–128. DOI: 10.18565/aig.2018.3 (In Russ.).]
26. Рудакова Е.Б. Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз. *Лечащий врач*. 2012; 3: 1–4. [Rudakova E.B. Human papillomavirus infection and vaginal microbiocenosis. *Attending doctor*. 2012; 3: 1–4. (In Russ.).]
 27. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н. и соавт. Опыт применения аминодигидрофталазиндиона натрия в составе комплексной терапии диспластических процессов эпителия шейки матки на фоне острого специфического воспаления. *Медицинский совет*. 2017; 20: 98–103. [Dobrokhotova Yu.E., Venediktova M.G., Sarantsev A.N. et al. Experience with the use of aminodihydrophthalazine sodium as part of complex therapy for dysplastic processes of the cervical epithelium against the background of acute specific inflammation. *Medical advice*. 2017; 20: 98–103. (In Russ.).]
 28. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н. и соавт. Современный подход к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне вируса папилломы человека с применением противовирусной терапии. *Лечебное дело*. 2016; 4: 28–32. [Dobrokhotova Yu.E., Venediktova M.G., Sarantsev A.N. et al. A modern approach to the treatment of moderate and severe cervical epithelial dysplasia associated with the human papillomavirus using antiviral therapy. *General Medicine*. 2016; 4: 28–32. (In Russ.).]
 29. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Каграманова Ж.А. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии больных острым воспалением придатков матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005; 2 (4): 20–23. [Strizhakov A.N., Davydov A.I., Kagramanova Zh.A. Pathogenetic rationale for immunocorrective therapy of patients with acute inflammation of the uterine appendages. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2005; 2 (4): 20–23. (In Russ.).]
 30. Уракова Н.А., Ипатова Т.В. Иммуноterapia как способ повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 1 (1): 1–4. [Urakova N.A., Ipatova T.V. Immunotherapy as a way to increase the effectiveness of complex treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs. *RMJ. Mother and child*. 2018; 1 (1): 1–4. (In Russ.).]
 31. Серов В.Н., Царегородцева М.В., Королева А.В. Роль иммунокорректирующего влияния Галавита в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийного генеза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011; 3: 17–20. [Serov V.N., Tsaregorodtseva M.V., Koroleva A.V. The role of the immunocorrective effect of Galavit in the treatment of patients with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs of chlamydial origin. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2011; 3: 17–20. (In Russ.).]
 32. Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Гинекология*. 2019; 3 (21): 30–34. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190465 [Ziganshin A.M., Mudrov V.A. Optimization of complex therapy for inflammatory diseases of the pelvic organs in women. *Gynecology*. 2019; 3 (21): 30–34. DOI: 10.26442/20795696.2019.3.190465 (In Russ.).]
 33. Краснополянский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А. и соавт. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2004; 5: 26–29. [Krasnopolsky V.I., Serova O.F., Tumanova V.A. et al. The influence of infections on the female reproductive system. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2004; 5: 26–29. (In Russ.).]
 34. Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006; 1: 36–38. [Shurshalina A.V., Dubnitskaya L.V. Immunomodulatory therapy for the rehabilitation program for patients with chronic endometritis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2006; 1: 36–38. (In Russ.).]

Вклад авторов. П.Р. Абакарова, Э.Р. Довлетханова, В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, М.В. Юрова, М.А. Кепша: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. P.R. Abakarova, E.R. Dovletkhanova, V.N. Prilepskaya, E.A. Mezhevitina, M.V. Iurova, M.A. Kepshe: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

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

Статья поступила: 12.10.2023.
Принята к публикации: 23.11.2023.
Article received: 12.10.2023.
Accepted for publication: 23.11.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения*. ORCID: 0000-0002-8243-5272.
Довлетханова Эльмира Робертговна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения*.
Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-поликлинического отделения*, президент международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии». ORCID: 0000-0002-7643-8346.

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., врач — акушер-гинеколог, ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения*.

Юрова Мария Владимировна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник*. ORCID: 0000-0002-0179-7635117997.

Кепша Мария Александровна, аспирант 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) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

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

Dovletkhanova Elmira Robertovna, PhD of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist, senior researcher at the scientific and outpatient department*.

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

Mezhevitina Elena Anatolyevna, MD, PhD of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist, leading researcher at the scientific and outpatient department*.

Iurova Mariya Vladimirovna, Candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist, oncologist, research fellow*. ORCID: 0000-0002-0179-7635117997.

Kepshe Mariya Aleksandrovna, Doctor of Scientific-Polyclinic Department*.

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

УДК 618.146:616.9

Заболелания вульвы, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией: алгоритм ведения

А.Н. Мгерян, к.м.н., Н.М. Назарова, д.м.н., В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор, А.С. Акопян

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

РЕЗЮМЕ. ВПЧ-ассоциированные заболелания всегда остаются одной из актуальных проблем современной медицины. В течение нескольких лет отмечается тенденция к росту интраэпителиальной неоплазии вульвы (uVIN), особенно у женщин репродуктивного возраста, которая, по данным литературы, в 10–11,2% прогрессирует до карциномы вульвы. uVIN представляет собой мультицентрическое заболелание и, согласно данным многочисленных исследований, в 50% случаев сочетается с ВПЧ-ассоциированными заболеланиями аногенитальной области. Таким образом, не остается сомнений в необходимости комплексного обследования пациенток с uVIN и своевременном лечении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВПЧ-ИНФЕКЦИЯ, ЗАБОЛЕВАНИЯ ВУЛЬВЫ, ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ВУЛЬВЫ, uVIN, КАРЦИНОМА ВУЛЬВЫ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Мгерян А.Н., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и соавт. Заболелания вульвы, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией: алгоритм ведения. Медицинский оппонент. 2023; 4 (24): 74–80. [Mgeryan A.N., Nazarova N.M., Prilepskaya V.N. et al. Vulvar diseases associated with HPV infection: management algorithm. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2023; 4 (24): 74–80. (In Russ.)].

UDC 618.146:616.9

Vulvar Diseases Associated with HPV Infection: Management Algorithm

A.N. Mgeryan, N.M. Nazarova, V.N. Prilepskaya, A.S. Akopyan

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

SUMMARY. HPV-associated diseases remain one of the urgent problems of modern medicine. In recent years, there has been a tendency to increase intraepithelial neoplasia of the vulva (uVIN), especially in women of reproductive age, and according to the literature, 10–11.2% may progress to vulvar carcinoma. uVIN is a multicentric disease, and according to numerous studies, in 50% of cases it is combined with HPV-associated diseases of the anogenital region. Thus, there is no doubt about the need for a comprehensive examination of patients with uVIN and timely treatment.

KEYWORDS: HPV INFECTION, VULVAR DISEASES, INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF THE VULVA, uVIN, VULVAR CARCINOMA

Введение

Патология вульвы остается одной из важнейших проблем в структуре гинекологических заболеланий. В мире отмечается неуклонный рост ВПЧ-ассоциированных заболеланий вульвы что, скорее всего, связано с повышением заболеваемости ВПЧ-инфекцией в целом [1].

VIN — интраэпителиальная неоплазия вульвы, сопровождается атипичной эпителиальных клеток и пролиферацией атипичных базальных клеток в эпителии вульвы. В период с 1992 по 2005 год заболеваемость VIN почти удвоилась — с 1,2 на 100 тыс. до 2,1 на 100 тыс., в то время как заболеваемость инвазивным раком вульвы оставалась стабильной [2].

Термин VIN ввели в начале 1980-х годов для обобщения понятий диспластических поражений и карциномы вульвы. Вплоть до 1980-х годов в литературе можно было встретить такие названия, как эритроплазия Кейрата, болезнь Боуэна и гиперпластическая дистрофия с атипией [3]. Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеланий (The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD)) в 2004 году ввело новую классификацию VIN на основе морфологических и патогенетических критериев:

- VIN обычного типа (uVIN);
- дифференцированный тип VIN (dVIN);
- неклассифицированный тип VIN (VIN NOS).

В 2015 году ISSVD была принята современная классификация VIN: плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, связанное с ВПЧ-инфекцией (uVIN 1/LSIL, uVIN 2,3/HSIL), или:

- плоскоклеточное интраэпителиальное поражение вульвы низкой степени выраженности — LSIL, которое включает uVIN 1, плоскую кондилому и ВПЧ-носительство;
- плоскоклеточное интраэпителиальное поражение вульвы высокой степени выраженности — HSIL (VIN 2 и VIN 3) или uVIN;
- дифференцированный тип (dVIN) — не ассоциированный с ВПЧ-инфекцией [4, 5].

Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени, ассоциированное с ВПЧ-инфекцией (uVIN), чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста (25–45 лет), нередко в сочетании с другими ВПЧ-ассоциированными заболеланиями аногенитальной области.

Известно, что ВПЧ-инфекция является наиболее значимым этиологическим фактором развития рака шейки матки (РШМ). Персистенция ВПЧ, следовательно возможное озлокачествование uVIN, про-

исходит при нарушениях иммунной системы, играющей значимую роль в прогрессировании процесса. Так, в исследованиях К.А. Мееуwis и соавт. показано, что риск озлокачивания uVIN у пациенток с иммуносупрессивными заболеваниями в 50 раз выше по сравнению с общей популяцией [6].

Доказано, что онкопротеины E6 и E7 ВПЧ встраиваются в хромосому инфицированных клеток, стимулируют их пролиферацию и вызывают нарушение их дифференцировки и созревания. И как в ответ на экспрессию онкобелка E7 происходит стимуляция пролиферации клеток, способствующая повышению уровней экспрессии p16, Ki-67 [7, 8]. Онкобелок E6 ВПЧ может привести к дисфункции гена-супрессора опухоли p53, в то время как E7 может инактивировать ген-супрессор опухоли ретинобластомы (pRb), что приводит к сверхэкспрессии p16ink4a и p14arf и гиперпролиферации инфицированных клеток. Большинство поражений uVIN являются положительными при иммуногистохимическом анализе на p16ink4a и p14arf [9].

В ряде исследований показано, что около одной трети случаев карциномы вульвы развиваются на фоне uVIN и ассоциированы вирусом папилломы человека (ВПЧ) [10, 11].

Обсуждение

Факторами риска развития uVIN являются ВПЧ-инфекция, наличие CIN в анамнезе, диабет, ожирение; иммунодефицитные состояния и заболевания. Считается, что курение является одним из наиболее значимых факторов риска и совместно с ВПЧ-инфекцией способствует развитию дисплазии вульвы [12].

В 18–52% случаев uVIN сочетается с дисплазией аногенитальной области и шейки матки [13, 14], что предполагает проведение комплексного обследования (шейка матки, влагалище, анальная область) таких пациенток.

Клиническая картина при uVIN весьма разнообразна. При осмотре очаги поражения обычно мультифокальны, различаются по локализации на вульве, количеству, размерам, форме, цвету и толщине поражений, нередко локализуются на малых половых губах, приподняты. Контурсы пораженных участков иногда четко очерчены, но могут быть и неправильной формы в виде белых или эритематозных пятен или папул (могут сливаться, образуя бляшки). В 10% случаев uVIN может быть представлен очагами гиперпигментации [15].

К наиболее часто встречаемым жалобам относятся зуд в области вульвы, боль, ощущение инородного тела, дискомфорт [16, 17], однако в 20% случаев uVIN протекает бессимптомно.

Диагностика uVIN включает в себя визуальный осмотр, вульвоскопию, определение ВПЧ методом ПЦР, цитологическое исследование мазков. Важно отметить, что цитологическое исследование является менее чувствительным методом диагностики uVIN, чем при заболеваниях шейки матки и влагалища [18, 19], что, по мнению исследователей, связано с отсутствием забора материала из-за утолщенного кератинового слоя. По данным Vesna Kesić, проведение цитологического исследования для диагностики uVIN неинформативно [20].

Вульвоскопия является диагностически значимым методом для обследования вульвы и при нали-

Вульвоскопия не является специфической — обладает высокой чувствительностью (97%), но низкой специфичностью (40%) — для верификации интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести



тии поражений позволяет выделить их локализацию и точные границы. Наиболее частым вульвоскопическим проявлением патологии вульвы является ацетобелый эпителий (АБЭ). При нанесении на вульву, по сравнению с эпителием шейки матки, раствор уксусной кислоты оказывает менее заметное действие из-за ороговевшей кожи. В связи с этим использование 5%-ного раствора уксусной кислоты с целью определения слабовыраженных или выраженных изменений эпителия вульвы для проведения пробы должно быть достаточно продолжительным (2–3 минуты). Следует отметить, что вульвоскопия не является специфической — обладает высокой чувствительностью (97%), но низкой специфичностью (40%) — для верификации интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести [21].

Характерными признаками uVIN (HSIL) при вульвоскопии являются папулы и бляшки с ровной или бородавчатой поверхностью, гиперпигментация, множественные участки АБЭ, выступающие над поверхностью. В ряде случаев визуализируется атипия сосудов, для которой характерны горизонтальный рост сосудов и грубая неравномерная пунктация и (или) мозаика.

Вульвоскопия позволяет установить границы поражения, выявить очаги, не определяющиеся невооруженным глазом.

Основопологающим методом диагностики интраэпителиальной вульварной неоплазии является биопсия пораженного участка с последующим гистологическим исследованием. Панч-биопсия является наиболее приемлемым методом диагностики заболеваний вульвы ввиду малой инвазивности и не требует специальной подготовки. Выполняется при любых заболеваниях вульвы, как с лечебной, так и с диагностической целью. Область предполагаемой биопсии предварительно обезболивается 1–2%-ным раствором лидокаина, стилет Панча перпендикулярно погружается на глубину 5 мм, после чего стилет вытягивается, биоптат убирается пинцетом и отправляется на гистологическое исследование [22].

Безусловно, не вызывает сомнения, что до биопсии необходимо провести диагностику вульвовагинальных инфекций для предупреждения инфицирования раневой поверхности (после биопсии).

В 1943 году R.V.D. Knight описал основные морфологические особенности uVIN, которые остаются

актуальными и на сегодняшний день: 1) гиперкератоз и паракератоз; 2) акантоз с булавовидными сетчатыми гребнями; 3) дезориентация клеток, начинающаяся над базально-клеточным слоем с переменным расширением к поверхности; 4) слипание ядер с митотическими фигурами; 5) неповрежденная базальная мембрана [25].

При uVIN (HSIL) в биоптате определяется клеточная атипия эпителия с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, неровность контура ядер, многоядерные клетки, утрата полярности, плеоморфизм, митозы и апоптотические тельца. UVIN в трети случаев распространяется на фолликулярный эпителий или на сальные железы. Отмечается также отложение амилоида в коже пораженного участка [26]. При иммуногистохимическом исследовании при поражениях uVIN выявляется положительная реакция на p16ink4a и p14arf, но отрицательная на p53 [27].

UVIN подразделяется на бородавчатый и базалоидный типы в зависимости от морфологической картины, хотя во многих случаях наблюдается смешанная морфология. Бородавчатый (кондиломатозный) тип имеет шиповидную или сосочковидную поверхность с глубокими и широкими сетчатыми гребнями и наличием койлоцитов, дискератотических и многоядерных клеток. Базалоидный (или недифференцированный, или плоский тип) характеризуется наличием базалоидных клеток, обычно заменяющих всю толщину эпителия.

По мнению некоторых ученых, базалоидный тип uVIN более неблагоприятен прогностически в отличие от бородавчатого типа [28].

Лечение

Назначать лечение следует только после получения результатов вирусологического, бактериологического и гистологического исследований, подтверждающих диагноз. При гистологической верификации VIN 2-VIN 3 показана консультация онколога с дальнейшим хирургическим лечением.

Таргетной целью лечения uVIN является удаление патологического участка на вульве, улучшение субъективных симптомов и снижение риска рецидива. Поэтому хирургический метод лечения является основополагающим при uVIN [12, 15].

Хирурги проводят широкое иссечение патологических очагов со свободным отступом от границ поражения на 5–10 мм и глубиной 2 мм в области без роста волос и 4 мм в волосистой части. Вульвэктомия показана при значительной распространенности поражения. В результате хирургическо-

го лечения у большинства пациенток отмечается стойкая ремиссия. Частота рецидивов в среднем составляет 50%, причем более высокому риску рецидива и прогрессирования подвержены мультифокальные поражения в сравнении с однофокальными [28]. Процент прогрессирования заболевания до карциномы составляет 11,2% [29].

Альтернативой хирургическому вмешательству при uVIN является лазерная CO₂-вапоризация. Под анестезией проводится лазерная вапоризация пораженных участков. При этом существует высокий риск травмирующего воздействия данного метода, так как глубокая коагуляция вызывает деформацию вульвы. На деформированной вульве после лечения отмечаются частые рецидивы заболевания [2].

Кроме хирургического лечения существуют консервативные методы терапии, фотодинамическая терапия, необходимые для ограничения хирургических вмешательств у пациенток с uVIN. Однако, учитывая отсутствие достоверных данных об их высокой эффективности, безопасности и наличии местных побочных эффектов, в нашей стране применение этих методов в терапии uVIN не рекомендуется [30].

1-(2-метилпропил)-1H-имидазо[4,5-c]хинолин-4-амин, имиквимод (также известный как R-837 и S-26308), представляет собой нуклеозидный гетероциклический амин, который относится к модификаторам иммунного ответа. Исследования *in vivo* показали, что препарат является мощным индуктором интерферона (INF) α, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6. Имиквимод на животных продемонстрировал мощные противовирусные и противоопухолевые эффекты [30].

Действие имиквимода 5% происходит через toll-подобный рецептор (TLR7), индуцируя активацию T-клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов [31, 32]. Некоторые свидетельствуют о том, что 16-недельный курс терапии (местное лечение) имиквимодом или цидофовиром может эффективно лечить около половины случаев uVIN [29]. В крупнейшем проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было проанализировано 52 случая, из которых у 35% женщин была установлена 100%-ная эффективность [33].

Единственный препарат целенаправленного противовирусного действия, используемый для местного лечения предраковых или кондиломатозных поражений нижнего отдела генитального тракта и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей (папилломатоз дыхательных путей) — цидофовир. Ациклическое фосфонатное производное нуклеотида с широким спектром противовирусного (ДНК) действия некротизирует обработанные участки без повреждения нормальной кожи. Снижают комплаентность боль и жжение. В пилотном исследовании пациентки самостоятельно через день применяли 1%-ный гель с цидофовиром в течение 16 недель. У четырех из восьми пациенток наблюдалась полная регрессия, но у остальных четырех лечение было неэффективным либо наблюдалась персистенция скрытой ВПЧ-инфекции. У одной из четырех пациенток выявлен инвазивный рак [2, 34].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой местное воздействие 5-аминолевулиновой

Существуют консервативные методы терапии, фотодинамическая терапия, необходимые для ограничения хирургических вмешательств у пациенток с uVIN



кислоты, которая в сочетании с нетепловым светом приводит к гибели пораженных клеток, стимулируя местное воспаление, которое активирует антигенпрезентирующие клетки (АРС) и индуцирует эффекторные Т-клетки. Было проведено несколько нерандомизированных и неконтролируемых исследований uVIN с частотой ответов, варьирующейся от 0 до 71%, при этом однофокальные поражения реагировали лучше, чем мультифокальные, пигментированные и высокодифференцированные [35, 36]. Частота рецидивов (около 48%) была аналогична лазерной вапоризации и хирургическому вмешательству [37].

Профилактика

Сегодня вакцинация против ВПЧ является основополагающим методом профилактики и снижения заболеваемости uVIN [38].

Четырехвалентная вакцина предотвращает VIN, связанный с ВПЧ-16 и ВПЧ-18, почти у 100% женщин и приводит к снижению частоты ассоциированного с ВПЧ рака вульвы [39, 40, 41].

Некоторыми исследователями отмечена перекрестная защита против других типов ВПЧ [31,

33, 45], что также может способствовать снижению частоты возникновения uVIN и рака вульвы [42, 43, 44, 45].

Диспансеризация

После удаления пораженных участков uVIN пациенткам рекомендуется наблюдение. Диспансеризация проводится через 6 и 12 месяцев после лечения (гинекологический осмотр, цитология, вульвоскопия). При иммуносупрессивных состояниях, при высоких рисках рецидива заболевания наблюдение рекомендовано один раз в 4 месяца в течение двух лет, далее 2 раза в год в течение 10 лет [13].

Выводы

Таким образом, интраэпителиальная неоплазия вульвы (uVIN) является актуальной проблемой современной медицины. Своевременная диагностика, профилактика (вакцинация против ВПЧ-инфекции) ВПЧ-ассоциированных заболеваний и лечение заболеваний вульвы на раннем этапе позволят снизить частоту uVIN и развитие рака вульвы.

Литература/References

- Preti M. et al. VIN usual type — from the past to the future. *Ecancelmedscience*. 2015; 9: 531.
- Зароченцева Н.В., Дзиджихия Л.К. Интраэпителиальная неоплазия вульвы: современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 1 (20): 44–53. [Zarochentseva N.V., Dzhidzhikha L.K. Vulvar intraepithelial neoplasia: a modern view of the problem. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020; 1 (20): 44–53 (In Russ.)].
- Wilkinson E.J., Kneale B.L., Lynch F.W. Report of the ISSVD terminology committee: VIN. *J Reprod Med*. 1986; 31: 973–974.
- Singh N., Gilks C.B. Vulvar squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology*. 2020; 76: 128–138.
- Bornstein J., Bogliatto F., Haefner H.K. et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2016; 20: 11–14.
- Meeuwis K.A. et al. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2010; 23: 191–199.
- Liu Y., Alqatari M., Sultan K. et al. Using p16 immunohistochemistry to classify morphologic cervical intraepithelial neoplasia 2: correlation of ambiguous staining patterns with HPV subtypes and clinical outcome. *Hum Pathol*. 2017; 66: 144–151.
- Miralpeix E., Genoves J., Solé-Sedeño J.M. et al. Usefulness of p16INK4a staining for managing histological high-grade squamous intraepithelial cervical lesions. *Mod Pathol*. 2016; 2 (30): 304–310.
- O'Neill C.J., McCluggage W.G. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2006; 1 (13): 8–15.
- WHO, 2014.
- Bornstein J. *Classification of Tumours of Female Reproductive Organs* (4th edn). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
- Левченко В.С., Гребенкина Е.В., Илларионова Н.А. и соавт. Вульварная интраэпителиальная неоплазия. Обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2021; 3 (17): 114–120. [Levchenko V. S., Grebenkina Ye. V., Illarionova N. A. i soavt. Vul'varnaya intraepitelial'naya neoplaziya. *Obzor literatury. Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy*. 2021; 3 (17): 114–120. (In Russ.)].
- Ramírez M., Andía D., Bosch J.M. et al. AEPCC-Guiadoline: neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). *Publicaciones AEPCC*, 2015: 39.
- Liang Sh. et al. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 6 (143): 768–771.
- Preti M., et al. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 7 (28): 1051–1062. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.
- Wölber L.; Prieske K.; Mendling W. et al. Vulvar Pruritus — Causes, Diagnosis and Therapeutic Approach. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2020; 8 (116): 126–133.
- Ингер А., Ашфак Х. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы. Диагностика и лечение. Под ред. С.И. Роговской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 312. [Inger A., Ashfak H., Rogovskaya S.I. (Ed.). *Precancerous diseases of the cervix, vagina, vulva. Diagnosis and treatment*. Moscow: GEOTAR-Media, 2017: 312 (In Russ.)].
- Bae-Jump V.L., Bauer M., Van Le L. Cytological Evaluation Correlates Poorly with Histological Diagnosis of Vulvar Neoplasias. *J. Low. Genit. Tract Dis*. 2007; 1 (11): 8–11.
- Van den Einden L.C.G., Grefte J.M.M., van den Avoort I.A.M. et al. Cytology of the vulva: Feasibility and preliminary results of a new brush. *Br.J. Cancer*. 2011; 2 (106), 269–273.
- Kesić V., Vieira-Baptista P., Stockdale C.K. Early Diagnostics of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Cancers*. 2022; 7 (14), 1822.
- Santoso J.T., Likes W. Colposcopic acetowhitening of vulvar lesion: A validity study. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2015; 2 (292): 387–390.
- Эстетическая гинекология. Под ред. профессора И.А. Аполихиной, акад. РАН Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021: 656. [I.A. Apolikhina (Ed.), G.T. Sukhikh (Ed.). *Aesthetic gynecology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2021: 656. (In Russ.)].
- Успехи медицинской микологии. Под общей научной редакцией академика РАЕН Ю.В. Сергеева. Том IV. Глава 9. М.: Национальная академия микологии, 2004: 227–228. [Sergeev Yu.V. (Ed.). *Advances in medical mycology*. Volume IV. Chapter 9. Moscow: National Academy of Mycology, 2004: 227–228. (In Russ.)].
- Молочков В.А., Кириченко И.М., Кривошеин Ю.С. Современные методы неспецифической профилактики ВИЧ/ИППП. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2004; 2: 56–58. [Molochkov V.A., Kirichenko I.M., Krivoshein Yu.S. Modern methods of nonspecific prevention of HIV/STIs. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2004; 2: 56–58. (In Russ.)].

25. Knight R.V.D. Bowen's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.* 1943; 514–524.
26. Hart W.R. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol.* 2001; 1 (20): 16–30.
27. Santegoets L.A., van Baars R., Terlou A. et al. Different DNA damage and cell cycle checkpoint control in low- and high-risk human papillomavirus infections of the vulva. *Int J Cancer.* 2012; 12 (130): 2874–2885.
28. Scurry J., Wilkinson E.J. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis.* 2006; 3 (10): 161–169.
29. Lawrie T.A., Nordin A., Chakrabarti M. et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 1.
30. Preti M. et al. VIN usual type — from the past to the future *Ecancermedalscience.* 2015; 9: 531.
31. Van Seters M. et al. Disturbed patterns of immunocompetent cells in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancer Res.* 2008; 16 (68): 6617–6622.
32. Meyer T., Stockfleth E. Clinical investigations of toll-like receptor agonists. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008; 7 (17): 1051–1065.
33. Terlou A. et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol.* 2011; 1 (121): 157–162.
34. Аппар Б.С., Брочман Г.Л., Шпицер М. и соавт. Клиническая кольпоскопия. Пер. с англ. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: Практическая медицина. 2012: 492. [Apgar B.S., Brotzman G.L., Spitzer M. et al. *Prilepskaya V.N. (Ed.) Clinical colposcopy. Translation from English. M.: Practical medicine.* 2012: 492. (In Russ.)].
35. Fehr M.K. et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med.* 2002; 4 (30): 273–279.
36. Zawislak A. et al. Clinical and immunohistochemical assessment of vulvar intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2009; 1 (6): 28–40.
37. Hillemanns P. et al. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO₂ laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol.* 2006; 2 (100): 271–275.
38. Joura E.A., Garland S.M., Paavonen J. et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012; 344: e1401.
39. Munoz N., Kjaer S.K., Sigurdsson K. et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 5 (102): 325–39.
40. Kjaer S.K., Sigurdsson K., Iversen O.E. et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res.* 2009; 10 (2): 868–78.
41. Jemal A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 3 (105): 175–201.
42. Paavonen J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009; 9686 (374): 301–314.
43. Brown D.R. et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *J Infect Dis.* 2009; 7 (199): 926–935.
44. Einstein M.H. et al. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin.* 2011; 12 (7): 1359–1373.
45. Kemp T.J. et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate crossprotection. *Vaccine.* 2011; 11 (29): 2011–2014.
46. Назарова Н.М., Мгерян А.Н. ВПЧ-ассоциированные аногенитальные кондиломы: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. *Медицинский оппонент.* 2018; 2 (2): 49–55. [Nazarova N.M., Mgeryan A.N. HPV-associated anogenital warts: clinical diagnostic and therapeutic and preventive aspects. *Meditsinskiy opponent = Medical opponent.* 2018; 2 (2): 50–55. (In Russ.)].
47. Стародубцева Н.Л., Чаговец В.В., Назарова Н.М. и соавт. Изменение липидома эпителия шейки матки при ВПЧ-ассоциированных поражениях. *Медицинский оппонент.* 2022; 4 (18): 28–35. [Starodubtseva N.L., Chagovets V.V., Nazarova N.M. et al. Changes in cervical epithelial lipid composition in HPV-associated lesions *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent.* 2022; 4 (18): 28–35. (In Russ.)].

Вклад авторов. А.Н. Мгерян, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, А.С. Аюпян: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. A.N. Mgeryan, N.M. Nazarova, V.N. Prilepskaya, A.S. Hakopyan: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 27.10.2023.
Принята к публикации: 18.12.2023.
 Article received: 27.10.2023.
 Accepted for publication: 18.12.2023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мгерян Анна Нерсесовна, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения*. ORCID: 0000-0003-0574-1230.

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения*. ORCID: 0000-0001-9499-7654.

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая научно-поликлинического отделения*.

Аюпян Аида Саркисовна, аспирант 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) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Mgeryan Anna Nersesovna, Ph.D, researcher at the scientific and outpatient department*. ORCID: 0000-0003-0574-1230.

Nazarova Niso Mirzoevna, MD, PhD of Medical Sciences, leading researcher at the scientific and outpatient department*. ORCID: 0000-0001-9499-7654.

Prilepskaya Vera Nikolaevna, MD, PhD of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Outpatient Department*.

Akopyan Aida Sarkisovna, graduate student at the scientific and outpatient department*.

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

WWW.SCARDIO.RU

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



26–28 СЕНТЯБРЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, Д. 64
(КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЭКСПОФОРУМ»)

20–22 февраля
2024 года



IV

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России (Москва, ул. Академика Опарина, 4)

Научно-практическая конференция
с международным участием

НАЦИОНАЛЬНЫЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ОХРАНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И МОЛОДЕЖИ

ПРЕДСЕДАТЕЛИ
ОРГКОМИТЕТА
КОНФЕРЕНЦИИ:

Г.Т. Сухих
академик РАН, д.м.н., профессор

Е.В. Уварова
член-корреспондент РАН, д.м.н.,
профессор

А.Ю. Павлов
д.м.н., профессор



Подробная информация
и регистрация на сайте:
www.medexpo.ru

МЕДИ Экспо

На конференции будут рассмотрены вопросы организации оказания специализированной гинекологической, уро-андрологической медицинской помощи при невоспалительных и воспалительных заболеваниях половых органов у девочек и мальчиков. Важным аспектом программы конференции будут вопросы коррекции и реабилитации детей, подростков и молодежи с отклонениями физиологического полового развития, с нарушениями функционального состояния репродуктивной системы. Акцент научной программы будет сделан на разработанные новаторские терапевтические и хирургические технологии восстановления функции половых и смежных органов при нарушениях, травмах и пороках их развития, при доброкачественных и злокачественных новообразованиях половых органов и молочных желез, на визуальную и лабораторную диагностику, особенности анестезии и реанимации в детском и подростковом возрасте.

К участию в конференции приглашаются специалисты, оказывающие медицинскую помощь детям и молодежи: гинекологи, детские урологи-андрологи, урологи, генетики, эндокринологи, хирурги, анестезиологи-реаниматологи, психотерапевты, медицинские психологи, педиатры, терапевты, онкологи, врачи по гигиене детей и подростков, врачи общей практики (семейные врачи), специалисты из России, стран СНГ, зарубежные ученые из авторитетных университетов, клиник и медицинских центров.

В рамках научно-практической конференции состоится совещание главных специалистов гинекологов детского и юношеского возраста и детских урологов-андрологов, а также конкурс молодых ученых.