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

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ

WWW.PROFFOPPONENT.RU — 4.2024 — ISSN: 2619-0001 (Print)
ISSN 2713-0444 (Online)

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

БЕРЕМЕННОСТЬ

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

КАРЦИНОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ИММУНОТЕРАПИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

КЛИМАКТЕРИЙ

ГИПОТЕРМИЯ

ЭНДОМЕТРИОЗ

ГЕМОКОЛИТ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ. ОНКОЛОГИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ В ГИБРИДНОМ ФОРМАТЕ

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОТ МЕНАРХЕ ДО ПОСТМЕНОПАУЗЫ

Конгресс посвящен памяти выдающегося ученого онколога, патоморфолога Михаила Федоровича Глазунова

Место проведения

ОЧНО: **ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России**
По адресу: **Москва, ул Академика Опарина, 4**

ОНЛАЙН: **ROSORS.COM**

12-14 ФЕВРАЛЯ 2025

Участие в конгрессе бесплатное
Регистрация на сайте **rosors.com**

Целевая аудитория

- Акушеры Гинекологии
- Онкологи
- Маммологи
- Хирурги
- УЗИ-диагносты Радиологи
- Функциональные диагносты
- Клиническая лабораторная диагностика
- Эндокринологи
- Клинические фармакологи
- Организаторы здравоохранения

Запланированные активности в рамках конгресса

- Семинары
- Симпозиумы
- Дискуссионные клубы
- Пленарные заседания
- Круглые столы с организаторами здравохранения

По вопросам участия

Оргкомитет Общества РОСОРС
info@rosors.com
+7 985 212-56-57

Организаторы

РОСОРС

Научно-практический рецензируемый журнал ВАК

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ

№4 2024

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ

Научно-практический рецензируемый журнал ВАК

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

Выпускающий редактор
Е.Ю. Райчева

Секретарь редакции
М.М. Босова

Редактор-корректор
Л.И. Боршова

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, д. 64, стр. 2.
Тел./факс: +7 (495) 725-39-00.
Сайт: http://www.proffopponent.ru.
E-mail: proffopponent@mail.ru.

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

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

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

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

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

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

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

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

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

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

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

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

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

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

Дата выхода журнала: декабрь 2024 г.

Тираж — 35 000 экз.

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ
Научно-практический рецензируемый журнал ВАК

Scientific and practical peer-reviewed journal
MEDICAL OPPONENT
№ 4 2024

Publishing House
000 «Opponent»

CEO / Editor-in-Chief of the Publishing House
S.V. Kamzolova, PhD

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

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).

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.

Date of Issue: December 2024.

Printing — 35 000 copies.

EDITORIAL BOARD / EDITORIAL COUNCIL

CONTENTS

Глубокоуважаемые коллеги!

Декабрьский выпуск мы посвящаем итогам 2024 года. Этот год в Российской Федерации объявлен Годом семьи. Тема, безусловно, напрямую связана с нашей профессиональной деятельностью. Символично, что дата совпала с 80-летием Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова.

Медицинская наука — одна из самых прогрессивных и не имеет границ. Пока существует человечество, медицина будет жить и развиваться. Сотрудники Центра принимают участие во многих государственных программах, разрабатывают новые и прогрессивные методы лечения и диагностики, в круглосуточном режиме проводят телемедицинские консультации, помогая врачам и пациентам.

Мы продолжаем радовать читателей нашего журнала публикациями результатов научных разработок. Особенно хочу отметить материалы, посвященные репродукции и беременности, сохранению и поддержанию мужской и женской фертильности, возможности ее коррекции на фоне различных патологий.

Традиционно в журнале много статей о заболеваниях различной этиологии. Например, об эндометриозе — тяжелой патологии, которая все чаще выявляется у молодых женщин. Своевременная диагностика позволяет вовремя находить проблему, а современные методы лечения дают возможность женщине иметь здоровое потомство.

Одна из статей номера посвящена раку молочной железы. Сегодня это заболевание — не приговор, а мультидисциплинарная проблема с новыми диагностическими и лечебными решениями.

Значимые направления профильной работы центра — научные исследования и медицинская помощь новорожденным и детям первых лет жизни. В номере представлены материалы по гемоколиту и гипотермии.

Журнал «Медицинский оппонент» поздравляет читателей и авторов с наступающим 2025 годом! Пусть новый год принесет прогресс не только в медицину, но и во все сферы человеческой деятельности!

Желаем вам крепкого здоровья, духовного и материального благополучия, счастья, радости, любви и тепла в семье и в коллективе.

С уважением,

академик РАН Г.Т. Сухих

УДК 616.697

Липидный профиль семенной плазмы мужчин с нарушениями сперматогенеза в программах лечения бесплодия методами ВРТ

Ю.А. Фортыгина, М.Ю. Гаврилов, Е.А. Калинина, д.м.н., профессор, **Е.В. Кулакова,** к.м.н., **Н.П. Макарова,** д.б.н., **Ю.С. Драпкина,** к.м.н., **В.В. Чаговец,** к.ф.-м.н.

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

РЕЗЮМЕ. Для более точной оценки мужского репродуктивного здоровья в настоящее время идет поиск новых биомаркеров, связанных с фертильностью человека. С учетом широкого спектра разнообразия функций липидов изучение липидного профиля образцов семенной плазмы представляет особый интерес, в том числе с целью более тщательной диагностики мужской репродуктивной функции и отбора материала для оплодотворения в программах ВРТ. Цель исследования — определить взаимосвязь между параметрами сперматогенеза и липидным профилем семенной плазмы мужчин в программах лечения бесплодия методами ВРТ. Проведен анализ липидного профиля семенной плазмы 40 мужчин, которые проходили лечение бесплодия методами ВРТ. Использование метаболомики с целью идентификации липидного профиля семенной плазмы позволяет расширить возможности диагностики мужского бесплодия и в дальнейшем разработать терапевтические стратегии по коррекции липидного профиля и качества репродуктивного материала с целью повышения результативности программ ВРТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ, ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ, СПЕРМОГРАММА, ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВРТ

Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка инновационных микрофлюидных чипов для селекции мужских половых клеток в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий».

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Фортыгина Ю.А., Гаврилов М.Ю., Калинина Е.А. и др. Липидный профиль семенной плазмы мужчин с нарушениями сперматогенеза в программах лечения бесплодия методами ВРТ. Медицинский оппонент. 2024; 4 (28): 6–12. [Fortygina Yu.A., Gavrilov M.Yu., Kalinina E.A. et al. Lipid profile of seminal plasma of men with spermatogenesis disorders in infertility treatment programs using ART methods. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 4 (28): 6–12. (In Russ.)].

UDK 616.697

Lipid Profile of Seminal Plasma of Men with Spermatogenesis Disorders in Infertility Treatment Programs Using ART Methods

Yu.A. Fortygina, M.Yu. Gavrilov, E.A. Kalinina, E.V. Kulakova, N.P. Makarova, Yu.S. Drapkina, V.V. Chagovets

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. For a more accurate assessment of male reproductive health, new biomarkers associated with human fertility are currently being sought. Given the wide range of lipid functions, the study of the lipid profile of seminal plasma samples is of particular interest, including for the purpose of more thorough diagnostics of male reproductive function and selection of material for fertilization in ART programs. The aim of the study was to determine the relationship between the parameters of spermatogenesis and the lipid profile of seminal plasma of men in infertility treatment programs using ART methods. The lipid profile of seminal plasma was analyzed in 40 men who underwent infertility treatment using ART methods. The use of metabolomics to identify the lipid profile of seminal plasma allows us to expand the possibilities of diagnosing male infertility and in the future to develop therapeutic strategies for correcting the lipid profile and the quality of reproductive material in order to improve the effectiveness of ART programs.

KEYWORDS: MALE INFERTILITY, LIPID PROFILE, SPERMOGRAM, INFERTILITY TREATMENT USING ART METHODS

This work was carried out within the framework of the state assignment «Development of innovative microfluidic chips for selection of male germ cells in infertility treatment programs using assisted reproductive technologies».

Введение

В настоящее время бесплодие продолжает оставаться одной из острых и актуальных проблем современного здравоохранения. В России частота бесплодия в среднем составляет 20–35%. Наиболее эффективный способ реализации репродуктивной функции у супружеских пар с бесплодием — проведение программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Тем не менее эффективность ВРТ также остается ограниченной и составляет в среднем 30–35% даже у перспективных с точки зрения наступления беременности супружеских пар. Поиск маркеров, повышающих точность диагностики причин, приведших к бесплодию, выступает одним из приоритетных направлений в исследованиях для достижения положительного исхода программ ВРТ.

Среди факторов, которые приводят к бесплодию, значительную долю случаев занимает мужской

фактор. Интерпретация показателей спермограммы у мужчины при динамическом наблюдении также бывает неоднозначной, и изучение «веса» и вклада того или иного параметра в результативность лечения методом ВРТ остается спорной [1]. Danis R.B. et al. показали, что определение «фертильной» спермограммы сильно варьирует и выделение наиболее значимого параметра с целью прогнозирования наступления беременности естественным путем и при помощи ВРТ остается неопределенным [2].

Ю.С. Драпкина и соавт. в экспериментальной работе, посвященной анализу эффективности программы ВРТ с использованием машинного обучения, показали, что эмбриологические исходы, а также частота наступления беременности у супружеских пар в программе ЭКО/ИКСИ в максимальной степени зависит от концентрации сперматозоидов в эякуляте. Полученные данные подтверждают важное значение селекции максимально хорошего сперматозоида в определении прогноза и эффективности лечения [3].

Интерпретация показателей спермограммы тем не менее может быть проведена более комплексно при использовании дополнительных неинвазивных маркеров, которые определяют качество эякулята и дополняют классические способы оценки. Наиболее перспективными среди них представляются липиды, детектированные в семенной плазме. Основные виды липидов, которые присутствуют в сперматозоидах, — это фосфолипиды. Они являются неотъемлемой функциональной единицей плазматических мембран сперматозоидов и участвуют в транспорте жиров, жирных кислот и холестерина. Относящийся к классу фосфолипидов фосфатидилсерин принимает непосредственное участие в процессах оплодотворения за счет его распознавания на сперматозоидах специфическими рецепторами на поверхности ооцитов. Во время капацитации мембрана сперматозоидов лишается холестерина и фосфолипидов. По ходу движения по женской репродуктивной системе сперматозоиды претерпевают ультраструктурные изменения плазматической мембраны. Липиды играют ключевую роль в стабильности мембран сперматозоидов за счет связывания холинфосфолипидов с белками семенной плазмы. Следовательно, снижение профиля данных молекул липидов в семенной плазме может не только оказывать негативное влияние на подвижность и морфологию сперматозоидов, но и воздействовать на процесс оплодотворения.

С учетом важной роли липидов в функционировании сперматозоидов и их оплодотворяющей способности изучение липидного профиля сперматозоидов и семенной плазмы может отражать нарушения репродуктивной функции мужчин. Таким образом, цель данного исследования заключалась в определении взаимосвязи между параметрами сперматогенеза и липидным профилем семенной плазмы пациентов в программах лечения бесплодия методами ВРТ.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 40 мужчин, обратившихся за лечением бесплодия методом ВРТ. От каждого мужчины было получено письменное добровольное информированное согласие на обработку персональных данных. Все этапы программы ВРТ были проведены в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия института репродуктивной медицины на базе ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Критериями отбора пациентов служили показатели спермограммы, относящиеся к нормоозооспермии и невыраженной патозооспермии. В соответствии с рекомендациями ВОЗ оценивалось качество эякулята.

В день трансвагинальной пункции после обработки эякулята часть семенной плазмы, которая подвергается утилизации, была собрана в специальные виалы с последующей витрификацией образцов в жидком азоте. Семенную плазму предварительно отделяли от половых клеток методом центрифугирования (300 г, 20 мин). Для анализа липидома семенной плазмы проведена высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией в лаборатории метаболомики и биоинформатики. Идентификацию тандемных масс-спектров выполняли на ПО LipidMatch (Австрия).

Статистическая обработка данных

Для статистического анализа полученных данных использовалась программа Microsoft Excel 15.0. с соответствующими лицензиями. Выборку проверили на нормальность с помощью критерия Шапиро — Уилка, для характеристики параметров с нормальным распределением использовались показатели среднего и стандартного отклонения (M(SD)), для остальных — перцентили (25, 75%). Для оценки параметрических данных были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Для оценки непараметрических данных (данных с распределением, отличным от нормального) рассчитывали медиану (Me) с интерквартильными размахами (25, 75%). Для сравнения средних значений параметров с нормальным распределением в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента, для параметров с ненормальным распределением — критерий Манна — Уитни. Между основными клиническими и эмбриологическими показателями программ ВРТ для оценки наличия связей была рассчитана корреляция Спирмена (Rs) для показателей с нормальным распределением, корреляция Пирсена (Rp) — для параметров с ненормальным распределением. При интерпретации результатов статистического анализа уровень значимости p-value = 0,05 был принят как критический.

Результаты

Во время анализа семенной плазмы при помощи жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией было обнаружено 138 липидов. При оценке корреляционных связей между параметрами спермограммы было выявлено 63 липида с умеренной и заметной корреляционной связью.

Обратная корреляционная связь умеренной тесноты между концентрацией сперматозоидов, процентом нормальных форм отмечалась у класса липидов дигексозилцерамидов (относящихся к группе сфинголипидов), также у церамид-1-фосфата (CerP(d18:1_18:1)). Положительные корреляции с нормальной морфологией сперматозоидов и концентрацией сперматозоидов отмечались у глицерофосфохолинов, относящихся к фосфолипидам (см. **таблицу**).

Таблица. Корреляционные взаимосвязи липидов и показателей спермограммы

Table. Correlation relationships between lipids and spermogram parameters

N	Липид Lipid	k	Концентрация (С) Concentration (C)	Прогрессивно-подвижные, % Progressively mobile, %	Неподвижные, % Immobile, %	Нормальные формы, % Normal forms, %
1	PC(16:0_18:1)	ρ	0,301	0,228	–0,203	0,355
		p	0,059	0,157	0,21	0,025*
2	PC(16:0_18:2)	ρ	0,316	0,319	–0,247	0,328
		p	0,047*	0,045*	0,124	0,039*
3	PC(16:0_20:3)	ρ	0,397	0,301	–0,345	0,434
		p	0,011*	0,059	0,029*	0,005*
4	PC(16:0_20:4)	ρ	0,227	0,195	–0,131	0,268
		p	0,159	0,228	0,421	0,094
5	PC(16:0_22:6)	ρ	0,499	0,141	–0,065	0,451
		p	0,001*	0,384	0,689	0,003*
6	PC(16:0_20:5)	ρ	0,009	-0,143	0,096	–0,243
		p	0,954	0,378	0,555	0,131
7	PC(18:0_18:2)	ρ	0,27	0,302	–0,265	0,338
		p	0,092	0,058	0,098	0,033*
8	PC(18:0_18:1)	ρ	0,386	0,281	–0,209	0,436
		p	0,014*	0,079	0,196	0,005*
9	PC(18:0_20:3)	ρ	0,222	0,181	–0,07	0,394
		p	0,169	0,264	0,668	0,012*
10	PE(16:0_18:1)	ρ	0,266	0,26	–0,213	0,369
		p	0,098	0,105	0,186	0,019*
11	Plasmanyl-PC(O-16:0/22:6)	ρ	0,368	0,334	–0,178	0,419
		p	0,019*	0,035*	0,273	0,007*
12	Plasmenyl-PE(P-16:0/18:1)	ρ	0,158	0,253	–0,164	0,354
		p	0,33	0,116	0,313	0,025*
13	Plasmenyl-PE(P-16:0/20:4)	ρ	0,319	0,3	–0,248	0,313
		p	0,045*	0,06	0,123	0,050*
14	Plasmenyl-PE(P-16:0/22:6)	ρ	0,34	0,251	–0,075	0,342
		p	0,032*	0,118	0,643	0,031*

Таблица. Корреляционные взаимосвязи липидов и показателей спермограммы (окончание)
Table. Correlation relationships between lipids and spermogram parameters (ending)

N	Липид Lipid	k	Концентрация (С) Concentration (C)	Прогрессивно-подвижные, % Progressively mobile, %	Неподвижные, % Immobile, %	Нормальные формы, % Normal forms, %
15	Plasmenyl-PE(P-16:0/22:6)	ρ	–0,002	0,064	–0,114	0,229
		p	0,988	0,695	0,485	0,156
16	SM(d16:0/18:0)	ρ	0,293	0,127	0,015	0,312
		p	0,066	0,436	0,924	0,050*
17	Cer(d10:0_24:1)	ρ	0,216	0,075	0,014	0,258
		p	0,181	0,647	0,933	0,108
18	CerG1(d18:1_18:0)	ρ	–0,323	–0,287	0,197	–0,433
		p	0,042*	0,072	0,224	0,005*
19	CerG2(d18:1_22:0)	ρ	–0,281	–0,176	0,135	–0,392
		p	0,079	0,276	0,405	0,012*
20	CerG2(d18:1_22:0)	ρ	–0,324	–0,25	0,163	–0,43
		p	0,041*	0,119	0,314	0,006*
21	CerG2(d18:1_20:0)	ρ	–0,344	–0,232	0,133	–0,398
		p	0,030*	0,15	0,414	0,011*
22	CerP(d18:1_18:1)	ρ	–0,325	–0,208	0,169	–0,374
		p	0,041*	0,198	0,297	0,017*
23	CerP(d18:1_18:1)	ρ	–0,416	–0,174	0,064	–0,342
		p	0,008*	0,284	0,696	0,031*
24	CerP(d18:1_18:1)	ρ	–0,332	–0,227	0,175	–0,398
		p	0,037*	0,16	0,279	0,011*
25	CerP(d18:1_18:1)	ρ	–0,435	–0,243	0,148	–0,293
		p	0,005*	0,131	0,362	0,067

Полученные данные могут быть использованы для создания неинвазивной вспомогательной тест-системы, определяющей качество эякулята в день трансвагинальной пункции яичников.

Обсуждение

Мужское бесплодие встречается примерно в 50% всех случаев бесплодия и представляет собой серьезную проблему во всем мире (данные ВОЗ). В настоящий момент для диагностики мужского бесплодия только традиционного анализа спермограммы становится недостаточно, и за последнее время появился ряд прикладных работ по изучению липидомного профиля семенной плазмы [4–7]. Появляется все больше доказательств того, что мужское бесплодие и сопутствующие изменения физиологии сперматозоидов находятся в зависимости от разнообразных факторов. С целью более точной оценки репродуктивного здоровья мужчин, помимо проведения стандартных методов исследования в виде спермограммы, требуется использование вспомогательных молекулярных биомаркеров (активные формы кислорода, ДНК-фрагментация, антиспермальные антитела). Стоит отметить, что семенная плазма представляет собой богатый и легкодоступный источник метаболитов — белков, углеводов, липидов, микроэлементов, простагландинов, цитокинов и гормонов, окружающих сперматозоиды [8–10].

Липиды с положительными корреляциями с нормальной морфологией сперматозоидов относятся к классу фосфолипидов, которые играют ключевую роль в стабильности мембран и клеточной сигнализации, а также в процессах оплодотворения. Снижение данных липидов наблюдается у пациентов с идиопатическим бесплодием

Нарушения мужской репродуктивной системы непосредственно отражают изменения метаболических профилей аминокислот, белков и липидов семенной плазмы, поэтому поиск новых биомаркеров мужского бесплодия в семенной плазме представляет целую область научных интересов. В исследовании Correnti S. [6] при сравнении двух групп пациентов: с выставленным диагнозом бесплодия ($n = 31$) и без изменения по данным спермограммы ($n = 19$) были выявлены изменения метаболических путей, которые задействуют метаболизм жирных кислот и сфинголипидов. Результаты данного исследования показали важное значение фосфолипидов в определении качества эякулята. Результаты работы также подтвердили, что фосфолипиды, в частности лизофосфатидилхолины, положительно коррелируют с морфологическим качеством сперматозоидов. Сфинголипиды в свою очередь также играют решающую роль в различных клеточных процессах [11]. В данной работе было показано, что этот класс липидов коррелирует с процентом нормальных форм сперматозоидов, а также концентрацией сперматозоидов в 1 мл. Также было продемонстрировано, что у пациентов с мужским бесплодием отмечается изменение уровня липидов, относящихся к классу сфингомиелина, в том числе и церамид-1-фосфата [6]. Стоит подчеркнуть, что церамид-1-фосфат также коррелировал с концентрацией сперматозоидов в эякуляте, что требует дополнительного изучения [6]. Церамид-1-фосфат является медиатором воспаления в клетках и выступает в качестве ингибитора апоптоза. Промежуточными продуктами в биосинтезе сфинголипидов являются дигексозилцерамиды, играя ключевую роль в образовании липидного рафта в клетках. Отрицательные корреляции параметров спермограммы (концентрации сперматозоидов и процент нормальных форм) с данными липидами свидетельствуют о дисбалансе липидного состава, который может приводить к патозооспермии. С учетом того что в выборку вошли пациенты с незначительными отклонениями в спермограмме, можно рассматривать данные липиды как качественные маркеры репродуктивного потенциала. Липиды с положительными корреляциями с нормальной морфологией сперматозоидов относятся к классу фосфолипидов, которые играют ключевую роль в стабильности мембран и клеточной сигнализации, а также в процессах оплодотворения. Стоит отметить, что снижение данных липидов наблюдается у пациентов с идиопатическим бесплодием [6].

Влияние липидов на процессы капацитации сперматозоидов также продемонстрированы в исследовании Vaquer C. Были рассмотрены физиологические ультраструктурные изменения в акросоме при добавлении церамида, который влиял на процессы экзоцитоза, усиливая эффект прогестерона. С помощью вестерн-блоттинга и иммунофлуоресцентного анализа проанализировали сперму здоровых доноров с целью детекции ферментов, участвующих в метаболизме сфинголипидов, — сфингомиелиназа и церамидсинтаза. Результаты впервые продемонстрировали, что ферменты, участвующие в метаболизме сфинголипидов, присутствуют в сперме человека. При добавлении 10 мкл церамида к сперматозоидам был зарегистрирован приток кальция, что в свою очередь приводит к экзоцитозу акросомной гранулы. Таким образом, церамиды принимают непосредственное участие в акросомальной реакции и оплодотворении. Результаты подтверждают большое функциональное значение данных липидов в определении качества эякулята [12].

Таким образом, исследование липидомного профиля семенной плазмы является одним из ведущих направлений метаболомики в патогенезе мужского бесплодия для разработки способов по его преодолению и улучшению качества репродуктивного материала. Применение различных алгоритмов на основе машинного обучения для создания интегральной системы, позволяющей обрабатывать «нелинейные» связи в больших массивах данных и определять наиболее значимые изменения липидов в зависимости от исхода ВРТ в различных биологических образцах, дает возможность более комплексного подхода [3, 13]. Результаты, полученные в данном исследовании, позволяют более дифференцированно готовить мужчин к программе ВРТ, более объективно интерпретировать качество проведенного лечения и прогнозировать оплодотворяющую способность сперматозоидов у пациентов в программе ЭКО.

Выводы

Интерпретация показателей спермограммы представляет собой сложную и актуальную задачу в контексте прогнозирования частоты наступления беременности у супружеских пар с мужским фактором бесплодия, оптимизации способа оплодотворения и индивидуализации протокола подготовки мужчины к программе ВРТ. Использование целевой метаболомики для идентификации липидного профиля семенной плазмы позволяет расширить возможности диагностики мужского бесплодия и в дальнейшем разработать терапевтические стратегии по коррекции липидного профиля и качества репродуктивного материала с целью повышения результативности программ ВРТ.

XIX Международный конгресс ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

21–24 января **2025**

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова
Москва, ул. Академика Опарина, 4

Уважаемые коллеги!

С 21 по 24 января 2025 года пройдет XIX Международный 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 РФ
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов
- Российское общество эндометриоза
- Общество репродуктивной медицины и хирургии
- Российский Университет Медицины Минздрава России

Руководители конгресса

Г.Т. Сухих
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
Заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России
Академик РАН, профессор

Л.В. Адамян
Заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
Главный внештатный специалист Минздрава России по гинекологии
Заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Российского Университета Медицины Минздрава России
Академик РАН, профессор

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

Литература / References

1. Shan S. et al. Sperm Lipid Markers of Male Fertility in Mammals. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 16 (22): 8767.
2. Danis R.B., Samplaski M.K. Sperm Morphology: History, Challenges, and Impact on Natural and Assisted Fertility. Curr Urol Rep. 2019; 8 (20): 43. DOI: 10.1007/s11934-019-0911-7
3. Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., Кулакова Е.В. и др. Оценка влияния мужского фактора бесплодия на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий с применением машинного обучения. Акушерство и гинекология. 2024; 7: 96–105. DOI: 10.18565/aig.2024.44 [Drapkina Yu.S., Makarova N.P., Kulakova E.V. et al. Evaluation of the influence of male factor infertility on the outcomes of assisted reproductive technology programs using machine learning. Obstetrics and Gynecology. 2024; 7: 96–105. DOI: 10.18565/aig.2024.44 (In Russ.)].
4. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Бицоев Т.Б. и др. Липидомный анализ семенной плазмы в диагностике мужского бесплодия, ассоциированного с варикоцеле. Андрология и генитальная хирургия. 2023; 3. [Gamidov S.I., Shatylko T.V., Bitsoev T.B. et al. Lipidomic analysis of seminal plasma in the diagnosis of male infertility associated with varicocele. Andrology and Genital surgery. 2023; 3. (In Russ.)].
5. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Тамбиев А.Х. и др. Липидомный профиль семенной плазмы при необструктивной азооспермии с остановкой созревания сперматозоидов. Вестник урологии. 2021; 4 (9): 30–39. [Gamidov S.I., Shatylko T.V., Tambiev A. Kh. et al. Lipidomic profile of seminal plasma in non-obstructive azoospermia with arrest of sperm maturation. Bulletin of Urology. 2021; 4 (9): 30–39. (In Russ.)].
6. Correnti S. et al. Seminal plasma untargeted metabolomic and lipidomic profiling for the identification of a novel panel of biomarkers and therapeutic targets related to male infertility. Frontiers in Pharmacology. 2023; 14.
7. Lu J.C. et al. Relationship between lipids levels of serum and seminal plasma and semen parameters in 631 Chinese subfertile men. PLoS ONE. 2016; 1 (11): 1–13.
8. Collodel G., Castellini C., Lee J.C. et al. Relevance of Fatty Acids to Sperm Maturation and Quality. Oxid Med Cell Longev. 2020: 703.
9. Calonge R.N., Kireev R., Guijarro A. et al. Lipid dysregulation in seminal and follicular fluids could be related with male and female infertility. Endocrinol Metab Int J. 2018; 1 (6): 65–71. DOI: 10.15406/emij.2018.06.00156
10. Martínez-Soto J.C., Landeras J., Gadea J. Spermatozoa and seminal plasma fatty acids as predictors of cryopreservation success. Andrology. 2013; 1 (3): 365–75. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00040.x
11. Wang D., Tang Y., Wang Z. Role of sphingolipid metabolites in the homeostasis of steroid hormones and the maintenance of testicular functions. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14: 1170023.
12. Vaquer C.C. et al. Ceramide induces a multicomponent intracellular calcium increase triggering the acrosome secretion in human sperm. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Cell Research. 2020; 7 (1867): 118704.
13. Городнова Е.А., Волкова А.Г. Клинические исследования в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Медицинский оппонент. 2019; 3 (7): 93–96. [Gorodnova E.A., Volkova A.G. Clinical Trials at the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Meditsinskiy opponent=Medical opponent. 2019; 3 (7): 93–96. (In Russ.)]. https://proffopponent.ru/meditsinskiepublikacii/3–2019/ 16.

Вклад авторов. Ю.А. Фортыгина, М.Ю. Гаврилов, Е.А. Калинина, Е.В. Кулакова, Н.П. Макарова, Ю.С. Драпкина, В.В. Чаговец: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Authors contributions. Yu.A. Fortygina, M. Yu. Gavrilov, E.A. Kalinina, E.V. Kulakova, N.P. Makarova, Yu.S. Drapkina, V.V. Chagovets: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.
Financing. The study was performed without externat funding.
Статья поступила: 30.08.2024.
Принята к публикации: 09.09.2024.
Accepted for publication: 30.08.2024.
Article received: 09.09.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Фортыгина Юлия Алексеевна, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова*. ORCID: 0000-0002-1251-0505.
Гаврилов Максим Юрьевич, эмбриолог,ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б. В. Леонова*.
Калинина Елена Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова*. ORCID: 0000-0002-8922-2878.
Кулакова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова*.
Макарова Наталья Петровна, д.б.н., ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова*. ORCID: 0000-0003-8922-2878.
Драпкина Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова*. ORCID: 0000-0002-0545-1607.
Чаговец Виталий Викторович, к.ф.-м.н., заведующий лабораторией метаболомики и биоинформатики,* ORCID: 0000-0002-5120-376X
* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION
Fortygina Yulia Alekseevna, obstetrician-gynecologist of the Department of Assisted Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov*, ORCID: 0000-0002-1251-0505.
Gavrilov Maxim Yuryevich, embryologist, leading researcher of the Department of Assisted Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B. V. Leonov*.
Kalinina Elena Anatolyevna, MD, Professor, Head of the Department of Assisted Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov*. ORCID: 0000-0002-8922-2878.
Kulakova Elena Vladimirovna, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Assisted Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov*.
Makarova Natalya Petrovna, Doctor of B.D., Senior Researcher of the Department of Assisted Technologies in the Treatment of Infertility named after Professor B.V. Leonov*. ORCID: 0000-0003-8922-2878.
Drapkina Yulia Sergeevna, MD, PhD, research associate, Department of Assisted Technologies in Infertility Treatment named after Professor B.V. Leonov*. ORCID: 0000-0002-0545-1607.
Chagovets Vitaly Victorovich, Ph.D., Head of the Laboratory of Metabolomics and Bioinformatics,* orcid.org/0000–0002–5120–376X
* 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 the Russian Federation. Address: 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

УДК 618.14–002

Эндометриоз передней брюшной стенки и рубца после кесарева сечения: два клинических случая

Е.В. Казаку[1], Р.В. Претула[1], М.А. Варданян[2], В.Д. Чупрынин[2], к.м.н., **Т.А. Смольнова[2],** д.м.н., **Н.А. Буралкина[2],** д.м.н.

[1] Государственный университет медицины и фармакологии имени Николая Тестемицану, г. Кишинев, Республика Молдова
[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Эндометриоз — заболевание, для которого характерно наличие функциональной эндометриальной ткани (желез и стромы) за пределами полости матки. Наиболее распространенная локализация — в малом тазу. Однако распространение эндометриоза за пределы малого таза является довольно редким заболеванием, иногда эндометриоз может возникать в хирургическом рубце. Такая форма эндометриоза — редкое состояние и трудно диагностируется. Чаще всего он развивается после акушерских и гинекологических операций и проявляется в виде болезненного, медленно растущего опухолеподобного инфильтрата в или около хирургического рубца. В данной статье описаны два случая эндометриоза рубца передней брюшной стенки после кесарева сечения и ущемленной пупочной грыжи. Соответственно, обсуждаются патогенез, диагностика, морфология и осложнения данной формы заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРЮШНАЯ СТЕНКА, РУБЕЦ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ, ЭНДОМЕТРИОЗ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Казаку Е.В., Претула Р.В., Варданян М.А., Чупрынин В.Д., Смольнова Т.А., Буралкина Н.А. Эндометриоз передней брюшной стенки и рубца после кесарева сечения: два клинических случая. Медицинский оппонент. 2024; 4 (28): 13–17. [Cazacu E.V., Pretula R.V., Vardanyan M.A., Chuprynin V.D., Smolnova T.A., Buralkina N.A. Endometriosis of the anterior abdominal wall and scar after cesarean section: two clinical cases. Meditsinskiy opponent = Medical opponent. 2024; 4 (28): 13–17. (In Russ.)].

UDC 618.14–002

Endometriosis of the Anterior Abdominal Wall and Scar after Cesarean Section: Two Clinical Cases

E.V. Cazacu[1], R.V. Pretula[1], M.A. Vardanyan[2], V.D. Chuprynin[2], T.A. Smolnova[2], N.A. Buralkina[2]

[1]Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology, Republic of Moldova, Chisinau
[2] 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 the Russian Federation, Moscow

SUMMARY. Endometriosis is a disease characterized by the presence of functional endometrial tissue (glands and stroma) outside the uterine cavity. The most common localization is in the pelvis. However, the spread of endometriosis beyond the pelvis is a fairly rare disease, sometimes endometriosis can occur in a surgical scar. This form of endometriosis is a rare condition and difficult to diagnose. Most often, it develops after obstetric and gynecological operations and manifests itself as a painful, slow-growing tumor-like infiltrate in or near the surgical scar. This article describes two cases of anterior abdominal wall scar endometriosis after cesarean section and a pinched umbilical hernia. Accordingly, the pathogenesis, diagnosis, morphology and complications of this form of the disease are discussed.

KEYWORDS: ABDOMINAL WALL, SCAR AFTER CESAREAN SECTION, ENDOMETRIOSIS

Введение

Эндометриоз (от «эндо» — внутри и «метра» — матка) — гинекологическое заболевание, при котором клетки, подобные эндометриальным, появляются и развиваются вне полости матки. Известен эндометриоз уже более 300 лет (Рокитанский, 1860) [1]. Заболевание изначально считалось исключительно гинекологическим, вызванным функционально активными эктопированными областями эндометрия, расположенными в половых путях или прилежащих структурах таза, и определялось как наличие и пролиферация эндометрия за пределами полости матки, чаще всего в малом тазу. Эндометриоз за пределами малого таза — довольно редкое заболевание, которое трудно диагностировать [2]. Сегодня эндометриоз считается «болезнью деловой женщины», болезнью индустриализации и т.д., встречающейся с частотой 10% и поражающей преимущественно молодых женщин [3]. В данной работе описаны два случая эндометриоза рубца передней брюшной стенки и ущемленной пупочной грыжи.

Материалы и методы

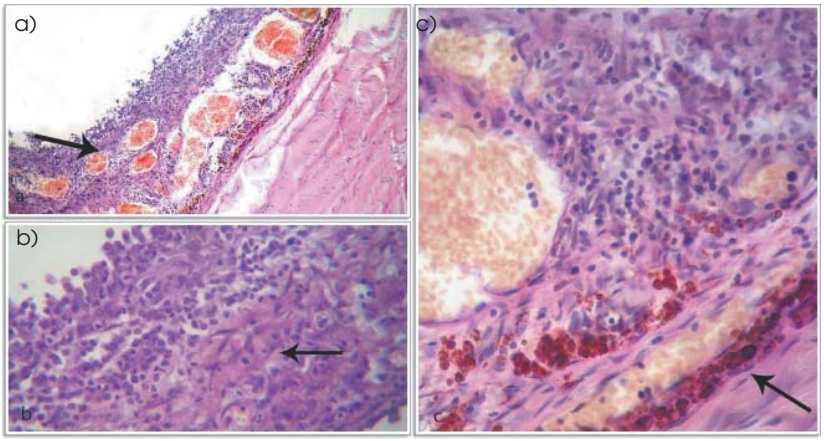
В 10%-ный раствор формалина помещали на ночь операционно-удаленные материалы. Хирургические края окрашивали чернилами. Тканевые срезы толщиной 0,25 см фиксировали формалином и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и гистохимически (PAS-реакция) для микроскопического исследования.

Описание клинических случаев

Первый случай. В хирургическое отделение с диагнозом «Ущемленная пупочная грыжа. Перфорация

Рисунок 1. Эндометриоз передней брюшной стенки, пупочная область: *a* — стенка эндометриоидной кисты с гиперемией и кровоизлиянием; *b* — хронический воспалительный инфильтрат и децидуальная реакция; *c* — отложения гемосидерина. Окраска гематоксилин – эозин; *a* — объектив 10, окуляр — 10; *b, c* — объектив 20, окуляр —10

Figure 1. Endometriosis of the anterior abdominal wall, umbilical region: *a* — wall of an endometrioid cyst with hyperemia and hemorrhage; *b* — chronic inflammatory infiltrate and decidual reaction; *c* — hemosiderin deposits. Hematoxylin – eosin staining; *a* — lens 10, eyepiece — 10; *b, c* — lens 20, eyepiece — 10



тонкой кишки. Флегмона грыжевого мешка. Острая кишечная непроходимость» была госпитализирована 52-летняя женщина. Пациентка была прооперирована: выполнено грыжесечение, пластика по Мейо и резекция тонкой кишки с анастомозом. Макроскопически: сегмент тонкой кишки — 25 см, серозная оболочка — гладкая и непрозрачная. Грыжевой мешок с пупком удалены единым блоком. Также удалено кистозное образование диаметром 8 см с содержимым желтого цвета (**рис. 1**).

Второй случай. 31-летняя женщина, беременность вторая, роды вторые, была госпитализирована в отделение акушерства и гинекологии с диагнозом «Беременность 39 недель, кесарево сечение в анамнезе». Осложнения: эндометриоз рубца после кесарева сечения. Оперативное лечение: лапаротомия по Пфанненштилю, кесарево сечение в нижнем сегменте.

Акушерский анамнез:

- I — 2001 г., кесарево сечение;
- II — 2009 г., текущая беременность (кесарево сечение).

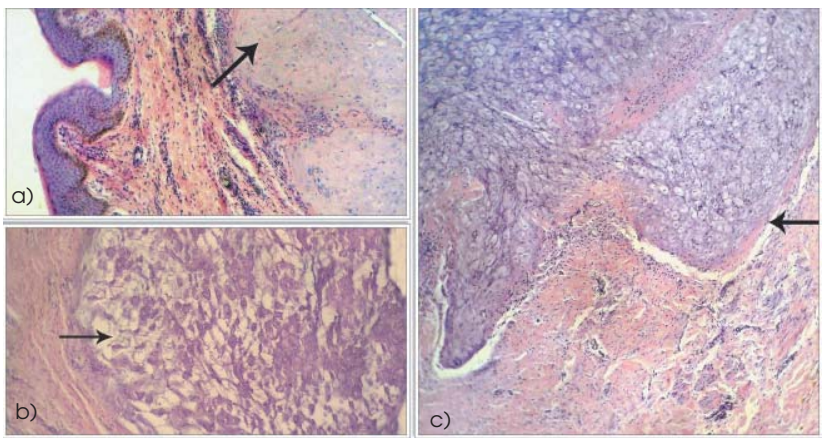
Макроскопически: фрагмент кожи с подкожной тканью, 5–6 см, желтоватый цвет, рыхлая консистенция (**рис. 2**).

Обсуждение

Эндометриоз — заболевание, поражающее женщин репродуктивного возраста, встречается приблизительно у 8–15% всех менструирующих женщин [4–6]. Данное заболевание определяется как наличие функциональной эндометриальной ткани в анатомическом расположении за пределами матки. Обычно его локализацией является тазовая брюшина и органы малого таза. Экстрагенитальный эндометриоз

Рисунок 2. Эндометриоз рубца после кесарева сечения: *a* — рубцовая ткань в децидуальной фазе; *b* — очаг миксоматозной ткани; *c* — децидуальная ткань, окруженная пучками коллагеновых волокон. Окраска гематоксилин–эозин; *a* — объектив 10, окуляр — 10; *b, c* — объектив 20, окуляр — 10

Figure 2. Scar endometriosis after cesarean section: *a* — scar tissue in the decidual phase; *b* — a focus of myxomatous tissue; *c* — decidual tissue surrounded by bundles of collagen fibers. Hematoxylin–eosin staining; *a* — lens 10, eyepiece — 10; *b, c* — lens 20, eyepiece — 10



(эндометриоз, возникающий за пределами малого таза) встречается редко и может быть выявлен в аппендиксе, тонкой и толстой кишке, паховом канале, пупке и брюшной стенке как локализованное заболевание или как распространение тазового заболевания [7]. Эндометриоз послеоперационного рубца обычно проявляется в виде опухолеподобной массы или узелка, анамнестически связан с оперативным вмешательством по поводу заболеваний гинекологического профиля и, как правило, наблюдается через один—три года после хирургического лечения.

Эпидемиология

Эндометриоз преимущественно обнаруживается у женщин репродуктивного возраста. Средний возраст на момент диагностики составляет 25–29 лет, но женщины, обращающиеся по поводу бесплодия, могут быть старше [8]. Данное заболевание может встречаться и у пациентов в подростковом возрасте. Примерно у половины женщин младше 20 лет, страдающих хронической тазовой болью или диспареунией, диагностируется это заболевание [9,10]. Обструктивные аномалии мюллеровых протоков шейки матки или влагалища составляют большинство случаев эндометриоза у девочек младше 17 лет [11,12]. У женщин в постменопаузе наблюдается около 5% случаев эндометриоза, предполагается, что экзогенная заместительная терапия эстрогенами играет определенную роль [13,14]. Мужчины, проходящие долгосрочную терапию эстрогенами, в редких случаях также могут быть подвержены этому заболеванию.

Этиология, патогенез

До сих пор этиология заболевания полностью не изучена. Из множества теорий, рассматривавшихся на протяжении многих лет, только две остаются актуальными.

Первая теория — теория метаплазии целомического эпителия предполагает, что эндометриоз может происходить из метаплазии брюшинного эндотелия, который, в свою очередь, происходит из целомического эпителия, как и половые органы. Причиной такой метаплазии может быть гиперэстрогенемия, при которой мезенхимальные элементы могут превращаться в эндометрий [15].

Вторая теория — это теория происхождения эндометриоза из эндометрия, которая поддерживается тремя гипотезами [16]:

1) Метастатическая теория (ретроградная менструальная имплантация, сосудистое и лимфатическое распространение, а также интраоперационная имплантация);

2) Метапластическая теория;

3) Индукционная теория (**рис. 3**).

Также в качестве гипотезы рассматривают индукцию недифференцированной мезенхимы неидентифицированными компонентами эндометрия.

Стадирование эндометриоза

Составить план лечения и оценить ответ на терапию врачам помогает стадирование заболевания. Согласно Американскому обществу репродуктивной медицины эндометриоз можно классифицировать на стадии I (минимальная), II (легкая), III (умеренная) или IV (тяжелая) в зависимости от количества, локализации и глубины имплантатов и наличия пленчатых или плотных спаек (см. **таблицу**).

Стадирование: стадия I (минимальная) – 1–5 баллов; стадия II (легкая) – 6–15 баллов; стадия III (умеренная) — 16–40 баллов; стадия IV (тяжелая) — 40 баллов. Если бахромчатый конец фаллопиевой трубы полностью запаян, присваивается 16 баллов.

Staging: stage I (minimal) — 1–5 points; stage II (mild) — 6–15 points; stage III (moderate) — 16–40 points; stage IV (severe) — 40 points. If the fimbriated end of the fallopian tube is completely sealed, 16 points are assigned.

Морфологические особенности эндометриоза

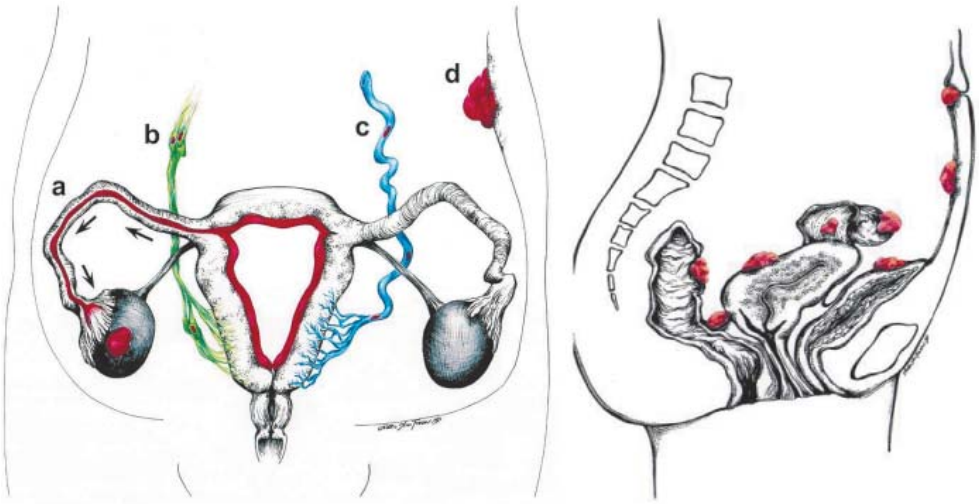
Эндометриоз обычно проявляется в виде поверхностных «порошкообразных ожогов» или «пороховых выстрелов» на яичниках, серозных поверхностях и брюшине — черных, темно-коричневых, синеватых узелков или небольших кист с накоплением старых кровоизлияний, окруженных фиброзом [17]. Распро-

Таблица. Стадии эндометриоза
Table. Stages of endometriosis

Стадия Stage	Заболевание Disease	Описание / Description
I	Минимальная Minimum	Несколько поверхностных имплантатов Multiple surface implants
II	Легкая Easy	Большее количество и немного более глубокие имплантаты More and slightly deeper implants
III	Умеренная Moderate	Множество глубоких имплантатов, небольшие эндометриомы на одном или обоих яичниках, а также некоторые пленчатые спайки Multiple deep implants, small endometriomas on one or both ovaries, and some membranous adhesions
IV	Тяжелая Heavy	Множество глубоких имплантатов, большие эндометриомы на одном или обоих яичниках, множество плотных спаек, иногда с прикреплением прямой кишки к задней поверхности тела матки Multiple deep implants, large endometriomas on one or both ovaries, multiple dense adhesions, sometimes with the rectum attached to the posterior surface of the uterine body

Рисунок 3. Схема предположительных механизмов патогенеза эндометриоза, включая ретроградную менструацию (*a*), эндолимфатическое распространение (*b*), гематогенное распространение (*c*) и метаплазию целомического эпителия (*d*)

Figure 3. Diagram of the suspected mechanisms of the pathogenesis of endometriosis, including retrograde menstruation (*a*), endolymphatic spread (*b*), hematogenous spread (*c*) and coelomic epithelium metaplasia (*d*)



странены также атипичные или «нежные» поражения, включая красные имплантаты (петехиальные, везикулярные, полипоидные, геморрагические, в виде красных языков пламени) и серозные или прозрачные пузырьки. Другие проявления включают белые бляшки или рубцевание и желтовато-коричневое изменение цвета брюшины [18]. Эндометриомы обычно содержат густую жидкость, похожую на смолу; такие кисты часто плотно прилегают к брюшине яичниковой ямки, а окружающий фиброз может вовлекать маточные трубы и толстую или тонкую кишку [17]. Глубоко инфильтрирующие эндометриоидные узелки проникают на 5 мм под брюшину и могут вовлекать крестцово-маточные связки, влагалище, мочевой пузырь или мочеточники. Глубина инфильтрации зависит от типа и тяжести симптомов [19, 20, 21].

Осложнения эндометриоза:

- кровотечения могут образовывать спаечные полосы (спайки), которые могут прикрепляться к органам малого таза;
- снижение фертильности, которое может не иметь очевидной причины или быть вызвано спайками, образующимися на яичниках или маточных трубах или рядом с ними;
- повышенный риск самопроизвольного прерывания беременности или преждевременных родов;
- кисты могут кровоточить или разрываться, вызывая сильную боль;
- эндометриоз кишечника может вызвать непроходимость кишечника;
- повышенный риск некоторых типов рака, особенно рака яичников.

Риск малигнизации

После кесарева сечения злокачественное перерождение эндометриоза в рубце встречается редко. Длительно рецидивирующий рубцовый эндометриоз может подвергаться злокачественным изменениям, о чем обязательно нужно помнить клиническим специалистам. Только 21,3% случаев злокачественной трансформации эндометриоза происходят в экстрагенитальных тазовых участках, 4% — в рубцах после лапаротомии [22]. Светлоклеточная карцинома, за которой следует эндометриоидная карцинома, является наиболее распространенным гистологическим подтипом [23]. Согласно литературным источникам уровень выживаемости составляет всего 57% после короткого наблюдения в течение 20 мес. Лечение заключается в радикальной хирургической резекции с последующим протезированием передней брюшной стенки [24]. По сравнению с ассоциированной с эндометриозом карциномой яичников прогноз осложнений в области рубца на брюшной стенке менее благоприятен [24].

Заключение

Эндометриоз остается загадочным заболеванием, требующим принятия решений на каждом этапе как врачом, так и пациентом.

Эндометриоз по-прежнему является одним из наиболее исследуемых заболеваний в гинекологии и входит в число приоритетных направлений исследований.

Литература / References

1. Batt RE. A history of endometriosis. London: Springer. 13–38. doi:10.1007/978-0-85729-585-9. ISBN 978-0-85729-585-9
2. Jiang Q.Y., Wu R.J. Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places: a review. Gynecological Endocrinology. 2012; 28 (7): 562–567. https://doi.org/10.3109/09513590.2011.650662
3. Endometriosis. [(accessed on 20 November 2023)]. Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis.
4. Городнова Е.А., Волкова А.Г. Клинические исследования в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Медицинский оппонент. 2019; 3 (7): 93–96. [Gorodnova E.A., Volkova A.G. Clinical Trials at the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Meditsinskiy opponent=Medical opponent.

2019; 3 (7): 93–96. (In Russ.)]. https://proffopponent.ru/meditsinskiepublikacii/3–2019/ 16.
5. Корниенко А.В., Трошин П.В., Силаев Б.В. Блокады нервов поперечного пространства живота в концепции ускоренного восстановления после операции кесарева сечения. Медицинский оппонент. 2024; 1 (25): 19–22. [Kornienko A.V., Troshin P.V., Silaev B.V. Blockade of the nerves of the transverse abdominal space in the concept of accelerated recovery after cesarean section. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 1 (25): 19–22. (In Russ.)]. https://proffopponent.ru/1–2024-mo/ 21.
6. Хохлова С.В. Выбор адъювантного лечения при раке эндометрия. Медицинский оппонент. 2019; 1 (5): 44–50. [Hohlova S.V. Adjuvant treatment selection for endometrial cancer. Meditsinskiy opponent=Medical opponent. 2019; 1 (5): 44–50. (In Russ.)]. https://proffopponent.ru/meditsinskiepublikacii/n-1–2019/
7. Machairiotis N., Stylianaki A. et al. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? Diagn Pathol, 2013; 8: 194.
8. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей, Москва: Медицина, 2006: 170 [Adamjan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. Guide for physicians, M.: Medicina, 2006: 170 (In Russ.)].
9. Naji Omidi F., Abolghasemi J., Chaichian S., Rimaz S., Najmi Z., Mehdizadehkashi A. Evaluation of the factors influencing endometriosis in reproductive age women. Med Sci J. 2016; 26 (3): 188–94.
10. Gao X., Yeh Y-C., Outley J., Simon J., Botteman M., Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. Curr Med Res Opin. 2006; 22 (9): 1787–97.
11. Yang Y., Wang Y., Yang J., Wang S., Lang J. Adolescent endometriosis in China: A retrospective analysis of 63 cases. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2012: 25, 295–299.
12. Uğur M., Turan C., Mungan T., Kuşçu E., Senöz S. et al. Endometriosis in association with müllerian anomalies. Gynecol. Obstet. Investig. 1995; 40, 261–264.
13. Streuli I., Gaitzsch H., Wenger J-M., Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. Climacteric. 2017; 20:2: 138–143.
14. Umit Inceboz. Endometriosis after menopause. Women's Health. 2015; 11: 5: 711–715.
15. Coelomic Metaplasia Theory of Endometriosis: Evidence from in vivo Studies and an in vitro Experimental Model Kohei Matsuura; Hideyuki Ohtake; Hidetaka Katabuchi; Hitoshi Okamura Gynecol Obstet Invest (1999) 47 (Suppl. 1): 18–22. https://doi.org/10.1159/000052855
16. Aznaurova Y.B., Zhumataev M.B., Roberts T.K. et al. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis. Reprod Biol Endocrinol 12, 50 (2014). https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-50
17. American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis: a guide for patients.
18. Maharajaa S.P., Asally R., Markham R., Manconi F. Endometriotic lesions. J Endometr Pelvic Pain Disord. 2019; 11 (2): 62–76. doi:10.1177/2284026519838748
19. Cornillie F.J. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance / F.J. Cornillie [et al.] // Fertil. steril. 1990: 53: 978–983.
20. Koninchx P.R. Is mild endometriosis a disease? Is mild endometriosis a condition occuring intermittenly in all women? / P.R. Koninchx // Hum. reprod. 1994; 9: 2202–2205
21. Martin D.C. Endoscopic Management of Gynecologic Disease / D.C. artin, G.D. Adamson // Lippincott-Raven Publishers, 1996: 189–198.
22. Olejek A., Bichalski W., Rembielak-Stawecka B., Ziółkowski A.. Adenocarcinoma w guzie endometrialnym w bliźnie po cieciu cesarskim leczony operacyjnie z zastosowaniem siatki polipropylenowej [Adenocarcinoma arising from endometriosis in scar from a cesarean section treated with the use of plastic mesh]. Ginekol Pol. 2004 Oct; 75 (10): 797–801. Polish. PMID: 15587912.
23. Stern R.C., Dash R., Bentley R.C., Snyder M.J., Haney A.F., Robboy S.J. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. Int J Gynecol Pathol. 2001; 20 (2): 133–9. https://doi.org/10.1097/00004347-200104000-00004.
24. Bats A.S., Zafrani Y., Pautier P., Duvillard P., Morice P. Malignant transformation of abdominal wall endometriosis to clear cell carcinoma: case report and review of the literature. Fertil Steril. 2008; 90 (4): 1197.e13–6.

Вклад авторов. Е.В. Казаку, Р.В. Претула, М.А. Варданян, В.Д. Чупрынин, Т.А. Смольнова, Н.А. Буралкина: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. E.V. Cazacu, R.V. Pretula, M.A. Vardanyan, V.D. Chuprynin, T.A. Smolnova N.A. Buralkina: obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Financing. This study was not supported by any external sources of funding.
Статья поступила: 28.09.2024.
Принята к публикации: 30.10.2024.
Accepted for publication: 28.09.2024.
Article received: 30.10.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Казаку Евгений Васильевич, ассистент кафедры патологической анатомии*. ORCID: 0000-0003-2893-6401.
Претула Руслан Валерьевич, доцент кафедры патологической анатомии*. ORCID: 0009-0002-4619-1431.
Варданян Мариам Ашотовна, аспирант кафедры общей хирургии**. ORCID: 0009-0002-4619-1431.
Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением**,
Смольнова Татьяна Юрьевна, д.м.н., старший научный сотрудник отделения оперативной гинекологии**, ORCID: 0000-0003-3543-651X.
Буралкина Наталья Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения оперативной гинекологии и общей хирургии**,
*Государственный университет медицины и фармакологии имени Николая Тестемицану. Адрес: Республика Молдова, г. Кишинев, бульвар Штефан чел Маре ши Сфынт, 165. Телефон: +373 222 0-51-33. E-mail: relatiipublice@usmf.md
**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Тел.: +7 (495) 845-48-94. E-mail: info@oparina4.ru

AUTHORS INF ORMATION
Cazacu Evgeny Vasilyevich, Assistant of the Department of Pathological Anatomy* relatiipublice@usmf.md; ORCID: 0000-0003-2893-6401.
Pretula Ruslan Valerevich, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy*. ORCID: 0009-0002-4619-1431.
Vardanyan Mariam Ashotovna, Postgraduate student of the Department of General Surgery** ORCID: 0009-0002-4619-1431.
Chuprynin Vladimir Dmitrievich, PhD, Head of the Surgical Department**.
Smolnova Tatyana Yuryevna, MD, Senior Researcher at the Department of Operative Gynecology, ORCID: 0000-0003-3543-651X.
Buralkina Natalia Alexandrovna, MD, Senior Researcher at the Surgical Department of Operative Gynecology and General Surgery**.
*Nikolay Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacology. Address: Republic of Moldova, Chisinau, Boulevard Stefan cel Mare shi Sfynt, 165. Phone: +373 222 0-51-33. E-mail: relatiipublice@usmf.md
**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 the Russian Federation. Address: 4 Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia Tel.: +7 (495) 845-48-94. E-mail: info@oparina4.ru

УДК 616.5-002

Комплексный подход к лечению рецидивирующего генитального герпеса

Д.Д. Мирзабекова, Н.В. Тютюнник, к.м.н., **О.И. Михайлова,** к.м.н., **Н.Е. Кан,** д.м.н., профессор, **В.Л. Тютюнник,** 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. Целью исследования явилась оценка эффективности комплексной терапии хронического рецидивирующего генитального герпеса. В исследование было включено 48 женщин с подтвержденным хроническим рецидивирующим генитальным герпесом, сформировано две группы. Основная группа включала 24 женщины, получавших комплексную терапию противовирусным и иммуномодулирующим препаратами с восстановлением вагинальной микрофлоры пробиотиком, группа сравнения была представлена 24 пациентками, получавшими только противовирусное лечение. Оценка эффективности лечения проводилась путем определения иммунного статуса до лечения и через 7 дней после окончания терапии. Оценивались продолжительность рецидивов и межрецидивный период. Получены данные, подтверждающие целесообразность применения комплексной терапии при рецидивирующем генитальном герпесе. Наиболее эффективной оказалась схема лечения, включающая противовирусное лечение, применение иммуномодулятора и восстановление вагинальной микрофлоры пробиотиком.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС, ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ, РЕЦИДИВ, КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ, ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, СУПЕРЛИМФ, АЦИДОФИЛЬНЫЕ ЛАКТОБАКТЕРИИ, ПРОБИОТИКИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Мирзабекова Д.Д., Тютюнник Н.В., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Комплексный подход к лечению рецидивирующего генитального герпеса. Медицинский оппонент. 2024; 4 (28): 18–25 [Mirzabekova D.D., Tyutyunnik N.V., Mikhailova O.I., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Comprehensive treatment of recurrent genital herpes. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 4 (28): 18–25 (In Russ.)].

UDC 616.5-002

Comprehensive Treatment of Recurrent Genital Herpes

D.D. Mirzabekova, N.V. Tyutyunnik, O.I. Mikhailova, N.E. Kan, V.L. Tyutyunnik

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

SUMMARY. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of complex therapy of chronic recurrent genital herpes. The study included 48 women with confirmed chronic recurrent genital herpes, and two groups were formed. The main group included 24 women who received complex therapy with antiviral and immunomodulatory drugs with restoration of the vaginal microflora with a probiotic, the comparison group was represented by 24 patients who received only antiviral treatment. The effectiveness of treatment was assessed by determining the immune status before treatment and 7 days after the end of therapy. The duration of relapses and the inter-relapse period were evaluated. Data have been obtained confirming the expediency of using complex therapy for chronic recurrent genital herpes. The most effective treatment regimen turned out to include antiviral treatment, the use of an immunomodulator and restoration of the vaginal microflora with a probiotic.

KEYWORDS: GENITAL HERPES, HERPETIC INFECTION, RELAPSE, COMPLEX THERAPY, IMMUNOMODULATORS, SUPERLYMPH, ACIDOPHILIC LACTOBACILLI, PROBIOTICS

Введение

Как известно, герпес-вирусные инфекции являются одними из наиболее известных, доставляющих немало медико-социальных проблем, значимость которых обусловлена затяжным, зачастую тяжелым течением, снижающим качество жизни [1, 2]. Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) герпетическая инфекция отнесена в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии, так как заболеваемость характеризуется ростом инфицирования населения из года в год [1–3].

Особая актуальность изучения герпес-вирусных инфекций обусловлена их высокой заболеваемостью на фоне широкой инфицированности населения одним или чаще несколькими вирусами данной группы. Повсеместное распространение представлено первыми шестью типами: вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов; вирус ветряной оспы и герпес-зостер, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, герпес-вирус 6-го типа [1–3]. По данным многочисленных публикаций, наибольшее распространение и широкую заболеваемость среди герпес-вирусных инфекций приобрел ВПГ 1-го и 2-го типов, серопозитивность в отношении которых достигает 85–90% [3, 4]. По оценкам, 3,7 млрд человек в возрасте до 50 лет (67%) во всем мире инфицированы вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), основной причиной орального герпеса. По данным ВОЗ, 491 млн человек в возрасте 15–49 лет (13%) заражены вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2), основной причиной генитального герпеса. Частое бессимптомное течение и проявление атипичных форм обусловливает трудности контроля за передачей вируса, например, только у 5% инфи-

цированных женщин имеются клинические проявления генитального герпеса, в остальных случаях он протекает субклинически или бессимптомно. Отличительной особенностью ВПГ является склонность к хроническому рецидивирующему течению инфекционного процесса, влияющему на психоэмоциональный статус пациентов, особенно при генитальной форме, его частота достигает 15% в среднем в популяции, и в случае лиц с иммунодефицитными состояниями — в 50–80% [1–5].

По данным различных авторов, значение ВПГ отмечается в поражении нервной системы и внутренних органов, в канцерогенезе, в развитии вторичного бесплодия. Особое значение в настоящее время приобретает генитальная форма ВПГ, являющаяся одной из основных причин осложненного течения беременности, внутриутробной и перинатальной инфекции [5, 6].

Возбудителем герпетических заболеваний является вирус простого герпеса (ВПГ) — облигатный внутриклеточный паразит, принадлежащий к подсемейству α-вирусов в семействе герпес-вирусов. Известно два серотипа данного вируса: первый тип (ВПГ-1) поражает преимущественно кожу и слизистую оболочку губ, носа, глаз; второй тип (ВПГ-2) является возбудителем генитального герпеса. Развитие последнего возможно также и при возникновении смешанной инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2. Данный вирус обладает пантропизмом, т.е. способностью присоединяться к клеткам кожи, слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы [1, 3–6].

При попадании в организм человека ВПГ сохраняется в нем на протяжении всей жизни, периодически вызывая рецидивы заболевания различной степени тяжести. Прослеживается определенная тенденция к фиксированности очагов высыпания, что объясняется поражением только нескольких ганглиев, которые иннервируют ограниченную зону кожи и слизистых [4, 5, 7]. Первичное заражение сопровождается репликацией (размножением) вируса в месте инвазии с последующим его перемещением либо по нервному стволу, либо гематогенным путем. Вовлечение в патологический процесс сенсорных ганглиев — один из важных этапов в патогенезе герпетической инфекции. Единственным резервуаром ВПГ являются зараженные им люди, которые распространяют его среди населения. Генитальный герпес относится к заболеваниям в 99,9% случаев, передаваемых половым путем. Это так называемый горизонтальный путь передачи инфекции от носителей вируса к здоровым людям. Аутоинокуляция может наблюдаться в тех случаях, когда больной сам переносит вирус из очага инфекции на незараженные части тела. Вертикальный путь передачи возможен в случае трансплацентарного инфицирования плода [7, 8].

Согласно данным литературы возможен переход вируса герпеса в латентное состояние в тканях центральной нервной системы, что подтверждается наличием вирусной ДНК в головном мозге [8]. При гематогенном пути распространения инфекции вирусемия является обязательным этапом как первичного, так и рецидивирующего генитального герпеса. Следует особо подчеркнуть, что выделение вируса у больных определяется как в стадии ремиссии, так и в период обострения инфекционного процесса. Вирус герпеса может находиться и в лимфатической системе, в свободном состоянии или связанным с лимфоцитами, при определенных условиях размножается в Т- и В-лимфоцитах [5, 6, 8, 9].

К характерным рецидивам или бессимптомному выделению вируса приводит размножение вирусных частиц в эпидермисе половых органов при превышении вирусных частиц определенного порога в сакральных ганглиях. Кроме того, важная роль в реактивации инфекции отводится состоянию местного иммунитета, при угнетении которого возникают условия для репродукции вируса [6, 8, 9].

По данным литературы, частота встречаемости генитального герпеса варьирует от 7 до 40% [4, 5, 7, 8]. Число лиц с вновь выявленным генитальным герпесом в Российской Федерации увеличивается ежегодно более чем на 10% [1, 2]. Выделяют две его формы — первичный эпизод инфекции и рецидивирующее течение. Первично инфицированными считаются пациентки, не сталкивавшиеся с ВПГ и не имеющие к нему антител. В 50–80% случаев заболевание начинается с продромальных симптомов в виде зуда, боли, парестезии, локального лимфаденита, невралгии в ягодичной, паховой, бедренной областях, дизурии, диспареунии, а также нарушения общего состояния пациенток. Далее проявляется повреждение эпителия в виде везикул на эритематозном фоне. Как правило, первичный эпизод заболевания характеризуется обширными высыпаниями, тяжелой общей симптоматикой и длительной экспрессией вируса [7–9].

У одной трети инфицированных генитальный герпес приобретает хронический рецидивирующий характер. Рецидивы наступают в результате первичного иммунодефицита или периодически возникающего вторичного иммунодефицита под влиянием провоцирующих факторов (ОРВИ; стресс; употребление спиртных напитков; на фоне иммуносупрессивной терапии или после оперативного вмешательства; аутоиммунные заболевания; ИППП и т.д.) [4, 7, 9]. У 50% больных рецидив возникает в течение 6 месяцев, при этом симптомы заболевания слабее и короче, чем при первичной инфекции. Достоверно чаще рецидивы встречаются при инфицировании ВПГ-2 и поражении половых органов, что, по-видимому, связано с особенностями местного иммунитета [8, 10]. Проявления рецидивирующего генитального герпеса могут быть различными — от бессимптомного выделения вируса или легких симптомов до очень болезненных сливных изъязвлений. Так как рецидивы возникают при наличии противовирусных антител в сыворотке крови, они протекают чаще с незначительно выраженным общим инфекционным синдромом [9, 10, 26].

Видовой иммунитет, естественная резистентность, представленная барьерными свойствами кожи, слизистыми оболочками, биологическими мембранами, а также система комплемента и интерферонов (ИФН), специфический иммунный ответ, возникающий после инфицирования, представляют собой многокомпонентную систему защиты, противостоящую развитию хронического рецидивирующего генитального герпеса. Приобретенный иммунитет связан с продукцией плазмоцитами специфических антител, с взаимодействием Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (NK), а также NKT-лимфоцитов с клетками, инфицированными вирусами [10–12]. Иммунный ответ характеризуется секрецией и продукцией провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8),

цитокинов- интерферонов (ИФН-α и ИФН-β) фактора некроза опухоли (ФНО-α). В местах повреждения на слизистых оболочках и коже происходит инфильтрация макрофагами CD8+ и CD4+, Т-лимфоцитами, секретирующими цитокины. В поддержании гомеостаза нервной системы и элиминации вируса играют роль цитокин ФНО-α и ИЛ-6, посредством репарации и защиты нейронов от повреждений. В патогенезе рецидивирующего течения важное значение отводится цитокинам [10–13].

Отмечается прямая корреляция между тяжестью течения заболевания и частотой рецидивов с глубиной нарушений системы ИФН и цитотоксичности NK лимфоцитов [11]. Пациенты с редкими рецидивами (до 2 раз в год) и умеренной частотой обострений (до 3–5 раз в год) имеют транзиторный характер нарушений иммунитета. При частых обострениях генитального герпеса (до 10 раз в год) происходят глубокие изменения иммунной системы, соответствующие вторичному иммунодефицитному состоянию [8, 11, 12].

Диагностика генитального герпеса основывается на клинических симптомах и лабораторных тестах. Наиболее распространенным в клинической практике является метод быстрой диагностики герпетической инфекции — обнаружение ДНК ВПГ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени из отделяемого цервикального канала или поражения на слизистой и коже. Чувствительность данного метода 95%, специфичность достигает 90–100% [6, 7, 9, 11, 12].

Лечение хронического рецидивирующего генитального герпеса должно быть своевременным, этиотропным и комплексным. При выявлении инфекции, независимо от уровня поражения, показано проведение как базисных видов терапии (комплекс противовирусного лечения), так и лечение сопутствующих герпесу заболеваний [13–15].

Основными задачами противогерпетической терапии являются:

- уменьшение клинических проявлений инфекции;
- предупреждение рецидивов;
- предупреждение передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

При назначении терапии пациентам с рецидивирующим генитальным герпесом учитываются тяжесть клинических симптомов, частота рецидивов, состояние иммунной системы, наличие риска передачи инфекции половому партнеру или новорожденному, а также экономические аспекты терапии. В настоящее время существует две основные схемы лечения генитального герпеса: эпизодическая и супрессивная терапия [13, 14, 16].

Показанием к проведению эпизодического лечения является наличие редких, клинически невыраженных обострений и наличие четко определяемого продромального синдрома, во время которого следует начинать прием препаратов. Супрессивная терапия назначается при тяжелом, часто рецидивирующем (более 6 раз в год), осложненном течении заболевания; при выраженной иммуносупрессии [15, 17, 18].

Наличие циркулирующих в сыворотке крови или других биологических жидкостях и секретах организма больного специфических противогерпетических антител не является показанием для назначения терапии [17, 18]. Лечение проводится виростатиками, представляющими собой ациклические нуклеозиды, механизм действия которых связан с блокированием репликации вируса герпеса путем нарушения синтеза вирусной ДНК [17, 19].

Лечение первичного клинического эпизода генитального герпеса проводится в течение 7–10 дней по одной из нижеописанных схем: ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки; ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки; валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки; фамцикловир 250 мг перорально 3 раза в сутки. Терапия рецидива генитального герпеса проводится по одной из нижеописанных схем: ацикловир 200 мг перорально 5 раз в сутки в течение 5 дней; ацикловир 400 мг перорально 3 раза в сутки в течение 5 дней; ацикловир 800 мг перорально 3 раза в сутки в течение 2 дней; валацикловир 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней; валацикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение дня; фамцикловир 125 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней; фамцикловир 1,0 г перорально 2 раза в сутки в течение дня. Супрессивная терапия: валацикловир 500 мг 1 раз в сутки перорально или; фамцикловир 250 мг 2 раза в сутки перорально; ацикловир 400 мг 2 раза в сутки перорально [1].

Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально. При достижении стойкого улучшения супрессивная терапия может быть прекращена. Эффективность терапии оценивается как минимум по двум рецидивам. В случае ухудшения течения заболевания в дальнейшем может быть принято решение о продолжении супрессивной терапии [1, 5, 13].

Учитывая изменения иммунного статуса при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе, на фоне блокады репликации вируса перспективным направлением лечения является стимуляция неспецифической резистентности организма, путем коррекции возникающих иммунологических расстройств при помощи иммуномодуляторов — лекарственных средств, восстанавливающих функции иммунной системы, что способствует более быстрому клиническому выздоровлению и улучшению прогноза. Важными требованиями для иммуномодулирующих препаратов являются доказанная эффективность, безопасность, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов [16, 17].

Иммуномодулирующие препараты применяются для коррекции вторичных иммунодефицитов, которые проявляются в виде рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации. Наибольшее распространение имеют иммуномодуляторы, воздействующие на клеточное звено иммунитета, к ним относится лекарственный препарат Суперлимф® — иммуномодулятор с прямым противовирусным действием [17, 18].

Мишенью действия данного препарата является моноцитарно-макрофагальное звено врожденного иммунитета. Суперлимф® стимулирует выработку эндогенных интерферонов, нормализует антителообразование, обладает противовоспалительным действием, снижая тяжесть, выраженность и длительность воспалительного процесса, что способствует быстрому выздоровлению и улучшению качества жизни [19–22].

Суперлимф® является иммуномодулятором, действие которого обусловлено его природным составом, включающим противомикробные пептиды и цитокины — универсальные стимуляторы иммунной системы. Также данный препарат обладает про-

тивовирусным, противомикробным и противогрибковым действием. Иммуномодулирующее действие Суперлимфа® обусловлено как угнетением провоспалительных факторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО и т.д.), так и активацией функциональной активности клеток фагоцитарного ряда, увеличением активности естественных киллеров. Препарат обладает антиоксидантным действием, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов. Эффективность данного препарата неоднократно была продемонстрирована в клинических исследованиях [20–23].

Суперлимф® — отечественный препарат, который был разработан учеными-иммунологами на кафедре иммунологии РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Действие Суперлимфа® максимально физиологично: под влиянием экзогенных, т.е., поступающих извне цитокинов изменяется собственный цитокиновый фон тканей, что стимулирует приток собственных защитных элементов крови в очаг поражения, в связи с чем воспалительная реакция приобретает локальный и менее выраженный характер.

Суперлимф® — это первый препарат регенеративной медицины, который лечит больного, а не болезнь, и восстанавливает собственные защитные силы организма, тем самым снижая вероятность рецидива инфекции. На сегодняшний день имеется большой опыт эффективного применения этого препарата в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в разных областях медицины [24, 25].

Также важным фактором в развитии хронического рецидивирующего генитального герпеса является дефицит лактобактерий. Лактобактерии играют важную роль в поддержании здоровой микрофлоры влагалища. Следовательно, дефицит данных микроорганизмов ведет к дисбалансу микрофлоры, что способствует репликации вируса в месте инвазии. Для восстановления нормальной микрофлоры и профилактики рецидивов после завершения терапии противовирусным средством актуально использование пробиотиков, например, Ацилакт Дуо, который содержит живые лактобактерии и витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс «Суперлимфлайф», способствующие восстановлению баланса микрофлоры влагалища и местного иммунитета слизистых для предотвращения повторного развития хронического рецидивирующего генитального герпеса [23].

Исходя из вышеизложенного, одновременно с этиотропным лечением целесообразно назначать иммуномодулирующую терапию и восстановление нормальной микрофлоры влагалища. При комплексном лечении быстрее проходят клинические проявления, укорачивается срок лечения, стабилизируется гуморальный иммунитет путем увеличения содержания лимфоцитов и NK-клеток, активирующих систему интерферона, у пациенток, страдающих хроническим рецидивирующим генитальным герпесом.

Цель исследования — оценить эффективность комплексной терапии хронического рецидивирующего генитального герпеса.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 48 женщин с подтвержденной генитальной герпетической инфекцией методом ПЦР, в 100% случаев был выявлен ВПГ 2-го типа. Критериями отбора являлись: наличие клинической картины генитального герпеса в периоде продромы или обострения, при этом не более 48 ч от момента появления высыпаний. Все женщины предъявляли жалобы на эрозивные, пузырьковые высыпания в области гениталий с зудом и жжением, имели хроническое течение генитального герпеса с частотой рецидивов более 10 раз в год. Средняя продолжительность заболевания от первого клинического проявления составляла 3,8±0,6 года.

Пациентки с подтвержденным ВПГ 2-го типа произвольной выборкой были поделены на две равные группы:

- группа 1 — основная, включала 24 женщины, получавших комплексную терапию противовирусным и иммуномодулирующим препаратами, с восстановлением вагинальной микрофлоры пробиотиком.
- группа 2 — сравнения, была представлена 24 пациентками, получавших противовирусное лечение.

Противовирусная терапия проводилась Валацикловиром 500 мг х 2 раза в день в течение 5 дней. Иммуномодулирующая — препаратом Суперлимф® 25 ЕД ректально по одному суппозиторию один раз в сутки в течение 20 дней. Восстановление нормальной микрофлоры влагалища проводилось средством Ацилакт Дуо по одному крему дозированному один раз в сутки на ночь вагинально, в течение 10 дней после окончания лечения Валацикловиром.

Обследование всех пациенток осуществляли до лечения и через 7 дней после его окончания. Объ-

Таблица 1. Показатели клинического течения хронического рецидивирующего генитального герпеса в течение одного года на фоне проведенного лечения

Table 1. Indicators of the clinical course of chronic recurrent genital herpes over one year against the background of the treatment

Показатель Indicator	Группа 1 Group 1 ($n = 24$)		Группа 2 Group 2 ($n = 24$)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	After treatment После лечения
Межрецидивный период (дни) interrelapse period (days)	35,2+5,8	78,2+4,5*	36,3+5,2	69,1+6,8*
Продолжительность рецидива (дни) Duration of relapse (days)	5,9+1,2*	3,9+1,4	6,1+2,1*	4,6+1,3
Выраженные продромальные явления (кол. – %) Pronounced prodromal phenomena (number – %)	31 – 70,2*	10 – 22,3	36 – 73,0*	17 – 34,5

* Достоверные различия между показателями до и после лечения (p<0,05).
* Significant differences between indicators before and after treatment (p<0.05).

ективное обследование включало в себя наружный осмотр места поражения. Оценивалось состояние кожных покровов и слизистых: наличие язвочек, корочек, гиперемии, пузырьков. Отмечались жалобы пациенток (зуд, жжение, общее состояние, температура, миалгия). Также все пациентки, принимавшие участие в исследовании, наблюдались в течение года после проведенного лечения. Оценивался межрецидивный период, продолжительность рецидивов, выраженность продромальных явлений хронического генитального герпеса.

Оценка эффективности лечения проводилась путем определения иммунного статуса до лечения и через 7 дней после окончания терапии (субпопуляции лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+ в периферической крови, содержание иммуноглобулинов A, M, G в сыворотке, ИФН-статус с определением уровня ИФН-α, ИФН-γ). Диагностику вирусов осуществляли методом ПЦР — выявление ДНК-инфекционного агента путем праймерспецифической амплификации ДНК в клинических образцах термостабильным полимеразным ферментом. Материалом для исследования служили соскобы эпителия вульвы, влагалища, цервикальная слизь. Состояние иммунной системы оценивали по концентрации иммуноглобулинов трех основных классов A, M, G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с измерением диаметра кольца преципитации.

Фенотипическую характеристику лимфоцитов в периферической крови изучали путем определения методом проточной цитофлуориметрии на приборе Bio Rad (США), с использованием моноклональных антител Becton Dickinson основных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, естественных киллеров, В-лимфоцитов с помощью моноклональных антител к дифференцировочным антигенам соответственно $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$.

Определение наличия в крови специфических антител классов IgG и IgM проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Интерфероновый статус исследовался по уровню продукции сывороточного, α- и γ-интерферонов титрованием в культуре фибробластов человека (ДФЧ М-19).

Все полученные результаты наблюдения и обследования заносились в специально разработанную тематическую карту. Статистическая обработка данных, построение графиков, анализ результатов выполнен на персональном компьютере при помощи программ Microsoft Office XP, расширенный выпуск (Premium Edition), русская версия.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке эффективности лечения в основной группе пациентки отмечали улучшение течения на 2–3-й день от начала лечения, купировалась фаза местного воспаления, исчезли везикулы и образовались корочки, в группах сравнения данный процесс занял 4–5 дней. Полная реэпителизация наступила к 6–7-му дню лечения. Свежие высыпания не наблюдались ни у одной из пациенток обеих групп. При этом возбудитель ВПГ-2 в мазках методом ПЦР не выявлялся у 23 (96,0%) женщин основной группы, у 21 (88,0%) — группы сравнения.

Как видно из данных, представленных в **табл. 1**, проведенная терапия способствовала достоверному увеличению межрецидивного периода, снижению продолжительности рецидивов у пациенток обеих групп. Наиболее продолжительный межрецидивный период после лечения отмечался в основной группе. Все женщины наблюдали снижение тяжести имевшихся симптомов заболевания и улучшение общего самочувствия в период обострения. Выраженность продромальных симптомов, проявлявшихся с различной степенью практически у всех больных и характеризующихся вульводинией, болями в паховой и поясничной областях, ухудшением общего самочувствия, ознобом, подъемом температуры тела до субфебрильных значений и т.д., достоверно снизилась после проведенного лечения с явным преимуществом в первой группе.

При обследовании пациенток обеих групп были выявлены признаки специфического иммунодефицита, сформированного персистированием вируса герпеса в организме. В иммунном статусе наиболее значимые изменения отмечены в показателях, играющих важную роль в противовирусной защите: содержании CD4+ лимфоцитов, NK-клеток, уровня выработки ИФН-α и γ.

Таблица 2. Иммунный статус обследуемых пациенток
Table 2. Immune status of the examined patients

Показатель (%) Index (%)	Группа 1 Group 1 ($n = 24$)		Группа 2 Group 2 ($n = 24$)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
СД3+ (зрелые Т-клетки) (mature T cells)	47,4+1,4	75,9+0,9*	47,1+1,4	59,6+0,9
СД4+ (Т-хелперы/индукторы) (T-helpers/inducers)	32,5+0,9	58,6+0,9*	33,2+1,1	50,6+0,8*
CD8+ (Т-супрессоры) (T-suppressors)	21,6+0,9	30,6+0,9*	20,7+1,2	26,6+0,8

* Достоверные различия между показателями до и после лечения (p<0,05).
* Significant differences between indicators before and after treatment (p<0.05).

Таблица 3. Интерфероновый статус у обследованных пациенток
Table 3. Interferon status in examined patients

Показатель (Ед/мл) Indicator (U/ml)	Группа 1 Group 1 ($n = 24$)		Группа 2 Group 2 ($n = 24$)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Сывороточный интерферон Serum interferon	19,4+1,5*	4,5+0,5	18,8+0,8*	7,4+1,3
α-интерферон α-interferon	29,8+2,8	78,4+5,5*	31,9+3,4	65,4+4,5*
γ-интерферон γ-interferon	7,0+1,3	32,4+3,5*	6,9+1,7*	28,3+1,5*

* Достоверные различия между показателями до и после лечения (p<0,05).
* Significant differences between indicators before and after treatment (p<0.05).

Исходно у женщин было снижено содержание CD4+ лимфоцитов и NK-клеток, отражающее способность вируса простого герпеса угнетать ответ Т-лимфоцитов и NK-клеток, воздействуя на систему главного комплекса гистосовместимости. Кроме того, отмечалось снижение уровней выработки ИФН-α и -γ.

При анализе влияния проводимой терапии в основной группе отмечалось достоверное увеличение количества CD4+ лимфоцитов и NK-клеток до нормальных величин.

Как видно из **табл. 2,** уровни СД3+, СД4+, СД8+ значительно увеличились на фоне комплексной терапии в основной группе, включающей применение препарата Суперлимф® и Ацилакт Дуо, менее выраженные изменения отмечались во второй группе сравнения. Наиболее доступным показателем интерферонового статуса является количественное определение интерферона в сыворотке крови (сывороточный или циркулирующий). Уровень продукции сывороточного, α- и γ-интерферонов представлен в **табл. 3.**

Проведенное лечение в обеих группах способствовало нормализации показателей интерферонного статуса наблюдаемых пациенток. Однако наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась в первой группе. Повышение выработки ИФН-α способствует подавлению репликации вируса, увеличивая экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса, вследствие чего повышается чувствительность вирус-инфицированных клеток к цитотоксическому действию Т-лимфоцитов. Кроме того, под действием ИФН-α активируются NK-клетки, в результате чего усиливается синтез ИФН-γ, являющегося важнейшим фактором в дифференцировке Т-хелперов и развитии противовирусной защиты.

Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови у обследуемых пациенток представлена в **табл. 4**.

Как видно из данных, представленных в **табл. 4**, по содержанию основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови после проведения терапии наибольшее уменьшение уровня всех классов иммуноглобулинов отмечалось в группе 1, что проявлялось нормализацией иммунного статуса пациенток.

В результате исследования были получены данные, подтверждающие целесообразность применения комплексной терапии в лечении хронического рецидивирующего генитального герпеса. Суммируя данные, нужно отметить, что наиболее эффективной оказалась схема терапии, включающая противовирусное лечение, применение препарата Суперлимф® и восстановление нормальной микрофлоры влагалища средством Ацилакт Дуо. В основной группе у пациенток с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом отмечалось наиболее значительное, чем в остальных группах, восстановление содержания и функциональной активности клеток, участвующих в подавлении репликации вируса, что отражается в увеличении длительности периода ремиссии. По данным общеклинических и лабора-

Таблица 4. Концентрация иммуноглобулинов A, M и G (мг%) в сыворотке крови
Table 4. Concentration of immunoglobulins A, M and G (mg%) in blood serum

Классы иммуноглобулинов Classes of immunoglobulins	Группа 1 Group 1 ($n = 24$)		Группа 2 Group 2 ($n = 24$)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
IgA	198,2+14,4*	139,2+12,4	199,8+13,4	154,2+13,5
IgM	192,7+19,4*	120,2+14,4	193,1+18,9	148,2+15,2
IgG	1099,2+147,1	1010,2+142,4	1154,7+135,1	1090,2+134,4

* Достоверные различия между показателями до и после лечения (p<0,05).
* Significant differences between indicators before and after treatment (p<0.05).

торных методов исследования, побочных эффектов и осложнений при проведении комплексной терапии не выявлено.

Заключение

Базисом терапии рецидивирующего хронического генитального герпеса являются противовирусные препараты, способствующие элиминации возбудителя заболевания, однако, учитывая вышеизложенное, лечение рекомендуется проводить в комплексе с иммуномодулирующим препаратом Суперлимф® с последующим восстановлением микрофлоры влагалища пробиотиком Ацилакт Дуо. Таким образом, совместное применение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов в сочетании с восстановлением микрофлоры влагалища пробиотиком при лечении пациенток с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом способствует более раннему выздоровлению, сокращает частоту и длительность рецидивов благодаря быстрой и эффективной элиминации вирусных частиц и уменьшению избыточной воспалительной реакции, улучшает работу иммунной системы и повышает эффективность базовой терапии ациклическими нуклеозидами.

Литература / References

1. Management of Genital Herpes in Pregnancy: ACOG Practice Bulletinacog Practice Bulletin, Number 220. 2020 May; 135 (5): e193-e202. doi: 10.1097/AOG.0000000000003840.
2. Простой герпес (ПГ) у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. — 2016. 55 с. [Herpes simplex (HS) in adults. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. — 2016: 55 (In Russ.)].
3. Национальное руководство. «Гинекология» / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2017: 1007 [National leadership. «Gynecology» / ed. GM Saveleva, GT Sukhikh, VN Serova, VE Radzinsky, IB Manukhin. — 2nd ed., Rev. and add. — M.: «GEOTAR-Media», 2017: 1007 (In Russ.)].
4. Гинекология. Фармакотерапия без ошибок. — Руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Н. Прилепской, И.И. Баранова. — М.: «Е-ното», 2020: 544 (серия «Фармакотерапия без ошибок»). [Gynecology. Pharmacotherapy without mistakes. — A guide for doctors / ed. GT Sukhikh, VN Serov, VN Prilepskaya, II Baranov. — M.: «E-noto», 2020: 544 (series «Pharmacotherapy without errors») (In Russ.)].
5. Дворянкова Е.В., Сакания Л.Р., Бабаев О.Р., Шахзадов В.В., Корсунская И.М. Особенности генитального герпеса у женщин. Гинекология. 2018; 20 (4): 55–59. [Dvoryankova EV, Sakania LR, Babaev OR, Shakhzadov VV, Korsunskaya IM. Features of genital herpes in women. Gynecology. 2018; 20 (4): 55–59 (In Russ.)].
6. Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Nurs Clin North Am. 2020 Sep; 55 (3): 337–345. doi: 10.1016/j.cnur.2020.05.004.
7. Whitley R., Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. F1000Res. 2018 Oct 31; 7: F1000 Faculty Rev-1726. doi: 10.12688/f1000research.16157.1.
8. Bhatta A.K., Keyal U., Liu Y., Gellen E. Vertical transmission of herpes simplex virus: an update. J Dtsch Dermatol Ges. 2018 Jun; 16 (6): 685–692. doi: 10.1111/ddg.13529.
9. Agyemang E.., Magaret A.S., Selke S., Johnston C., Corey L., Wald A. Herpes Simplex Virus Shedding Rate: Surrogate Outcome for Genital Herpes Recurrence Frequency and Lesion Rates, and Phase 2 Clinical Trials End Point for Evaluating Efficacy of Antivirals. J Infect Dis. 2018 Oct 20; 218 (11): 1691–1699. doi: 10.1093/infdis/jiy372.
10. Sun B., Wang Q., Pan D. Mechanisms of herpes simplex virus latency and reactivation. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2019 May 25; 48(1): 89–101. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2019.02.14.
11. Zhang J., Liu H., Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. J Zhejiang Univ Sci B. 2017 Apr.; 18 (4): 277–288. doi: 10.1631/jzus.B1600460.
12. Bernstein D.I., Bellamy A.R., Hook E.W. 3rd, Levin M.J. et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. Clin Infect Dis. 2013 Feb; 56 (3): 344–51. doi: 10.1093/cid/cis891.
13. Рахматулина М.Р. Герпесвирусная инфекция: современные подходы к диагностике и терапии. Акушерство и гинекология. 2019; 11: 216–220. [Rakhmatulina MR. Herpesvirus infection: modern approaches to diagnosis and therapy. Obstetrics and gynecology. 2019; 11: 216–220 (in Russ.)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.216–220.
14. Hassan S.T.S, Šudomová M., Masarčíková R. Herpes simplex virus infection: an overview of the problem, pharmacologic therapy and dietary measures. Ceska Slov Farm. 2017 Summer; 66 (3): 95–102.
15. Сергеева Н.С. Особенности терапии рецидивирующего генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дисс… канд. мед наук. М.: 2018: 28 [Sergeeva N.S. Features of the treatment of recurrent genital herpes in women of reproductive age: Abstract of the thesis … cand. medical sciences. M.: 2018: 28 (In Russ.)].
16. De Clercq E. Selective anti-herpesvirus agents. Antivir Chem Chemother. 2013 Jan 23; 23 (3): 93–101. doi: 10.3851/IMP2533.
17. Isakov V.A., Isakov D.V. Immunomodulators in the Tratment and Prevention of Herpes Virus Infections. Klin Med (Mosk). 2015; 93 (4): 16–24.
18. Field H.J., Vere Hodge R.A. Recent developments in anti-herpesvirus drugs. Br Med Bull. 2013; 106: 213–49. doi: 10.1093/bmb/ldt011.
19. Le Cleach L., Trinquart L., Do G., Maruani A., Lebrun-Vignes B., Ravaud P., Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 3; (8): CD009036. doi: 10.1002/14651858.

20. Parra-Sánchez M. Genital ulcers caused by herpes simplex virus. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019 Apr; 37 (4): 260–264. doi: 10.1016/j.eimc.2018.10.020.

21. Боровкова Е.И., Залесская С.А., Степанянц И.В. Сравнительная эффективность влагалищного и ректального применения цитокинотерапии у беременных с дисплазией шейки матки. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2019; 2 (3):173–176. [Borovkova E.I., Zalesskaya S.A., Stepanyants I.V. Comparative efficacy of vaginal and rectal cytokine therapy in pregnant women with cervical dysplasia. Russian medical journal. Mother and child. 2019; 2 (3): 173–176. (In Russ.)].

22. Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Комплексная терапия бактериального вагиноза при беременности. Акушерство и гинекология. 2023. 7: 126–132. [Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D. Complex therapy of bacterial vaginosis during pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2023. 7: 126–132. (In Russ.)].

23. Shenoy A., Gottlieb A. Probiotics for oral and vulvovaginal candidiasis: A review. Dermatol Ther. 2019 Jul; 32 (4): e12970. doi: 10.1111/dth.12970.

24. 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., Mgerian A.N. Therapeutic aspects of pelvic inflammatory disease. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2018; 7: 40–44 (In Russ.)].

25. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тютюнник Н.В., Солдатова Е.Е. Современные аспекты комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса. Медицинский совет. 2021; 3: 144–151. [Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Tyutyunnik N.V., Soldatova E.E. Modern aspects of complex therapy for recurrent genital herpes. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021; 3: 144–151 (In Russ.)].

26. Назарова Н.М., Аттоева Д.И., Прилепская В.Н. и соавт. Новая коронавирусная инфекция (COVID19) как фактор риска реактивации генитального герпеса у женщин репродуктивного возраста. Медицинский оппонент. 2021; 2 (14): 22–28. [Nazarova N.M., Attoeva D.I., Prilepskaya V.N. et al. Coronavirus infection (COVID-19) as a risk factor for reactivation of genital herpes in women of reproductive age. Meditsinskiy opponent=Medical opponent. 2021; 2 (14): 22–28. (In Russ.)].

Вклад авторов. Д.Д. Мирзабекова, Н.В. Тютюнник, О.И. Михайлова, Н.Е Кан, В.Л. Тютюнник: концепция и разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, сбор публикаций, обработка и анализ материала по теме, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Authors' contributions. D.D. Mirzabekova, N.V. Tyutyunnik, O.I. Mikhailova, N.E. Kan, V.L. Tyutyunnik: conception and development of study design, obtaining data for analysis, review of publications, processing and analysis of material on the topic, writing the text of the manuscript, editing the article.
Conflict of interest. The authors declare no possible conflicts of interest.
Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.
Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.
Financing. The research was conducted without sponsorship support.
Статья поступила: 02.11.2024.
Принята к публикации: 30. 11. 2024.
Accepted for publication: 02.11.2024.
Article received: 30.11.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Мирзабекова Джамиля Джарулаевна, аспирант; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-2391-3334. 117997, г. Москва ул. Академика Опарина, д. 4. Тел.: 8(495) 531-44-44, E-mail: med@oparina4.ru
Тютюнник Наталия Викторовна, к.м.н., советник отдела Департамента медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Министерства здравоохранения Российской Федерации, ORCID: 0009-0000-4907-8325. 127994, г. Москва, Рахмановский пер., д. 3. Тел.: 8(495) 627-24-00. E-mail: info@minzdrav.gov.ru
Михайлова Ольга Игоревна, к.м.н., научный сотрудник 2-го акушерского физиологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ORCID: 0000-0001-7569-8704. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Тел.: 8 (495) 531-44-44, E-mail: med@oparina4.ru
Кан Наталья Енкыновна, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Researcher ID: B-2370–2015, SPIN-код: 5378–8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 5-700-883-56-00, ORCID ID: 0000-0001-5087-5946. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Тел.: 8(495) 531-44-44, E-mail: med@oparina4.ru
Тютюнник Виктор Леонидович, профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник центра научных и клинических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Researcher ID: B-2364–2015, SPIN-код: 1963–1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 5-619-062-15-00, ORCID ID: 0000-0002-5830-5099. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Тел.: 8(495) 531-44-44, E-mail: med@oparina4.ru

AUTHORS' INFORMATION:
Mirzabekova Dzhamilia Dzharulaevna, graduate student; Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Health of the Russia, ORCID: 0000-0002-2391-3334. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: 8(495) 531-44-44, E-mail: med@oparina4.ru
Tyutyunnik Nataliya Viktorovna, PhD; Advisor to the Department of Medical Care for Children, Obstetrics and Public Health Services of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0009-0000-4907-8325. 127994, Moscow, Rakhmanovsky lane, 3. Tel.: 8(495) 627-24-00. E-mail: info@minzdrav.gov.ru
Mikhailova Olga Igorevna, PhD; Researcher, 1 Maternity Department Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Health of the Russia, ORCID: 0000-0001-7569-8704. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: 8 (495) 531-44-44, E-mail: med@oparina4.ru
Kan Natalia Enkinovna, professor, MD, PhD; Deputy Director of Science; Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Health of the Russia, Researcher ID: B-2370–2015, SPIN-код: 5378–8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 5-700-883-56-00, ORCID ID: 0000-0001-5087-5946. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: 8(495) 531-44-44, E-mail: med@oparina4.ru
Tyutyunnik Victor Leonidovich, professor, MD, PhD; Leading Researcher of Center of Scientific and Clinical Researches, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Health of the Russia. Researcher ID: B-2364–2015, SPIN-код: 1963–1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 5-619-062-15-00, ORCID ID: 0000-0002-5830-5099. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: 8(495) 531-44-44, E-mail: med@oparina4.ru

УДК: 618.12-002.2:615.37

К вопросу о применении иммунотерапии при лечении пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза

С.П. Синчихин[1, 2], д.м.н., профессор, **Р.В. Павлов**[1, 3], д.м.н., доцент, **И.В. Телегина**[1], к.м.н.

[1] ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, Россия
[2] ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Россия
[3] ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова», г. Астрахань, Россия

РЕЗЮМЕ. На сегодняшний день сохраняет свою актуальность необходимость дальнейшего изучения локальных особенностей иммунного ответа, влияющих на течение и исход заболевания, и патогенетической обоснованности проведения иммунотерапии у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ). В статье обосновано применение иммунотерапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза на основании проведенного микробиологического и иммунологического исследований ткани маточных труб пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Полученные результаты позволяют утверждать, что при хронических ВЗОМТ на местном уровне снижается активность специфического клеточного иммунного ответа за счет его переключения с Th1 типа на Th2 тип. Для предупреждения прогрессирования инфекционно-воспалительного процесса и развития осложнений, патогенетически обоснованным является назначение пациенткам с ВЗОМТ препарата, содержащего аминодигидрофталазиндион натрия, оказывающего иммуннокорригирующее, противовоспалительное, антиоксидантное и регенеративное действия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА, САЛЬПИНГИТ, ГИДРОСАЛЬПИНКС, АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОН НАТРИЯ, ЛЕЧЕНИЕ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Синчихин С.П. , Павлов Р.В., Телегина И.В. К вопросу о применении иммунотерапии при лечении пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Медицинский оппонент. 2024; 4 (28): 26–31 [Sinchikhin S.P., Pavlov R.V., Telegina I.V. Role of immunotherapy in the treatment of pelvic inflammatory disease. Meditsinskiy opponent = Medical opponent. 2024; 4 (28): 26–31 (In Russ.)].

UDC: 618.12–002.2:615.37

Role of Immunotherapy in the Treatment of Pelvic Inflammatory Disease

S.P. Sinchikhin[1, 2], **R.V. Pavlov**[1, 3], **I.V. Telegina**[1]

[1] Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia
[2] Saratov State Medical University named after named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia
[3] Municipal Clinical Hospital #3 named after S.M. Kirov, Astrakhan, Russia

SUMMARY. Currently there is the need for further study of local immune response affecting the course and outcome of the disease, as well as pathogenetic validity of immunotherapy in patients with pelvic inflammatory disease (PID). The objective of the study is to justify the use of immunotherapy in inflammatory diseases of the pelvic organs based on microbiological and immunological studies of the fallopian tube tissue of patients with chronic PID. The obtained results indicate that chronic PID is characterized by the decrease in the activity of a specific local cellular immune response due to its switching from the Th1 type to the Th2 type. To prevent the progression of the infectious and inflammatory process and the development of complications, the prescription of a medication containing aminodihydrophthalasindione sodium to the patients with PID is pathogenetically justified due to immunocorrective, anti-inflammatory, antioxidant and regenerative effect of the medication.

KEYWORDS: PELVIC INFLAMMATORY DISEASE, SALPINGITIS, HYDROSALPINX, AMINODIHYDROPHTHALAZINEDIONE SODIUM, TREATMENT

Введение

Одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний занимают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), неблагоприятно влияющие на состояние репродуктивного здоровья и детородную функцию женщин [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется 448 млн новых случаев ВЗОМТ, что составляет примерно 60% от общего числа заболеваний органов половой системы у женщин [2]. При этом на долю хронических процессов приходится большая часть ВЗОМТ [1].

Увеличение в последние годы числа бессимптомных и малосимптомных форм ВЗОМТ определяет несвоевременное обращение пациенток за медицинской помощью и способствует формированию социально значимых морфофункциональных нарушений со стороны органов репродуктивной системы в виде бесплодия, невынашивания беременности, нарушения менструального цикла и др. [3, 4].

В ряде исследований была показана роль хронических ВЗОМТ в развитии пограничных и злокачественных новообразований органов репродуктивной системы вследствие особенностей иммунного ответа [1].

Важную роль в развитии ВЗОМТ играют доминирующие микробные ассоциации, в том числе и представителей условно-патогенной флоры. При этом некоторые исследователи отмечают несовпадение в 70% случаев

микробного пейзажа (микробиома) в верхних и нижних отделах органов половой системы у женщин [2, 3].

Длительно текущий воспалительный процесс способствует формированию необратимых морфологических изменений с появлением антибиотикоустойчивого микробного сообщества [5].

Цель исследования — обосновать применение иммунотерапии при воспалительных заболеваниях органов малого таза на основании проведенного микробиологического и иммунологического исследований ткани маточных труб пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 105 пациенток, которые были разделены на две группы. Первую группу сформировали 70 пациенток с ВЗОМТ и трубно-перитонеальной формой бесплодия, имеющих гидросальпинкс, и которым выполнялась лапароскопическая тубэктомия перед предстоящим экстракорпоральным оплодотворением. В период госпитализации у пациенток этой группы не наблюдалось обострения инфекционно-воспалительного заболевания. Они не получали в предоперационном периоде антибактериальную терапию, которая могла бы повлиять на результаты микробиологического исследования.

Вторую группу составили 35 пациенток, у которых не было хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза и которым выполнялась хирургическая стерилизация путем проведения лапароскопической операции на маточных трубах.

У пациенток первой группы микробиоценоз цервикального канала и маточных труб оценивался путем проведения культурального бактериологического исследования (НПО «Питательные среды», Россия) и анализа полимеразно-цепной реакции (ПЦР) («Лаборатория КДЛ», Россия) на возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*).

У пациенток обеих групп проводилось иммунологическое исследование, которое включало количественное определение уровня некоторых цитокинов и факторов роста в гомогенате маточной трубы методом твердофазового иммуноферментного анализа (наборы «Вектор Бест» и «Протеиновый контур», Россия).

Статистическую обработку клинического материала осуществляли с помощью программного обеспечения StatSoft (Россия). Для всех показателей определялось среднее значение и стандартная ошибка среднего. Достоверность различий определяли в соответствии с общепринятым в медицине значением $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Из клинических данных пациенток из сравниваемых групп следует, что среди наблюдаемых первой группы чаще встречались пациентки с не вполне благоприятным сексуальным поведением, выражающемся в раннем начале половой жизни, имеющих в анамнезе перенесенные ИППП и отношения с тремя и более половыми партнерами. У половины пациенток из этой группы длительность ВЗОМТ была более 5 лет. Вместе с тем среди пациенток второй группы достаточно часто встречались те, кто имел в анамнезе артифициальные аборты и влагалищные роды (**табл. 1**).

Согласно полученным данным, из цервикального канала пациенток первой группы с ВЗОМТ с одинаковой частотой высевались представители анаэробной и аэробной микрофлоры (**табл. 2**). Наиболее часто обнаруживались *Escherichia coli* (47,1 ± 5,0%) и *Bacteroides fragilis* (41,4 ± 4,9%), а среди патогенной флоры — *Trichomonas vaginalis* (12,9 ± 3,4%) и *Chlamydia trachomatis* (11,4 ± 3,2%). Следует отметить, что в 68,0 ± 4,7% случаев в материале из цер-

Таблица 1. Клиническая характеристика наблюдаемых пациенток

Table 1. Clinical characteristics of the observed patients

Параметр Parameter	Первая группа Group 1 ($n = 70$)	Вторая группа Group 2 ($n = 35$)
Возраст, лет (M ± m) Age, years (M ± m)	27,6 ± 3,4	36,1 ± 0,8
Сексуальный анамнез, абс. (%) Sexual history, abs. (%): – сексуальный дебют до 16 лет / sexual debut before 16 – 1 сексуальный партнер / 1 sexual partner – ранее было 2-3 половых партнера / previously had 2-3 sexual partners – ранее было больше 3 половых партнеров / previously had more than 3 sexual partners	 51 (72,6) * 4 (5,7) * 20 (28,6) 46 (65,7) *	 4 (11,4) 21 (60) 9 (25,7) 3 (8,6)
Репродуктивный анамнез, абс. (%) Reproductive history, abs. (%): – роды вагинальные/абдоминальные / vaginal/abdominal delivery – беременности ранее не было / there was no pregnancy before – артифициальный аборт / artificial abortion	 15 (21,4)* / 8 (11,4)* 43 (61,4) 12 (17,1) *	 22 (62,9) / 13 (37,1) – 29 (82,6)
Ранее обнаруживался возбудитель инфекции, передаваемых половым путем, абс. (%) / Detection of sexually transmitted infections in the past, abs. (%)	53 (75,7) *	2 (5,7)
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), абс. (%) / Chronic pelvic inflammatory disease (PID), abs. (%)	70 (100)	–
Длительность заболевания (ВЗОМТ) более 5 лет abs. (%) / Duration of disease (IDPO), abs. (%) (M ± m)	54 (77,1)	–

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

* Статистическая достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении указанного параметра с пациентками из второй группы / Statistical significance of the differences ($p < 0.05$) when comparing this parameter with patients from Group 2.

Таблица 2. Микробный спектр в цервикальном канале и маточных трубах у пациенток 1-й группы (с ВЗОМТ) (*n* / % (*M* ± *m*))

Table 2. Microbial spectrum in the cervical canal and fallopian tubes in patients from group 1 (PID) (*n* / % (*M* ± *m*))

Микроорганизм Microorganism	Частота выявления в эндоцервиксе / Frequency of detection in the endocervix (*n* =70)	Частота выявления в эндосальпинксе Frequency of detection in endosalpinx (*n* = 70)
Pseudomonas aerugenosa	2 / 2,9 ± 1,7	–
Staphylococcus aureus	7 / 10,0 ± 3,0	8 / 11,4 ± 2,7
Streptococcus pyogenes	12 / 17,1 ± 3,2	7 / 10,0 ± 2,6
Streptococcus agalactia	3 / 4,3 ± 1,7	3 / 4,3 ± 1,7
Streptococcus acidophilus	10 / 14,3 ± 3,6	8 /11,4 ± 3,2
Streptococcus haemolyticus	3 / 4,3 ± 2,0	3 / 4,3 ± 1,7
Escherichia coli	33/ 47,1 ± 5,0	27 / 38,6 ± 4,9
Candida albicans	17 / 24,0 ± 4,3 *	5 / 7,0 ± 2,6 *
Enterococcus	16 / 22,8 ± 4,2	13 / 18,6 ± 3,8
Corynebacterium	17 / 24,3 ± 4,3	14 / 20,0 ± 4,0
Klebsiella	2 / 2,9 ± 1,4	1 / 1,4 ± 1,0
Lactobacterii	48 / 68,6 ± 4,7 *	8 /11,4 ± 3,2 *
Bacteroides fragilis	29 / 41,4 ± 4,9 *	30 / 61,4 ± 4,9 *
Peptostreptococcus	15 / 21,4 ± 4,1	21 / 30,0 ± 4,6
Fusobacterium	11 / 15,7 ± 3,6	13 / 18,5 ± 3,8
Chlamydia trachomatis	8 / 11,4 ± 3,2 *	27 / 38,6 ± 4,9 *
Mycoplasma genitalium	2 / 2,85 ± 1,4	7 / 10,0 ± 2,6
Neisseria gonorrhoeae	1 / 1,4 ± 1,0	6 / 8,6 ± 2,4
Trichomonas vaginalis	9 / 12,9 ± 3,4 *	2 / 2,85 ± 1,4 *
Микробные ассоциации	48 / 68,6 ± 4,7	53 / 75,7 ± 4,3

Источник / Source: разработано автором / developed by the author.
* Достоверность ($p < 0,05$) различий в выявлении микроорганизма в эндоцервиксе и эндосальпинксе.
Reliability ($p < 0.05$) of differences in detection of microorganisms in the endocervix and endosalpinx.

викального канала диагностировали микробные сообщества.

При культуральном исследовании отделяемого из маточных труб реже определялась аэробная, чаще анаэробная флора. При бактериологическом исследовании содержимого маточных труб наиболее часто высевались *Bacteroides fragilis* (61,4 ± 4,9%), *Escherichia coli* (38,6 ± 4,9%), *Chlamydia trachomatis* (38,6 ± 4,9%) и *Corynebacterium* (20,0 ± 4,0%).

Несмотря на выявление у некоторых пациенток первой группы при микроскопическом исследовании патогенной флоры, клинических проявлений ВЗОМТ не наблюдалось. При этом отмечали, что в маточных трубах у пациенток с ВЗОМТ достоверно чаще, чем в цервикальном канале, встречались *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*, в 2 и 3 раза соответственно. Частота выявления ассоциаций микроорганизмов в маточных трубах была несколько выше, чем в цервикальном канале (75,7 ± 4,3%).

Полученные авторами результаты согласуются с данными публикаций, в которых указывается, что микробный состав разных отделов половых органов не всегда совпадает [1, 2]. При этом патогенные микроорганизмы (*Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*), обладающие тропностью к эпителию маточных труб, не всегда могут быть диагностированы при взятии для лабораторного исследования материла из цервикального канала [3]. Следует отметить, что ряд авторов указывают, что проведение монотерапии антибиотиками при микоплазменной инфекции уступает по эффективности комплексной терапии с добавлением иммунностимулирующих препаратов [4].

При изучении уровня некоторых цитокинов и факторов роста у пациенток ВЗОМТ, по сравнению со здоровыми женщинами, установлено, что в воспалительно-измененных маточных трубах уровень интерлейкина 6 (ИЛ-6) был достоверно выше в 1,8 раза, интерлейкина 8 (ИЛ-8) — в 1,4 раза, интерлейкина 10 (ИЛ-10) — в 5,6 раза, фактора некроза опухолей альфа (ФНО альфа) — в 3 раза, интерферона гамма (ИФН гамма) — в 1,5 раза, FGF — в 20,7 раза, VEGF — в 1,9 раза, а значения интерлейкина 2 (ИЛ-2) и интерлейкина 4 (ИЛ-4) были ниже в 2,9 раза и 3,6 раза соответственно ($p<0,05$) (**табл. 3**).

Данные иммунологического исследования маточных труб пациенток с сальпингитом позволяют утверждать, что в процессе хронизации ВЗОМТ местно формируется иммунологическая дисфункция, которая выражается увеличением активности неспецифического иммунного ответа, на что указывает повышение концентрации ИЛ-1, ФНО альфа, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН-гамма в ткани маточных труб. Одновременно с этим процессом снижается активность специфического клеточного иммунного ответа за счет его переключения с Th1 типа (Т-хелперы первого типа) на Th2 типа (Т-хелперы второго типа), на что указывает снижение уровня IL-2 и увеличение уровня IL-10. Помимо указанных иммунологических нарушений, у боль-

ных с хроническими ВЗОМТ создаются условия для повышенного коллагенообразования в маточных трубах, на что указывает увеличение уровня FGF. К нашим данным близки значения и в работах других исследователей [5].

Оценивая в целом результаты проведенного авторами исследования, следует отметить, что дисфункциональные изменения в состоянии иммунной реакции организма пациентки, наличие хронической эндогенной интоксикации и активность провоспалительных цитокинов являются предрасполагающими факторами повышения риска развития инфекционно-воспалительных осложнений, которые могут оказать неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию женщины. Именно поэтому патогенетически обоснованным и клинически целесообразным, на наш взгляд, является проведение иммунотерапии как при впервые возникших, так и при обострении хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза. При этом предпочтение следует отдавать препаратам комплексного действия с высоким уровнем безопасности и не требующих перед назначением оценки иммунного статуса пациентки. К таковым относится препарат Галавит® (действующее вещество — аминодигидрофталазиндион натрия). Известно, что указанный препарат оказывает иммунокорригирующее, противовоспалительное, антиоксидантное и регенеративное действие [6, 7].

Главное патогенетическое обоснование применения препарата Галавит® связано с его способностью регулировать функционально-метаболическую активность врожденного и адаптивного иммунитета (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров и др.). Указанный препарат нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность NK-клеток [8, 9]. При этом, восстанавливая пониженную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, препарат повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций [9, 10].

Кроме того, Галавит® нормализует антителообразование, повышает функциональную активность антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН-α, ИФН-γ) клетками-продуцентами [11].

При воспалительных заболеваниях препарат обратимо (на 6–8 ч) ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации организма [8, 12, 13].

Галавит® снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, 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 антиген-представляющей и регулирующей функции, снижению уровня аутоагрессии [3].

Препарат хорошо переносится, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия, разрешен к применению с 12 лет [3, 4, 14].

Установлено, что включение препарата Галавит® в комплексное лечение пациенток с острым воспалением органов малого таза (сальпингоофорит, эндоме-

Таблица 3. Уровень некоторых цитокинов и факторов роста в ткани маточных труб у пациенток из сравниваемых групп ($M \pm m$)

Table 3. Levels of some cytokines and growth factors in fallopian tube tissue in patients from the compared groups ($M \pm m$)

Показатель Indicator	Первая группа (пациентки с ВЗОМ) Group 1 (patients with PID) (n =70)	Вторая группа (пациентки без ВЗОМТ) Group 2 (patients without PID) (n =35)
IL1β, пкг/мл	134,12 ± 6,25*	96,91 ± 5,16*
TNFα, пкг/мл	56,47 ± 2,44*	18,12 ± 2,23*
IFNγ, пкг/мл	427,61 ± 12,27*	285,09 ± 13,24*
IL2, пкг/мл	14,60 ± 0,85*	42,31 ± 3,54*
IL4, пкг/мл	19,24 ± 1,26*	68,43 ± 4,42*
IL6, пкг/мл	82,50 ± 4,53*	46,92 ± 5,51*
IL8, пкг/мл	36,43 ± 1,76*	25,91 ± 3,22*
IL10, пкг/мл	692,10 ± 70,09*	123,80 ± 10,32*
FGF, пкг/мл	1393,10 ± 14,27*	67,01 ± 12,94*
VEGF, пкг/мл	107,06 ± 15,43*	54,17 ± 4,23*

Источник / Source: разработано автором / developed by the author.
* Достоверность ($p < 0,05$) различий показателей между группами / Significance ($p < 0.05$) of differences in indicators between groups.

трит) снижает в 3 раза частоту развития осложнений, предупреждает в 5 раз риск возникновения внематочной беременности и в 12 раз риск формирования бесплодия [3].

Применение препарата Галавит® в послеоперационном периоде у пациенток с нарушением репродуктивной функции и перенесших лапароскопическую операцию по поводу спаечного процесса между органами малого таза предупреждало в 4,3 раза повторное образование спаек и способствовало в 1,5 раза чаще наступлению беременности в сравнении с пациентками, у которых указанный препарат не использовался в реабилитационном периоде [5].

В ряде исследований было установлено, что применение препарата Галавит® в прегравидарном периоде перед экстракорпоральным оплодотворением у пациенток с хроническим эндометритом, нарушениями имплантации и потерями эмбриона способствовало не только повышению рецептивности эндометрия к применяемым в последующем препаратам, но и оказывало положительное влияние на рост фолликулов, повышение эффективности стимулирующей терапии [4, 15, 16].

Заключение

Представленный материал показывает патогенетическую обоснованность при воспалительных заболеваниях органов малого таза (при остром и хроническом течении, в прегравидарном периоде) проведения иммуннокорригирующей терапии, которая может рассматриваться как вспомогательная, направленная на стимуляцию собственных сил организма и предупреждение развития осложнений, а также и как основная, способствующая профилактике рецидива заболевания. Эффективность применения препарата Галавит® (аминодигидрофталазиндион натрия) доказана многочисленными исследованиями в России и других странах, что обосновывает допустимость активного применения данного препарата в практической деятельности акушера-гинеколога.

Литература / References

1. Зиганшин А.М., Мудров В.А. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Гинекология. 2019: 21(3): 30–34. [Ziganshin A.M., Mudrov V.A. Optimization of complex therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs in women. Ginekologiya = Gynecology. 2019: 21 (3): 30–34. (In Russ.)].
2. Ross J., Guaschino S., Cusini M. et al. European guideline for the management of pelvic inflammatory diseaseю Int J STD AIDS. 2018; 29 (2): 108–114.
3. Пескова Е.О. Реабилитация больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза: автореф. дис. … канд. мед. наук. М.: МОНИАГ. 2008: 112. [Peskova E.O. Rehabilitation of patients with inflammatory diseases of the pelvic organs: author's abstract. diss. … candidate of medical sciences. M., MONIAG. 2008; 112]. (In Russ.)].
4. Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2006; 6 (1): 36–8. [Shurshalina A.V., Dubnitskaya L.V. Immunomodulating therapy in the rehabilitation program of patients with chronic endometritis. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2006; 6 (1): 36–8. (In Russ.)].
5. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н. Перитонеальные тазовые спайки у женщин репродуктивного возраста: диагностика и тактика лечения. Таврический медико-биологический вестник. 2015; 18 (1): 113–116. [Rybalka A.N., Sulima A.N. Peritoneal pelvic adhesions in women of reproductive age: diagnostics and treatment tactics. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik = Tavrichesky Medico-Biological Bulletin. 2015; 18 (1): 113–116. (In Russ.)].
6. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора Галавит. Цитокины и воспаление. 2015; (3): 95–99. [Latysheva T.V., Setdikova N.H., Manko K.S. Secondary immunodeficiency. Possibilities of using domestic immunomodulator Galavit. Citokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation. 2015; (3): 95–99. (In Russ.)].
7. Щербакова О.А., Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Галавит в комплексной терапии больных хроническим рецидивирующим фурункулезом с измененными показателями аффинности иммуноглобулинов. Иммунология. 2003; 24 (4): 37–42. [Shcherbakova O.A., Latysheva T.V., Setdikova N.H. Galavit for complex therapy of patients with chronic recurrent furunculosis and affected affinity of immunoglobulins. Immunologiia = Immunology. 2003; 24 (4): 37–42. (In Russ.)].

8. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит». Российский аллергологический журнал. 2004; (1): 77–81. [Latysheva T.V., Shcherbakova O.A. New possibilities of directed immunological correction on the example of the domestic immunomodulator «Galavit». Rossijskij allergologicheskij zhurnal = Russian Allergology Journal. 2004; (1): 77–81. (In Russ.)].
9. Галавит. Клинические исследования. — М.: Димитрейд График Групп. 2002: 47. [Galavit: Clinical Studies. — M.: Dimitrade Graphic Group. 2002. 47. (In Russ.)].
10. Барышникова М.А., Ахматова Н.К., Карамзин А.М. Иммуномодулирующая активность сублингвальной формы Галавита. Российский биотерапевтический журнал. 2007; (2): 55–58. [Baryshnikova M.A., Akhmatova N.K., Karamzin A.M. Immunomodulatory activity of the sublingual form of Galavit. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapeutics. 2007; (2): 55–58. (In Russ.)].
11. Михайлова О.И., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д., Тютюнник В.Л. Влияние прегравидарной подготовки на течение и исходы беременности при рецидивирующем генитальном герпесе. Медицинский совет. 2022; (16): 108–15. [Mikhailova O.I., Kan N.E., Mirzabekova D.D., Tyutyunnik V.L. Influence of pre-gravid preparation on the course and outcomes of the pregnancy in genital herpes. Medicinskij sovet = Medical Council. 2022; (16): 108–15. (In Russ.)].
12. Винник Ю.С., Первова О.В., Черданцев Д.В. и др. Иммунокоррекция с применением Галавита и Цитофлавина при деструктивном панкреатите. Сибирское медицинское обозрение. 2005; (4): 37–40. [Vinnik Yu.S., Pervova O.V., Cherdantsev D.V. et al. Immunocorrection using Galavit and Cytoflavin for destructive pancreatitis. Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review. 2005; (4): 37–40. (In Russ.)].
13. Донцов В.И., Подколзин А.А., Мрикаев Б.М. Клинические и экспериментальные эффекты Галавита: обзор литературы и собственных данных. Профилактика старения. 2003; (6): 51–56. [Dontsov V.I., Podkolzin A.A., Mrikayev B.M. Clinical and experimental effects of Galavit: review of the literature and own data. Profilaktika stareniya = Ageing Prophylaxis. 2003; (6): 51–56. (In Russ.)].
14. 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. [Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gorring C.I. Experience of using the immunomodulator in the therapy of papillomavirus infection of genitalia in women. Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology. 2018; (3): 122–128. (In Russ.)].
15. Колесникова Н.В., Ковалева С.В., Нестерова И.В. и др. Коррекция нарушений рецепторной функции нейтрофильных гранулоцитов на этапе прегравидарной подготовки. Российский иммунологический журнал. 2014; 8 (17): 697–699. [Kolesnikova N.V., Kovaleva S.V., Nesterova I.V. et al. Correction of disorders of the receptor function of neutrophil granulocytes at the stage of pregravid preparation. Rossijskij immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology. 2014; 8 (17): 697–699 (In Russ.)].
16. Аполихина И.А., Лахикова Х.Л., Саидова А.С. и др. Современный консервативный подход в лечении пролапса тазовых органов с помощью гинекологических пессариев. Медицинский оппонент. 2023; 2 (7): 24–30. [Apolikhina I.A., Lakhikova H.L., Saidova A.S. et al. Modern conservative approach in the treatment of pelvic organ prolapse using gynecological pessaries. Meditsinskiy opponent=Medical opponent. 2023; 2 (7): 24–30. (In Russ.)]. — https://proffopponent.ru/2–2023/ 24.

Вклад авторов. С.П. Синчихин, Р.В. Павлов, И.В. Телегина: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. S.P. Sinchikhin, R.V. Pavlov, I.V. Telegina: obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Financing. This study was not supported by any external sources of funding.
Статья поступила: 28.09.2024.
Принята к публикации: 30.10.2024.
Accepted for publication: 28.09.2024.
Article received: 30.10.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Синчихин Сергей Петрович, д.м.н., профессор*, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. Телефон: +7 (8512) 66-94-80. E-mail: post@astgmu.ru. ORCID: 0000-0001-6184-1741.
Павлов Роман Владимирович, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, заведующий гинекологическим отделением** ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. Телефон: +7 (8512) 66-94-80. E-mail: post@astgmu.ru. ORCID: 0000-0001-5284-2419.
Телегина Ирина Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121. Телефон: +7 (8512) 66-94-80. E-mail: post@astgmu.ru. ORCID: 0000-0001-8064-8939.
* ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. Телефон: +7 (8452) 49-33-03. E-mail: meduniv@sgmu.ru
** ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова». Адрес: 414038, Россия, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2. Телефон: +7 (8512)45-91-45. E-mail: gkb3@mail.ru

AUTHORS INFORMATION
Sinchikhin Sergey Petrovich, MD, PhD, Professor*, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation. Addres: 121, Bakinskaya street, Astrakhan, Russian Federation, 414000. Phone: +7 (8512) 66-94-80 E-mail: post@astgmu.ru. ORCID: 0000-0001-6184-1741.
Pavlov Roman Vladimirovich, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Gynecological Department** of the State Budgetary Healthcare Institution of the Astrakhan Region «Municipal Clinical Hospital No. 3 named after S.M. Kirov», Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatrics Faculty with a course of postgraduate education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 121, Bakinskaya street, Astrakhan, Russian Federation, 414000. Телефон: +7 (8512) 66-94-80. E-mail: post@astgmu.ru. ORCID: 0000-0001-5284-2419.
Telegina Irina Valerievna, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 121, Bakinskaya street, Astrakhan, Russian Federation, 414000. Phone: +7 (8512) 66-94-80 E-mail: post@astgmu.ru. ORCID: 0000-0001-8064-8939.
* Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 410012, Russia, Saratov, Bolshaya Kazachya St., 112. Phone: +7 (8452) 49-33-03. E-mail: meduniv@sgmu.ru
** State Budgetary Healthcare Institution of Arkhangelsk Region "City Clinical Hospital No. 3 named after S.M. Kirov". Address: 414038, Russia, Astrakhan, Khibinskaya St., 2. Phone: +7 (8512)45-91-45. E-mail: gkb3@mail.ru

УДК 618.1

Применение экстракта Cimicifuga racemosa в качестве негормональной терапии климактерического синдрома

М.В. Юрова[1, 2], к.м.н., **М.А. Белавина**[3], **А.В. Аксенова**[2]

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

РЕЗЮМЕ. Менопауза — физиологически обусловленное событие в жизни каждой женщины старше 40–50 лет. Оно характеризуется угасанием функций яичников, что сопровождается гормональными изменениями, влекущими за собой последствия для всего организма, и негативно сказывается на качестве жизни женщин. Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев — средней или тяжелой степени выраженности. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) — «золотой стандарт» для повышения качества жизни женщин в этот период. Однако не каждая женщина по психологическим, социальным или медицинским причинам может принимать такую терапию. В таком случае она имеет право знать альтернативные методики лечения климактерического синдрома, перечисленные в клинических рекомендациях, а также их плюсы и минусы, подтвержденные ранее в различных исследованиях. Проведенный обзор литературы призван определить эффективность и безопасность каждого из возможных препаратов для лечения неприятных последствий наступления менопаузы. Будут рассмотрены как терапия первой линии — МГТ, так и второстепенная, включающая в себя фитоэстрогены, вещества с эстрогеноподобным действием, а также препарат цимицифуги кистевидной экстракт, обладающий целым спектром доказанных положительных эффектов для применения у пациентов с различной соматической патологией и с минимальным количеством побочных эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ПЕРИМЕНОПАУЗА, ФИТОЭСТРОГЕНЫ, ЦИМИЦИФУГА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Юрова М.В., Белавина М.А., Аксенова А.В. Применение экстракта Cimicifuga racemosa в качестве негормональной терапии климактерического синдрома. Медицинский оппонент. 2024; 4 (28): 32–37. [Iurova M.V., Belavina M.A., Aksenova A.V. The use of Cimicifuga racemose extract as a non-hormonal therapy for menopausal syndrome. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 4(28): 32–37. (In Russ.)].

UDC 618.1

The Use of Cimicifuga Racemose Extract as a Non-hormonal Therapy for Menopausal Syndrome

M.V. Iurova[1, 2], **M.A. Belavina** [3], **A.V. Aksenova** [2]

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

SUMMARY. Menopause is a physiologically determined event in the life of every woman over 40–50 years old. It is characterized by the extinction of ovarian functions, which is accompanied by hormonal changes that have consequences for the entire body and negatively affect the quality of life of women. About 75% of women aged 45 to 55 years complain of hot flashes, with 28.5% of cases of moderate or severe severity. Menopausal hormone therapy (MGT) is the «gold standard» for improving the quality of life of women during this period. However, not every woman can take such therapy for psychological, social or medical reasons. In this case, she has the right to know the alternative methods of treatment of menopausal syndrome listed in the clinical recommendations, as well as their pros and cons, confirmed earlier in various studies. The conducted literature review is intended to determine the effectiveness and safety of each of the possible drugs for the treatment of the unpleasant consequences of menopause. Both first-line therapy — MGT and secondary therapy, including phytoestrogens, substances with an estrogen-like effect, as well as the drug cimicifuga racemose extract, which has a whole range of proven positive effects for use in patients with various somatic pathologies and with a minimum number of side effects, will be considered.

KEYWORDS: MENOPAUSAL SYNDROME, PERIMENOPAUSE, PHYTOESTROGENS, CIMICIFUGA RACEMOSA

Введение

В соответствии с классификацией STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение 10 лет), выделяют следующие клинико-гормональные этапы старения репродуктивной системы: перименопауза (ранний и поздний периоды менопаузального перехода, 12 мес. после менопаузы) и постменопауза (фаза раннего постменопаузального периода и поздняя постменопаузальная фаза) [1]. В Российской Федерации дополнительно выделяют по этиологии такие типы менопаузы, как самопроизвольная

(естественная) и ятрогенная (наступившая в результате двухсторонней овариоэктомии (хирургическая менопауза) или химио- лучевой терапии), а также в зависимости от хронологического возраста наступления, а именно: преждевременная, ранняя, своевременная и поздняя [1].

Перименопауза — это физиологический период в жизни женщины, когда снижается продукция половых гормонов за счет прогрессирующего снижения функции яичников. В результате развившееся состояние гипергонадотропного гипогонадизма характеризуется изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейрогормонов, развитием инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях, развитием специфических симптомов, в первую очередь, климактерического синдрома, в виде комплекса вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма [2]. Жалобы на приливы предъявляют около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет, при этом в 28,5% случаев — средней или тяжелой степени выраженности. Вазомоторные симптомы особенно выражены в первые годы постменопаузы. Распространенность нарушений сна у женщин в перименопаузе колеблется от 39 до 47%, у женщин в постменопаузе — от 35 до 60%. У 34% женщин 50 лет и старше выявляется остеопороз. У 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы ГУМС или ВВА [1].

Механизмы изменений в организме женщины в перименопаузе

В связи с колебаниями уровней половых гормонов происходят как физические, так и психоэмоциональные изменения, которые составляют климактерический синдром. Климактерический синдром — комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма. Большинство симптомов менопаузы непосредственно связаны с дефицитом эстрогенов как основных гормонов, вырабатываемых в фолликулах яичников [18]. Вазомоторные нарушения: приливы жара и ночная потливость, ознобы — наиболее частые и ранние проявления менопаузы. Возникновение вазомоторных симптомов в условиях эстрогенного дефицита связано с центральными механизмами при участии гипоталамических KNDy-нейронов, продуцирующих нейропептиды.

Недостаток эстрогенов приводит к существенным изменениям костного метаболизма с преобладанием костной резорбции над процессами ее формирования (постменструальный остеопороз). Все структуры мочеполового тракта являются эстрогензависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в слизистой влагалища, наружных половых органах, промежности, уретре и мочевом пузыре развиваются ишемия и атрофические изменения, составляющие генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС). Его часто сопровождает вульвовагинальная атрофия (ВВА), проявляющаяся сухостью, жжением и зудом во влагалище и диспареунией.

Гормональные изменения в перименопаузе сопровождаются лабильностью настроения, нарушением сна, повышенной возбудимостью и др. Происходят нарушения регуляции норадренергической и серотонинергической системы. Эти процессы приводят к нарушениям когнитивной функции (как правило, снижение концентрации внимания и памяти). Нередко вазомоторные нарушения сочетаются с нарушениями сна, а также с повышенной тревожностью, лабильностью настроения [1].

Системная МГТ позволяет эффективно купировать симптомы климактерического синдрома, а также уменьшить или отсрочить развитие отдаленных последствий дефицита эстрогенов, поскольку включает эстрогены и прогестагены или только эстрогенный компонент в пероральной, трансдермальной и других формах

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

Термин «менопаузальная гормонотерапия» используется вместо «заместительной гормонотерапии» (ЗГТ) и обозначает гормональную терапию, применяемую при неуклонном снижении гормональной функции яичников и появлении менопаузальных симптомов. Системная МГТ позволяет эффективно купировать симптомы климактерического синдрома, а также уменьшить или отсрочить развитие отдаленных последствий дефицита эстрогенов, поскольку включает эстрогены и прогестагены или только эстрогенный компонент в пероральной, трансдермальной и других формах. Такая терапия доказала свою эффективность в многолетних исследованиях, в ходе которых было показано, что МГТ может предотвратить вазомоторные симптомы в 75% случаев, снизить риски перелома шейки бедра на 30%, случаи развития сахарного диабета — на 30%; сердечно-сосудистую смертность — на 12–54% и т.д.

МГТ может быть назначена не всем пациенткам в перименопаузе, поскольку имеет ряд ограничений. Ее запрещено применять при эстрогензависимых онкологических процессах (рак молочной железы (РМЖ), рак эндометрия и др.), острых или хронических заболеваний печени в анамнезе. Системную МГТ нельзя применять при повышенном риске венозно-тромбоэмболических событий (например, при

венозных тромбоэмболиях (ВТЭО) в анамнезе), поскольку по данным анализа крупных баз данных QResearch и CPRD, выполненного с использованием метода «случай–контроль», назначение комбинированной МГТ (конъюгированные эквин эстрогены + медроксипрогестерона ацетат) ассоциировалось с наиболее высоким риском ВТЭО. Ранее ишемическая болезнь сердца (ИБС) считалась противопоказанием к назначению МГТ, но метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований с участием 40 410 женщин в постменопаузе, получавших МГТ, не выявил значительного увеличения смертности от ССЗ или ИМ на фоне МГТ как в рамках первичной, так и в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [3].

Относительными противопоказаниями к МГТ являются: ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2); наличие в анамнезе желчекаменной болезни; неконтролируемая гипертония; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, длительность постменопаузы более 10 лет на момент старта МГТ; курение и др. [1, 4].

Альтернативные (негормональные) методы терапии

К назначению системной МГТ для пациентов с абсолютными или относительными противопоказаниями продолжают разрабатываться альтернативные (негормональные) методы терапии при тягостных вазомоторных, психоэмоциональных и сопряженных соматических (ВВА, ГУМС, недержание мочи, остеопороз и пр.) менопаузальных расстройствах. Рекомендуется применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) женщинам с климактерическим синдромом, имеющих противопоказания к МГТ. СИОЗС и СИОЗСН достоверно снижают вазомоторные симптомы и улучшают сон. Также возможно назначение полипептидов эпифиза крупного рогатого скота, которые стимулируют продукцию пептидов, блокирующих структуры гипоталамуса, участвующих в возникновении вазомоторных симптомов. Особенное место отведено изучению и внедрению в клиническую практику современных эффективных и безопасных растительных препаратов благодаря индифферентности по отношению к гемостазу и гиперпролиферативной активности препаратам.

Растительные препараты

При невозможности приема МГТ также рекомендуется прием лекарственных препаратов на основе фитоэстрогенов (рапонтицин, мальброзия) и Cimicifuga racemosa (цимицифуги кистевидной экстракт), обладающей эстрогеноподобными эффектами [1]. Фитоэстрогены в низких дозах не оказывают значимого клинического эффекта на климактерические жалобы, в высоких дозах они имитируют эффекты эстрогенов. Фитоэстрогены имеют структурное сходство с 17-β эстрадиолом, демонстрируя как агонистические, так и антагонистические эффекты на эстрогеновые рецепторы типов альфа и бета. В дополнение к их применению при климактерическом синдроме фитоэстрогены благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам могут рассматриваться как регуляторы метаболизма углеводов и жиров. В связи с эстрогеноподобным действием они могут иметь эффекты гепатопротекторных и кардиопротекторных соединений, а также благотворно влияют на когнитивные функции [5].

Цимицифуга кистевидная (Actaea racemosa, синоним Cimicifuga racemosa) — многолетнее травянистое растение; вид рода Воронец семейства Лютиковые. Открытие лечебных свойств цимицифуги кистевидной принадлежит коренному населению Северной Америки. Индейцы использовали его для лечения женских заболеваний.

В Германии в 1956 г. вышел на рынок первый лекарственный препарат на основе цимицифуги кистевидной. Это был экстракт на основе изопропилового спирта, получивший название iCR (isopropanolic Cimicifuga racemosa). Экстракт цимицифуги кистевидной в настоящее время зарегистрирован как растительное лекарственное средство для лечения климактерических жалоб в нескольких европейских странах (среди них Австрия, Дания и др.). В некоторых странах (например, в Индии и США) цимицифуга кистевидная используется как пищевая добавка. В Российской Федерации этот экстракт включен в состав препарата «Фемодол КлимА» (ООО «Функциональные продукты») [6–8].

Химическими компонентами корней и корневищ CR являются ряд трипертеноидов, производные коричной кислоты (циннамовой) и эфиры инозидиновой и фукниновой кислот. Наиболее вероятный механизм действия цимицифуги — влияние на синтез гонадотропин-рилизинггормона (ГнРГ), синтез и обмен основных нейротрансмиттеров мозга (допамина, серотонина, адреналина, эндорфинов), снижение выброса ТТГ и ЛГ, которые являются триггерными механизмами возникновения приливов [9].

Экстракты цимицифуги в эксперименте *на грызунах* подавляли пульсирующее высвобождение лю-

При невозможности приема МГТ также рекомендуется прием лекарственных препаратов на основе фитоэстрогенов (рапонтицин, мальброзия) и Cimicifuga racemosa (цимицифуги кистевидной экстракт), обладающей эстрогеноподобными эффектами (1). Фитоэстрогены в низких дозах не оказывают значимого клинического эффекта на климактерические жалобы, в высоких дозах они имитируют эффекты эстрогенов

теинизирующего гормона и предотвращали приливы у овариоэктомированных крыс. В исследованиях предыдущих лет экстракты корневища черного кохоша (цимицифуга кистевидная) не оказывали эстрогенного воздействия на клетки рака молочной железы *in vitro*, на гистологию молочной железы и матки у овариэктомированных крыс. На основании собранных данных был сделан вывод о том, что экстракты цимицифуги не содержат эстрогеноподобных компонентов. В исследованиях на мышах тритерпенгликозиды, выделенные из корневищ цимицифуги, оказывали ингибирующее воздействие на остеокластические клетки. На фоне лечения овариоэктомированных крыс экстрактом цимицифуги повышенная активность остеобластов и остеокластов восстанавливалась до нормальных значений, как у интактных животных, что снижало риск остеопороза. На сегодняшний день нет убедительных данных, описывающих механизм положительного эффекта черного кохоша на процессы разрушения костной ткани в постменопаузе [10, 11].

Было проведено исследование по оценке эффективности и безопасности применения экстракта цимицифуги кистевидной в качестве альтернативной терапии КС в течение 12 мес. в сравнении с плацебо. В исследование включали пациенток в пери- и ранней постменопаузе в возрасте от 45 до 60 лет с симптомами КС средней степени тяжести (по Международному менопаузальному индексу — ММИ) с исключенной соматической патологией. Установлено достоверное уменьшение частоты и выраженности симптомов КС у пациенток, принимавших экстракт цимицифуги кистевидной в дозе 40 мг в сутки в сравнении с плацебо. Выявлено достоверное снижение значений ММИ через 3 и 6 мес. в группе приема экстракта цимицифуги. Также в сравнении с плацебо эффективность экстракта цимицифуги отмечена при купировании головной боли 51,4%, сердцебиений 60%, сонливости 83% и др. Эффективности в отношении снижения метаболических симптомов выявлено не было. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о безопасности экстракта цимицифуги для печеночного метаболизма и отсутствии токсичности препарата при приеме в течение года. При анализе колебаний биохимических показателей крови в группе, принимавшей экстракт цимицифуги, не было выявлено повышения их выше референсных значений, что также доказывает безопасность применения экстракта цимицифуги кистевидной [12].

Применение цимицифуги у женщин с метаболическим синдромом. При изучении эффектов экстракта цимицифуги кистевидной у женщин в перименопаузе с ожирением и СД было установлено, что снижение вазомоторных симптомов происходит в той же степени, что и у женщин без данных патологий. При этом цимицифуга не оказывала влияния на углеводный обмен, систему гемокоагуляции / фибринолиза, а также липидный спектр крови. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что наступление менопаузы коррелирует с повышением частоты СД в женской популяции. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр», 26 женщин с СД 1-го типа и 32 женщины с СД 2-го типа в фазе перименопаузы отказались от использования традиционной МЗТ и продолжили использование цимицифуги в течение 12 мес. с улучшением субъективной симптоматики и полным исчезновением ранних проявлений климактерического синдрома. Таким образом, прием экстракта при климактерическом синдроме у женщин с нарушениями углеводного обмена либо при противопоказаниях к проведению МГТ или нежелании самой пациентки получать менопаузальные половые стероиды может приводить к существенному повышению качества жизни и оказывать положительное влияние на здоровье [13].

Применение цимицифуги у пациентов с злокачественными новообразованиями. В ряде исследований изучали возможность применения экстракта цимицифуги у больных с раком шейки (РШМ) и тела матки, раком яичников для купирования посткастрационного синдрома. Было показано, что физиологические концентрации экстракта Cimicifuga racemosa не влияют на экспрессию генов, участвующих в биосинтезе и действии эстрогена в линиях клеток эндометрия и яичников [14].

Одно из исследований проводилось в Пермском краевом онкологическом диспансере на 60-ти пациентках (средний возраст 33,2+5,5 года) с гистологически верифицированной плоскоклеточной формой РШМ. Пациенткам проведены различные виды лечения в зависимости от стадии процесса. Сроки клинической ремиссии составили в среднем 11,6 мес. Все пациентки предъявляли жалобы на симптомы, свойственные посткастрационному синдрому (хирургическая менопауза). Всем больным до начала лечения, а также через 3 и 6 мес. проведены гинекологический осмотр, кольпоскопия, цитологическое исследование влагалищного отделяемого, клинический и биохими-

ческий анализы крови, мочи. По показаниям выполняли ультразвуковое исследование органов малого таза, молочных желез, щитовидной железы.

До лечения с помощью подсчета ММИ в обеих группах было определено, что у данных пациенток тяжелая степень климактерического синдрома. Пациентки, получавшие лечение экстрактом цимицифуги, в контрольной группе уже через 1 мес. отмечали улучшение общего состояния, значительное уменьшение числа приливов жара, нормализацию сна, что отразилось на качестве жизни. Оценивая психоэмоциональное и физическое состояние пациенток основной группы через 3 мес. Лечения, необходимо отметить достоверное улучшение показателей. Больные с подтвержденным диагнозом «радиоэпителиит», предъявлявшие жалобы на сухость и жжение во влагалище, диспареунию, уже через 3 мес. отметили уменьшение сухости и дискомфорта во влагалище, при осмотре слизистая влагалища бледно-розовая с незначительным количеством петехиальных кровоизлияний. Через 6 мес. частота встречаемости радиоэпителиита у пациенток, принимавших цимицифугу снизилась в 2,4 раза. При оценке переносимости препарата через 3 мес. лечения пять больных из основной группы отметили тошноту после приема препарата, одна пациентка — нагрубание молочных желез в первый месяц лечения. Через 6 мес. терапии только две больные предъявляли жалобы на незначительный дискомфорт в эпигастральной области, ни одна из жалоб не послужила поводом для отмены препарата. За весь период исследования не было выявлено ни одного рецидива, что подтверждалось данными клинико-лабораторных исследований. В выводах авторами отмечена высокая эффективность и безопасность применения цимицифуги у онкологических больных [15].

В современных исследованиях *in vitro* показано, что гликозидциклоартантритерпен и его агликоны из экстракта корня цимицифуги могут индуцировать антипролиферативные и проапоптотические гены. В некоторых исследованиях наблюдался дозозависимый антипролиферативный эффект на клетки рака молочной железы и простаты и не объяснялся антиэстрогенным эффектом. В проспективном обсервационном исследовании, проведенном при участии 50 пациенток с РМЖ, получавших терапию тамоксифеном, используемый в течение 6 мес. изопропанольный экстракт цимицифуги значительно уменьшал психовегетативные симптомы, измеряемые по Шкале оценки менопаузы (Menopause Rating Scale, MRS), помимо этого экстракт цимицифуги усиливал противоопухолевые свойства тамоксифена. Недавно опубликованное исследование типа «случай-контроль», включающее 949 пациенток с РМЖ, показало, что использование нескольких препаратов клопогона кистевидного обладало значительным защитным действием против РМЖ. Доля пациентов, у которых по результатам самооценки наблюдалась удовлетворительная / хорошая эффективность, составила 70,2% на момент последнего наблюдения. Прием экстракта цимицифуги после завершения исследования хотели продолжить 60% пациентов. 22 пациента сообщили о нежелательных явлениях, которые не были связаны с приёмом экстракта. Показатели эстрадиола и гонадотропина оставались неизменными. Исследование, проведенное с участием 15 пациенток азиатского происхождения с раком молочной железы после операции и химиотерапии (12 из них получали гормональную терапию), показало значительное улучшение показателей по индексу Куппермана для оценки менопаузы, приливам. Все пациентки сообщили о хорошей переносимости. За время наблюдения не было выявлено рецидивов РМЖ. Следовательно, полученные до настоящего времени данные свидетельствуют о защитном, а не вредном воздействии цимицифуги на молочные железы [16, 17].

Заключение

Эффективность препарата «Фемодол КлимА», который помимо изученного в статье экстракта цимицифуги кистевидной, содержит еще 10 активных компонентов для облегчения симптомов климакса, показана в многочисленных релевантных исследованиях, в том числе в клинической практике Российской Федерации. Входящие в состав препарата диоскорея нормализует состояние, вызванное дисбалансом гормонов, дииндолиметан (ДИМ) положительно влияет на баланс метаболитов эстрогенов и оказывает онкопротективное действие, а комплекс витаминов и аминокислот смягчает эмоциональные колебания, связанные с перестройкой нервной системы. Таким образом, препарат включает в себя максимально полный состав для естественного облегчения симптомов климактерического периода. Применение препарата возможно для купирования симптомов у женщин с злокачественными образованиями в анамнезе и пациенткам, имеющим противопоказания к менопаузальной гормональной терапии.

Литература / References

1. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», проект 2024. https://roag-portal.ru/projects_gynecology [Clinical recommendations «Menopause and menopause in women», project 2024. https://roag-portal.ru/projects_gynecology. (In Russ.)].
2. Гинекология по Уильямсу. Под ред. Б.Л. Хоффман, Дж.О. Шорджа, Л.М. Хальворсон. ГЭОТАР-Медиа, 2023. [Gynecology according to Williams. Edited by B.L. Hoffman, J.O. Shorja, L.M. Halvorson. GEOTAR Media, 2023. (In Russ.].
3. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями — Согласительный документ Российского кардиологического общества, Российского общества акушеров-гинекологов, Российской ассоциации эндокринологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Ассоциации флебологов России, 2023. [Russian criteria for the acceptability of prescribing menopausal hormone therapy to patients with cardiovascular and metabolic diseases — A consensus document of the Russian society of cardiology, the Russian society of obstetricians and gynecologists, the Russian association of endocrinologists, the Eurasian association of therapists, the Association of phlebologists of Russia, 2023. (In Russ.)].
4. Ашрафян Л.А., Балан В.Е., Баранов И.И. и соавт. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП [Ashrafyan L.A., Balan V.E., Baranov I.I. et al. Algorithms for the use of menopausal hormone therapy in women during peri- and postmenopause. The joint position of the experts of ROAG, RAM, ASGE, RAOP. (In Russ.)].

5. Echeverria V., Echeverria F., Barreto G.E. et al. Estrogenic Plants: to Prevent Neurodegeneration and Memory Loss and Other Symptoms in Women After Menopause. Front Pharmacol. 2021. May. 20; 12: 644103. doi: 10.3389/fphar.2021.644103. PMID: 34093183; PMCID: PMC8172769
6. Drewe J., Bucher K.A., Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. Springerplus. 2015. Feb.
7. Бурчаков Д.И., Балан В.Е. Цимицифуга кистевидная (Cimicifuga racemosa): ботаника, фармакология и место в современной клинической практике // Women's Clinic. 2022; 1: 21–29. [Burchakov D.I., Balan V.E. Cimicifuga racemosa: botany, pharmacology and place in modern clinical practice // Women's Clinic. 2022; 1: 21–29. (In Russ.)].
8. Любек Б. Применение черного кохоша и побочные эффекты. MS, RDN. Обновлено 21 августа 2024 г. Медицинский обзор Э. Барнс, RDN [Lubeck B. The use of black cohosh and side effects. MS, RDN. Updated August 21, 2024. Medical Review by E. Barnes, RDN. (In Russ.)].
9. Рафаэлян И.В., Балан В.Е., Юсупова И.У. и др. Оценка эффективности и безопасности длительного применения экстракта Cimicifuga racemosa в терапии больных с климактерическим синдромом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;10 [Rafaelyan I.V., Balan V.E., Yusupova I.U. et al. Evaluation of the efficacy and safety of long-term use of Cimicifuga racemosa extract in the treatment of patients with menopausal syndrome. Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2013; 10. (In Russ.)].
10. https://www.researchgate.net/publication/346745617_Black_cohosh_Cimicifuga_racemosa_is_a_non-estrogenic_alternative_to_hormone_replacement_therapy
11. https://umedp.ru/articles/alternativnye_metody_terapii_v_klimakterii_u_zhenshchin_s_narusheniyami_uglevodnogo_obmena.html
12. Рафаэлян И.В., Балан В.Е., Ковалева Л.А. Эффективность и безопасность применения экстракта цимицифуги рацемозы в терапии климактерического синдрома в течение года (результаты собственного исследования). [Rafaelyan I.V., Balan V.E., Kovaleva L.A. The effectiveness and safety of using cimicifuga racemose extract in the treatment of menopausal syndrome during the year (results of our own research). (In Russ.)].
13. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство. Изд. 2-е, доп. М., 2011; 60–9. [Grigoryan O.R., Andreeva E.N. Menopausal syndrome in women with impaired carbohydrate metabolism. Scientific and practical guide. 2nd edition, supplement M., 2011; 60–9. (In Russ.)].
14. Sinreih M., Gregorič K., Gajser K. et al. Physiological Concentrations of Cimicifuga racemosa Extract Do Not Affect Expression of Genes Involved in Estrogen Biosynthesis and Action in Endometrial and Ovarian Cell Lines. Biomolecules. 2022. Apr. 5; 12 (4): 545. doi: 10.3390/biom12040545. PMID: 35454133; PMCID: PMC9032045.Chen Wang, Qiang Huang, Chen-Lu Liang, Yi-Wen Zhang, De-Hou Deng, Yang Yu, Dao-Bao Chen, Hong-Jian Yang, Xing-Fei Yu, Effect of cimicifuga racemosa on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer, Journal of Ethnopharmacology. 2019; 238. https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111840
15. Wang C., Huang Q., Liang Chen-Lu et al. Effect of cimicifuga racemosa on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer, Journal of Ethnopharmacology.2019; 238. https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111840.
16. Коломойцева Т.Н., Орлов О.А., Козлова Г.А. Опыт использования препарата из экстракта цимицифуги (Климадинон®) в комплексной реабилитации больных раком шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-preparata-iz-ekstrakta-tsimitsifugi-klimadinon-v-kompleksnoy-reabilitatsii-bolnyh-rakom-sheyki-matki (дата обращения: 06.10.2024) [Kolomoitseva T.N., Orlov O.A., Kozlova G.A. Experience of using the drug from the extract of cimicifuga (Klimadinon®) in the complex rehabilitation of patients with cervical cancer. // Tumors of the female reproductive system. 2008; 3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-ispolzovaniya-preparata-iz-ekstrakta-tsimitsifugi-klimadinon-v-kompleksnoy-reabilitatsii-bolnyh-rakom-sheyki-matki (date of application: 06.10.2024). (In Russ.)].
17. Ruan X., Mueck A.O., Beer A.M. et al. Benefit-risk profile of black cohosh (isopropanolic Cimicifuga racemosa extract) with and without St John's wort in breast cancer patients. Climacteric. 2019 Aug; 22 (4): 339–347. doi: 10.1080/13697137.2018.1551346. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30626212
18. Аполихина И.А., Сенча А.Н., Саидова А.С. Современный подход к терапии генитоуринарного менопаузального синдрома. Медицинский оппонент. 2020; 3 (11): 27–31. [Apolikhina I.A., Sencha A.N., Saidova A.S. Modern approach to the treatment of genitourinary syndrome of menopause. Meditsinskiy opponent=Medical opponent. 2020; 3 (11): 27–31. (In Russ.)].

Вклад авторов. М.В. Юрова, М.А. Белавина, А.В. Аксенова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. M.V. Iurova, M.A. Belavina, A.V. Aksenova: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without externat funding.
Статья поступила: 30.08.2024.
Принята к публикации: 31.09.2024.
Accepted for publication: 30.08.2024.
Article received: 31.09.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Юрова Мария Владимировна, к.м.н., врач — акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник*, ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0179-7635117997.
Белавина Марина Антоновна, студентка 5-го курса Лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Аксенова Александра Владимировна, студентка ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0009-0003-9962-6854.
* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

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

УДК 616.62–08

Тактика ведения пациенток с гиперактивным мочевым пузырем в постменопаузе

И.А. Аполихина[1, 2], д.м.н., профессор, **А.С. Саидова**[1], к.м.н., **Т.А. Тетерина**[1], 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] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации», (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний у женщин в постменопаузе. Основные симптомы ГМП включают ургентные позывы к мочеиспусканию, поллакиурию (мочеиспускание чаще 8 раз в день), ноктурию (ночные вставания в туалет 2 и более раз за ночь) и ургентное недержание мочи, они отрицательно влияют на общее состояние здоровья и качество жизни женщины. Основные методы лечения, помимо коррекции образа жизни, поведенческой терапии, тренировки мочевого пузыря и мышц тазового дна, включают и фармакотерапию. Терапия локальными формами эстрогенов демонстрирует эффективность в уменьшении симптомов вульвовагинальной атрофии при ГУМС, а также оказывает положительное влияние на симптомы ГМП. Применение антихолинергических препаратов и агонистов β3-адренорецепторов, к которым относится препарат Мирабегрон, позволяет значительно снизить интенсивность симптоматики ГМП и улучшить состояние пациенток. Комплексный подход в лечении ГМП, учитывая индивидуальный подход к пациенткам, увеличивает эффективность лечения и качество жизни у данной группы женщин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГИПЕРАКТИВНЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ, АГОНИСТЫ β3-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ, ПОСТМЕНОПАУЗА, ЛОКАЛЬНЫЕ ЭСТРОГЕНЫ, НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Аполихина И.А., Саидова А.С., Тетерина Т.А. Тактика ведения пациенток с гиперактивным мочевым пузырем в постменопаузе. Медицинский оппонент. 2024; 4 (28): 38–42. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Teterina T.A. Management strategies for postmenopausal patients with overactive bladder. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 4 (28): 38–42. (In Russ.)].

UDC 616.02–08

Management Strategies for Postmenopausal Patients with Overactive Bladder

I.A. Apolikhina[1, 2], **A.S. Saidova**[1], **T.A. Teterina**[1]

[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 the Russian Federation, Moscow, Russia
[2] Federal State Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation», (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY. Overactive bladder (OAB) is one of the most common conditions in postmenopausal women. The main symptoms of OAB include urgency to urinate, nocturia, and urgency urinary incontinence, all of which have a negative impact on a woman's well-being. Treatment approaches, in addition to lifestyle modifications, behavioral therapy, bladder training, and pelvic floor muscle exercises, also involve pharmacotherapy. Local estrogen therapy has shown good results in restoring urinary system functions in postmenopausal women. According to authors, the use of anticholinergic drugs and β3-adrenoceptor agonists, such as mirabegron, significantly reduces symptom severity and improves patient outcomes. A comprehensive treatment approach that incorporates individualized patient care enhances therapeutic effectiveness and improves the quality of life for this group of women.

KEYWORDS: OVERACTIVE BLADDER, β3-ADRENOCEPTOR AGONISTS, POSTMENOPAUSE, LOCAL ESTROGENS, URINARY INCONTINENCE

Введение

В постменопаузе у женщины происходят системные изменения во всем организме, которые обусловлены гормональными изменениями, в том числе дефицитом эстрогенов. Дефицит эстрогена приводит к возникновению генитоуринарного менопаузального синдрома, который включает в себя следующие симптомы: сухость, зуд, жжение вульвы и влагалища, посткоитальные кровоизлияния, диспаурению, а также нарушения мочеиспускания, в том числе синдром гиперактивного мочевого пузыря [1–3].

Нижние мочевыводящие пути имеют общее эмбриологическое происхождение с женской репродуктивной системой и, таким образом, чувствительны к воздействию стероидных гормонов [5]. Рецепторы эстрогенов, андрогенов и прогестерона экспрессируются по всей поверхности нижних мочевыводящих путей, в частности, в структурах, непосредственно связанных с недержанием мочи, таких как уретра, а также мышцы тазового дна, фасции и связки [4, 6, 7]. Все это приводит к характерным симптомам нижних мочевыводящих путей: поллакиурия, ноктурия, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, а главное, к недержанию мочи [1–3].

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) — это многофакторное заболевание, сопровождающееся ургентными позывами к мочеиспусканию, а также учащенным мочеиспусканием и ноктурией, недержанием мочи или без такового, при отсутствии доказанной инфекции мочевыводящих путей или другой очевидной патологии нижнего отдела мочевыводя-

щих путей. Ургентное недержание мочи сопровождается ургентными (императивными) позывами к мочеиспусканию, которые невозможно отсрочить и зачастую они вызваны непроизвольным сокращением детрузора [8]. Данное заболевание сопровождается значительным снижением качества жизни женщин, заставляя планировать свою рутинную жизнь вокруг туалетной комнаты.

С возрастом, который сам по себе считается основным фактором риска развития заболевания, распространенность ГМП у пациентов увеличивается. ГМП затрагивает до 15% всех женщин и до 43% женщин в возрасте 65 лет и старше [9–13]. Кроме того, в исследованиях доказано негативное влияние ГМП, особенного мокрого типа (с недержанием мочи), на продолжительность жизни женщин. Это ассоциировано с риском падения и переломов, например, при ночных вставаниях в туалет или императивных позывах. Гораздо чаще демонстрируют ограничения в социальном общении и общественных мероприятиях женщины в постменопаузе с ГМП, что сильно ухудшает качество их жизни [11]. Этиология ГМП является многофакторной и связана с анатомическими изменениями, сопутствующими заболеваниями, генетической предрасположенностью, образом жизни женщины, поведенческими факторами, например, недостаточное или избыточное потребление жидкости, кофеина, газированных напитков, острой пищи и искусственных подсластителей [14, 15].

Симптомы ГМП обусловлены непроизвольными сокращениями мышцы мочевого пузыря во время фазы наполнения цикла мочеиспускания, которые являются «гиперактивностью детрузора» и связаны со стимуляцией мускариновых рецепторов мочевого пузыря, вызванной ацетилхолином [16].

Патофизиология ГМП четко не определена, данное состояние может быть связано как с миогенной, так и с нейрогенной причиной. Было также четко показано, что женщины в постменопаузе имеют более низкую функциональную емкость мочевого пузыря, нарушение сократимости детрузора и снижение скорости притока мочи [17]. Отчетливый пик недержания во время менопаузы показывает исследование EPINCONT, которое демонстрирует, что связанные с менопаузой анатомические и функциональные изменения мочеполовой системы являются важными факторами в формировании ГМП [18].

Симптомами ГУМС можно безопасно и эффективно управлять в постменопаузе с помощью медикаментозной терапии, тем самым повышая качество жизни пациентов. Было показано, что, например, местная терапия эстрогенами значительно уменьшает симптомы вульвовагинальной атрофии, оказывая определенное положительное влияние и на симптомы ГМП [17, 19–21].

Эстрогены повышают сенсорный порог мочевого пузыря, чувствительность гладкой мускулатуры уретры к альфа-адренергическим рецепторам, стимулируют бета-3 адренорецепторно-опосредованное расслабление детрузорных мышц и повышают синтез коллагена в перивезикальной и периуретральных областях [1, 17].

Первая линия терапии ГМП включает поведенческие подходы к изменению образа жизни, отказ от курения, нормализацию массы тела, лечение запоров, управление потребления жидкости и сокращение потребления кофеина и алкоголя [22–24].

Эффективные стратегии первой линии терапии — опорожнение по времени и ограничение жидкости, а также ведение дневника мочеиспускания [25, 26].

Обучение пациентов лежит в основе тренировки мочевого пузыря: принудительное продление интервалов между опорожнениями мочевого пузыря, увеличение его объема, снижение количества эпизодов недержания и в конечном итоге восстановление уверенности в контроле функции мочевого пузыря. Данная тренировка направлена на снижение частоты опорожнения мочевого пузыря каждые 2–3 ч, эффективна для женщин с ГМП, однако ее эффективность ограничивается курсом терапии [27].

Тренировка мышц тазового дна может обеспечить способность ингибировать сокращения детрузора с помощью повторяющихся сокращений мышц [28]. Однако сроки, количество, интенсивность и продолжительность сокращений мышц тазового дна, которые считаются достаточными для уменьшения сокращения детрузора, не определены [29].

Локальные эстрогены использовались для лечения ГУМС у женщин в постменопаузе в течение многих лет, их эффективность в отношении вульвовагинальной атрофии подтверждена многочисленными исследованиями и обширной клинической практикой, однако, эффективность их в виде монотерапии не всегда является достаточной для купирования таких проявлений ГУМС, как ГМП или недержание мочи, поэтому может применяться комбинированная терапия с препаратами, непосредственно влияющими на иннервацию мочевого пузыря (такими как антихолинергические препараты или бета-3 агонисты) [20, 30–32]. Доказательства относительно умеренной эффективности местных форм эстрогенов в уменьшении симптомов ГМП у женщин в постменопаузе показаны в многочисленных клинических исследованиях [33]. Локальные эстрогены демонстрируют благоприятный профиль безопасности и эффективности [34].

Антихолинергические препараты и Мирабегрон (агонист бета-3 адренергических рецепторов) являются основными фармакологическими методами лечения ГМП (УД 1 А) по EAU, 2024 г.

Антимускариновые препараты отличаются степенью сродства к мускариновым рецепторам, фармакокинетическим свойствам и составом. Существует шесть одобренных FDA антимускариновых препаратов для лечения недержания мочи. К ним относятся: оксибутинин, фезотеродин, солифенацин, толтеродин, троспия хлорид. Блокируя мускариновые рецепторы в гладкой мышце мочевого пузыря, данные препараты подавляют сокращение детрузора.

Холинолитики, к сожалению, несмотря на доказанную эффективность в лечении ГМП, обладают рядом специфических побочных эффектов, таких как сухость во рту, запоры, повышение внутриглазного давления, связанных с блокированием мускариновых холинорецепторов в различных органах. Есть данные, что холинолитики могут негативно воздействовать на когнитивную функцию. Гемато-энцефалический барьер в пожилом возрасте подвергается изменениям и его проницаемость нарушается, поэтому все антимускариновые препараты могут проникать через гематоэнцефалический барьер, повышая риск снижения когнитивной функции и деменции. Этот аспект особенно важно учитывать у женщин в постменопаузе, когда когнитивная функция и так может быть снижена. Эти явления могут вынудить больных отказываться от приема препаратов [35, 36].

Мирабегрон — в настоящее время это доступный первый в своем классе бета-3 адренергический агонист. Бета-3 агонисты адренорецепторов — фармакологическая группа препаратов для лечения ургентного недержания мочи и ГМП. Бета-3 адренорецепторы являются преобладающими среди бета-рецепторов, расположенных в гладкомышечных клетках детрузора, их стимуляция индуцирует расслабление детрузора. Агонисты бета-3 адренорецепторов не вызывают типичных побочных эффектов, которые присущи М-холиноблокаторам [8].

В нескольких исследованиях показано, что прием Мирабегрона приводит к значительному снижению эпизодов ГМП по сравнению с плацебо, что продемонстрировано в многочисленных исследованиях [37, 38]. Мирабегрон имеет благоприятный профиль безопасности, сравнимый с плацебо. Противопоказанием к применению является неконтролируемая артериальная гипертензия (АД выше 180 и 110 мм рт.ст.). Эффективность Мирабегрона сопоставима с антихолинергическими препаратами по данным метаанализов, но имеет лучшую переносимость и более благоприятный профиль безопасности.

Данные исследований говорят также о том, что Мирабегрон может улучшать сексуальную функцию у женщин с ГМП. В метаанализе 2020 г., включавшем 21 исследование среди женщин с симптомами ГМП и сексуальной дисфункцией, было показано значимое уменьшение симптомов и снижение индекса сексуальной дисфункции у пациенток уже через 12 недель лечения.

Мирабегрон назначается в дозе 50 мг в сутки для лечения ГМП и ургентного недержания мочи [8].

Для оптимизации терапевтической дозы и минимизации побочных эффектов, особенно у пожилых пациентов, часто требуется индивидуальный подход.

Таким образом, препараты из разных групп могут быть объединены для уменьшения дозы каждого соединения или для достижения синергетического эффекта, повышения эффективности и уменьшения побочных эффектов.

Так, например, у пациентов с недостаточной эффективностью антимускаринового препарата солифенацина в дозировке 5 мг вместо повышения его дозы до 10 мг возможно дополнительно назначить Мирабегрон в стандартной дозировке 50 мг один раз в день одновременно с 5 мг солифенацина один раз в день [8].

У женщин в постменопаузе доказательства синергетического использования локальной эстрогенной терапии наряду с антихолинергическими препаратами в лечении ГМП противоречивы [39, 40]. Данные исследования, проведенного в РФ, показывают эффективность комбинации Мирабегрона и локальных форм эстрогенов в лечении ГМП у женщин с ГУМС в постменопаузе. Комбинированное использование антихолинергических препаратов и Мирабегрона может обеспечить синергетический эффект у женщин, у которых недостаточная реакция на монотерапию. Рандомизированное контролируемое исследование пациентов, с неадекватной реакцией на антихолинергическую монотерапию продемонстрировало улучшение симптомов при комбинированном лечении Мирабегроном с антихолинергическим пре-

паратом по сравнению с повышением дозы антихолинергических препаратов [41–46].

Клинический случай

В отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в апреле 2024 г. обратилась пациентка К., 62 года, учительница начальных классов, с жалобами на учащенное мочеиспускание днем до 15 раз и ночью до четырех раз (данные дневника мочеиспускания в течение трех дней), нарушающих работоспособность, сон, а также вызывающие сухость и дискомфорт в области вульвы и влагалища, хронические запоры. Вышеуказанные жалобы беспокоят пациентку в течение последних двух месяцев после проведенного оперативного лечения в феврале 2024 г. в объеме: кольпорафии, кольпоперинеоррафии, леваторопластики по поводу НМТД, выпадение культи купола влагалища, цисто-ректоцеле 3 ст. В последнее время пациентка наблюдала ухудшение состояния в виде учащения ургентных позывов в течение дня до 20 раз. Данные симптомы значительно снижали ее качество жизни, так как пациентка вынуждена каждые 45 мин ходить в туалет. По данным клинико-лабораторного дообследования инфекции и патологии мочевыводящих путей не выявлено. Постменопауза — 10 лет.

Из анамнеза пациентки известно, что она регулярно принимала препараты с целью контроля артериального давления по поводу гипертонической болезни II стадии (Лазартан, Индапамид).

При гинекологическом осмотре выявлено: значительная урогенитальная атрофия, слизистая вульвы атрофичная, бледная и истонченная, pH 7,0, выделения из половых путей слизистые, скудные. Индекс вагинального здоровья 15 (при норме 25).

Урофлоуметрия от апреля 2024 г.: объем выделенной мочи — 340 мл, максимальная скорость потока мочи — 10 мл/с, объем остаточной мочи — 0 мл. Необструктивный тип мочеиспускания.

Из имеющейся клинической картины пациентке был поставлен диагноз: ургентное недержание мочи. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Состояние после кольпорафии, кольпоперинеоррафии, леваторопластики от 20.02.2024 г. Хронические запоры. На основании клинических рекомендаций «Недержание мочи» и «Менопауза и климактерические состояния у женщины» 2024 г. пересмотра, была назначена терапия в объеме: Бетмига (селективный агонист b3-адренорецепторов) 50 мг один раз день перорально в течение 6 мес.; интравагинально эстриол 0,5 мг один раз в день в течение двух недель ежедневно (терапия насыщения), далее — 0,5 мг 2 раза в неделю (поддерживающая терапия) 6 мес. После проведенной терапии селективным агонистом b3-адренорецепторов пациентка обратилась на повторный прием, где отметила значительное улучшение в сокращении неотложных позывов до одного раза утром, количество мочеиспусканий сократилось до восьми раз днем и два раза ночью по данным дневника мочеиспускания, а также отметила, что после терапии локальным эстрогеном уменьшились дискомфорт во влагалище и симптомы диспареунии. По данным ИВЗ — 23 балла, pH 5,0. Пациентке были даны рекомендации по изменению образа жизни, рекомендованы упражнения для мышц тазового дна. На данном этапе пациентка продолжает находиться на поддерживающей терапии эстриолом.

Выводы

У женщин в постменопаузе ГМП — это многофакторное заболевание. Рациональный подход к лечению этого заболевания предполагает комплексную терапию локальным эстриолом, в комбинации с медикаментозной терапией ГМП, модификацию образа жизни, тренировки мочевого пузыря, ЭМС, упражнения для мышц тазового дна. С учетом общего состояния здоровья персонализация терапии позволит минимизировать побочные эффекты и повысить терапевтический эффект.

Местная терапия на основе эстриола эффективна у женщин в постменопаузе. Высокую эффективность в уменьшении частоты позывов и эпизодов недержания мочи, как в монотерапии, так и в комбинации с локальными эстрогенами, показали агонисты бета-3-адренорецепторов (Мирабегрон). Комбинированная терапия позволяет повысить результативность лечения и качество жизни пациенток.

Будущие исследования должны быть направлены на изучение долгосрочной эффективности терапии, а также комбинированный подход, что позволит далее развивать индивидуализированные стратегии в лечении ГМП у женщин в постменопаузе.

Литература / References

1. Robinson D., Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. Neurourol Urodyn. 2011 Jun; 30 (5): 754–7. doi: 10.1002/nau.21106. PMID: 21661025.
2. Portman D.J., Gass M.L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Menopause. 2014 Oct; 21 (10): 1063–8. doi: 10.1097/GME.0000000000000329. PMID: 25160739.
3. Nik-Ahd F., Lenore Ackerman A., Anger J. Recurrent Urinary Tract Infections in Females and the Overlap with Overactive Bladder. Curr Urol Rep. 2018 Sep. 13; 19 (11): 94. doi: 10.1007/s11934-018-0839-3. PMID: 30215140.
4. Monteleone P., Mascagni G., Giannini A. et al. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. Nat Rev Endocrinol. 2018 Apr; 14 (4): 199–215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29393299.
5. Robinson D., Toozs-Hobson P., Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. Menopause Int. 2013 Dec;19 (4):155–62. doi: 10.1177/1754045313511398. PMID: 24336244.
6. Iosif C.S., Batra S., Ek A., Astedt B. Estrogen receptors in the human female lower uninary tract. Am J Obstet Gynecol. 1981 Dec 1; 141(7): 817–20. doi: 10.1016/0002-9378 (81) 90710-9. PMID: 7198384.
7. Batra S.C., Iosif C.S. Progesterone receptors in the female lower urinary tract. J Urol. 1987 Nov; 138 (5): 1301–4. doi: 10.1016/s0022-5347 (17) 43588-9. PMID: 3669191.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Недержание мочи. Клинические рекомендации. 2024. [Ministry of Health of the Russian Federation. Urinary incontinence. Clinical guidelines. 2024. (In Russ.)].
9. Milsom I., Stewart W., Thüroff J. The prevalence of overactive bladder. Am J Manag Care. 2000 Jul; 6 (11 Suppl): S565–73. PMID: 11183899.

10. Temml C., Heidler S., Ponholzer A., Madersbacher S. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. Eur Urol. 2005 Oct; 48 (4): 622–7. doi: 10.1016/j.eururo.2005.04.026. PMID: 15964133.

11. Sexton C.C., Coyne K.S., Thompson C. et al. Prevalence and effect on health-related quality of life of overactive bladder in older americans: results from the epidemiology of lower urinary tract symptoms study. J Am Geriatr Soc. 2011 Aug; 59 (8): 1465–70. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03492.x. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21718275.

12. Stewart W.F., Van Rooyen J.B., Cundiff G.W. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. World J Urol. 2003 May; 20 (6): 327–36. doi: 10.1007/s00345-002-0301-4. Epub 2002 Nov 15. PMID: 12811491.

13. Dmochowski R.R., Newman D.K. Impact of overactive bladder on women in the United States: results of a national survey. Curr Med Res Opin. 2007 Jan; 23 (1): 65–76. doi: 10.1185/030079907X159533. PMID: 17257467.

14. Davis N.J., Vaughan C.P., Johnson T.M. 2nd. et al. Caffeine intake and its association with urinary incontinence in United States men: results from National Health and Nutrition Examination Surveys 2005–2006 and 2007–2008. J Urol. 2013 Jun; 189 (6): 2170–4. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.061. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23276513.

15. Gleason J.L., Richter H.E., Redden D.T. et al. Caffeine and urinary incontinence in US women. Int Urogynecol J. 2013 Feb; 24 (2): 295–302. doi: 10.1007/s00192-012-1829-5. Epub 2012 Jun 15. PMID: 22699886; PMCID: PMC3505252.

16. Abrams P., Andersson K.E. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. BJU Int. 2007 Nov; 100 (5): 987-1006. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07205.x. PMID: 17922784.

17. Robinson D., Cardozo L., Milsom I. et al.Oestrogens and overactive bladder. Neurourol Urodyn. 2014 Sep; 33 (7): 1086–91. doi: 10.1002/nau.22464. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23868110.

18. Hannestad Y.S., Rortveit G., Sandvik H. et al. Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. J Clin Epidemiol. 2000 Nov; 53 (11): 1150–7. doi: 10.1016/s0895-4356 (00) 00232-8. PMID: 11106889.

19. Khizer Z., Sadia A., Sharma R. et al. Drug Delivery Approaches for Managing Overactive Bladder (OAB): A Systematic Review. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Apr 26; 14 (5): 409. doi: 10.3390/ph14050409. PMID: 33925860; PMCID: PMC8146593.

20. Cardozo L.D., Wise B.G., Benness C.J. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women — a double-blind placebo-controlled study. J Obstet Gynaecol. 2001 Jul; 21 (4): 383–5. doi: 10.1080/01443610120059941. PMID: 12521832.

21. Tincello D.G., Taylor A.H., Spurling S.M. et al. Receptor isoforms that mediate estrogen and progestagen action in the female lower urinary tract. J Urol. 2009 Mar; 181 (3): 1474–82. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.104. Epub 2009 Jan 20. PMID: 19157432.

22. Subak L.L., Wing R., West D.S., Franklin F., Vittinghoff E., Creasman J.M. et al. PRIDE Investigators. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. N Engl J Med. 2009 Jan 29;360(5):481–90. doi: 10.1056/NEJMoa0806375. PMID: 19179316; PMCID: PMC2877497.

23. Burgio K.L., Kraus S.R., Menefee S., Borello-France D., Corton M., Johnson H.W. et al. . Urinary Incontinence Treatment Network. Behavioral therapy to enable women with urge incontinence to discontinue drug treatment: a randomized trial. Ann Intern Med 2008 Aug 5;149(3):161–9.

24. Tomlinson B.U., Dougherty M.C., Pendergast J.F., Boyington A.R. et al. Dietary caffeine, fluid intake and urinary incontinence in older rural women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1999;10(1):22–8. doi: 10.1007/pl00004009. PMID: 10207763.

25. Ostaszkiewicz J., Johnston L., Roe B. Timed voiding for the management of urinary incontinence in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2004(1): CD002802. doi:10.1002/14651858.CD002802.pub2. PMID: 14973993; PMCID: PMC6993947.

26. Davis S.R., Lambrinoudaki I., Lumsden M. et al. Nat Rev Dis Primers. 2015 Apr 23; 1: 15004. doi: 10.1038/nrdp.2015.4. PMID: 27188659.

(Полный список литературы вы можете запросить в редакции.)

Вклад авторов. И.А. Аполихина, А.С. Саидова, Т.А. Тетерина: сбор и анализ материала; Т.А. Тетерина: перевод и адаптация на русский язык, И.А. Аполихина, Т.А. Тетерина, А.С. Саидова: обработка результатов исследования, написание статьи.
Authors' contribution. I.A. Apolikhina, A.S. Saidova, T.A. Teterina: collection and analysis of material; T.A. Teterina: translation and adaptation into Russian, I.A. Apolikhina, T.A. Teterina, A.S. Saidova: processing of research results, writing of the 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 externat funding.
Статья поступила: 28.10.2024.
Принята к публикации: 23.11.2024.
Accepted for publication: 28.10.2024.
Article received: 23.11.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО 1-й МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тел.: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru
ORCID: 0000-0002-4581-6295
Саидова Айна Салавдиновна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тел.: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru
ORCID: 0000-0003-3473-3109
Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Тел.: +7 (495) 531-44-44.
E-mail: med@oparina4.ru ORCID: 0000-0002-6116-264X

AUTHORS INFORMATION
Apolikhina Inna Anatolyevna, MD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the Federal State Budgetary Institution NMIC AGP named after Academician V.I. Kulakova of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology of the Institute of Professional Education of the 1st Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4 Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia. Тел.: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru
ORCID: 0000-0002-4581-6295
Saidova Aina Salavdinovna, PhD, obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the Federal State Budgetary Institution NMIC AGP named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Address: 4 Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Тел.: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru
ORCID: 0000-0003-3473-3109
Teterina Tatyana Alexandrovna, PhD, obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of the Federal State Budgetary Institution NMIC AGP named after. Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia. Address: 4 Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia. Тел.: +7 (495) 531-44-44.
E-mail: med@oparina4.ru ORCID: 0000-0002-6116-264X

УДК 616–091.8;618.146–006

Микропапиллярная карцинома молочной железы: от молекулярных характеристик до прогноза

Ю.В. Бикеев[1], к.м.н., **М.А. Шамилова**[2], **А.Н. Сенча**[1], д.м.н., **Ю.П. Гайлиш**[1], к.м.н., **Е.В. Ошкина**[1], **В.А. Хияева**[1], **Н.А. Зайцев**[1], **Я.М. Абакаров**[3]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
[2] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
[3] ГБУ РД «Республиканский онкологический центр», г. Махачкала, Республика Дагестан

РЕЗЮМЕ. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом рака и второй по частоте причиной смерти среди женщин во всем мире [1]. В основном гистологические типы РМЖ представлены различными формами неспецифической инвазивной протоковой карциномы, в том числе и инвазивной микропапиллярной карциномы (ИМПК) (invasive micropapillary carcinoma (IMPC), которая является редким гистологическим типом и на долю которой приходится 3–6% всех случаев инвазивного рака молочной железы [2]. Ее эпидемиологические особенности, принципы лечения и прогностические факторы остаются дискутабельными. ИМПК была впервые описана Луна-Море, как атипичные опухолевые клетки с папиллярной или папиллярноподобной структурой, без фиброваскулярного ядра, с особым пространственным расположением с изменением полярности клеток [3–6]. К распространенным симптомам инвазивной микропапиллярной карциномы относятся: пальпируемые уплотнения в молочной железе, возможны изменения кожи и соска, а также патологические выделения из соска. Часто ИМПК характеризуется ранним обнаружением опухолей большого размерва с быстрым метастазированием в подмышечные лимфатические узлы [7, 8], что является одним из основных факторов, приводящим к выявлению заболевания на поздних стадиях и к более частым послеоперационным местным рецидивам у пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНВАЗИВНАЯ МИКРОПАПИЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА (ИМПК), ПОЛЯРНОСТЬ КЛЕТОК, ЧИСТЫЙ И СМЕШАННЫЙ ВИД ИМПК

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Бикеев Ю.В., Шамилова М.А., Сенча А.Н. и соавт. Микропапиллярная карцинома молочной железы: от молекулярных характеристик до прогноза. 2024; 4 (28): 43–47. [Bikeev Yu.V., Shamilova M.A., Sencha A.N. et al. Micropapillary breast carcinoma: from molecular characteristics to prognosis. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 4 (28): 43–47. (In Russ.)].

UDC 616–091.8;618.146–006

Micropapillary Breast Carcinoma: from Molecular Characteristics to Prognosis

Yu.V. Bikeev[1], **M.A. Shamilova**[2], **A.N. Sencha**[1], **Yu.P. Gailish**[1], **E.V. Oshkina**[1], **V.A. Khiyaeva**[1], **N.A. Zaitsev**[1], **Ya.M. Abakarov**[3]

[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 the Russian Federation, Moscow, Russia
[2] FGBOU DPO «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[3] GBU RD «Republican Cancer Center», Makhachkala, Republic of Dagestan

SUMMARY. Breast cancer (BC) is the most common type of cancer and the second most common cause of death among women worldwide [1]. Histological types of breast cancer In general, histological types of breast cancer are represented by various forms of nonspecific invasive ductal carcinoma, including invasive micropapillary carcinoma (IMPC), which is a rare histological type, accounting for 3–6% of all cases of invasive breast cancer [2]. Its epidemiological features, treatment principles and prognostic the factors remain controversial. IMPC was first described by Luna-Sea as atypical tumor cells with a papillary or papillary-like structure, without a fibrovascular nucleus, with a special spatial arrangement with a change in cell polarity [3–6]. Common symptoms of invasive micropapillary carcinoma include: palpable seals in the mammary gland, possible changes in the skin and nipple, as well as pathological discharge from the nipple. IMPC is often characterized by the early detection of large tumors with rapid metastasis to the axillary lymph nodes [7, 8], which is one of the main factors leading to the detection of the disease in late stages and to more frequent postoperative local relapses in patients.

KEYWORDS: INVASIVE MICROPAPILLARY CARCINOMA (IMPC), CELL POLARITY, PURE AND MIXED TYPE OF IMPC

Введение

Отличительными чертами ИМПК по сравнению с более распространенной инвазивной протоковой карциномой (IDC) являются более старший возраст на момент манифестации, большой размер опухоли, наличие регионарных метастазов, повышенные показатели лимфоваскулярной инвазии (LVI), рецепторов эстрогена (ER) и рецепторов человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER-2) [9]. Проведенное в 2019 г. исследование Льюиса показало, что у 55,2% пациентов с ИМПК наблюдалось поражение регионарных

лимфоузлов на момент постановки диагноза. Значительная часть случаев ИМПК классифицируется как опухоли с низкой дифференцировкой (Grade-III) по сравнению с IDC. Зекиоглу и соавт. выступали за то, чтобы диагноз ИМПК ставился, когда папиллярный компонент составляет более 75% опухоли [10]. Де Ла Круз предположил, что порог 33% следует учитывать при постановке диагноза ИМПК [11]. Таким образом, вопросы молекулярных особенностей, диагностики, выбора персонализированного алгоритма лечения при микропапиллярной карциноме молочной железы остаются дискутабельными и требуют дальнейшего изучения.

Гистопатологическая и молекулярная характеристика ИМПК

Отдельный морфологический подтип РМЖ — ИМПК, характеризующийся небольшими скоплениями опухолевых клеток, окруженными лакунарными или сфероидальными пространствами. Цитоплазма имеет гранулярную или эозинофильную природу. Обратная полярность, описываемая как модель роста «изнутри-наружу» или «латерально-наружу», является примечательной особенностью. В этой конфигурации апикальная поверхность клетки обращена к строме, а не к просвету [12].

Изменение полярности внутри этих кластеров увеличивает их потенциал к инвазии и метастазированию. Из-за обратной полярности и неструктурированных пространств наблюдается существенное отсутствие связей между кластерами опухолевых клеток, что облегчает их разделение на более мелкие кластеры или даже отдельные клетки с ускорением возможности их инвазии и метастазирования. Несколько биомаркеров, таких как Krebs Von den Lungen (KL-67), гликопротеин муцина-1 (MUC1), аннексин (ANX A2) и антиген эпителиальной мембраны (EMA), связаны с патологическим прогрессированием и прогнозом ИМПК. Важность иммуногистохимического выявления ANX A2, EMA и MUC1 в качестве маркеров золотого стандарта в определении ИМПК исключать нельзя [13, 14].

Такие молекулы рецепторов, как компоненты сиаловой кислоты Sialyl-Lewis X (sLex) и мембраносвязанный рецептор хемокина CXC типа 4 (CXCR4), участвуют в механизмах уклонения опухоли от иммунного ответа. Взаимодействие между sLex, сверхэкспрессированным на кластерах клеток ИМПК, и E-селектином, высокоэкспрессированным на поверхностях эндотелиальных клеток лимфы, обеспечивает лимфатическую инвазию и LNM в ИМПК. В опухолевых клетках ИМПК мембраносвязанный рецептор хемокина CXC типа 4 (CXCR4) и фактор-1 из стромальных клеток (SDF-1), при взаимодействии с лимфатическими эндотелиальными клетками являются одним из ключевых этапов в лимфатическом пути метастазирования [15]. Потеря экспрессии домена взаимодействия AT-Rich Interaction Domain 1A (ARID1A) в значительной степени связана с десятилетней общей и безрецидивной выживаемостью (OS), особенно в подгруппе люминального B подтипа опухоли. Многие механизмы и сигнальные пути, влияющие на прогрессирование ИМПК, включают регуляцию клеточного цикла, метаболические нарушения и сигнальные пути. Немногие генетические аберрации, такие как вариации одиночных нуклеотидов (SNV) и CNV связаны с различными процессами пролиферации, инвазии, метастазирования и уклонения от иммунного ответа, а ациенты с выраженными аномалиями CNV имели худшие прогнозы. LNM значительно коррелировал с CNV, чем с SNV в IMPC. Это подчеркнуло важность изучения CNV в геноме для расшифровки инвазивных и метастатических механизмов в клетках ИМПР [16].

Молекулярные подтипы ИМПК и их связь с выживаемостью

В зависимости от проведенного лечения была установлена связь между молекулярными подтипами ИМПК и выживаемостью. В когортном исследовании за период 2010–2018 гг. молекулярные подтипы были разделены на четыре разновидности: (HR)+/HER2– (люминальный A), HR+/HER2- (люминальный-B HER2-негативный), HR–/HER2– [трижды -негативные (TN)] и HR–/HER2+ (люминальный B, HER2-положительный). В это исследование были включены 1180 пациентов с ИМПК, смертность — у 99 пациентов (8,4%), у 53 (из 99) пациентов (53,5%) наблюдалась смертность, связанная с раком молочной железы (DSS). Продолжительность наблюдения составила 40 мес.

Лечение с применением химиотерапии, лучевой терапии и их комбинации было связано с лучшей выживаемостью при HR+/HER2+ и HR+/HER2– молекулярных подтипах. Тем не менее при молекулярном подтипе HR–/HER2– использование химиотерапии в схемах лечения было связано с худшей общей выживаемостью, хотя лучевая терапия в послеоперационном периоде улучшала показатели общей и безрецидивной выживаемости. Хирур-

Лечение с применением химиотерапии, лучевой терапии и их комбинации было связано с лучшей выживаемостью при HR+/HER2+ и HR+/HER2– молекулярных подтипах. Тем не менее при молекулярном подтипе HR–/HER2– использование химиотерапии в схемах лечения было связано с худшей общей выживаемостью, хотя лучевая терапия в послеоперационном периоде улучшала показатели общей и безрецидивной выживаемости

гическое лечение при HR+/HER2+ и HR+/HER2– молекулярном подтипе не было связано с лучшей общей выживаемостью. Однако хирургическое лечение в объеме мастэктомии было связано с лучшей общей выживаемостью при трижды негативном молекулярном подтипе РМЖ (TN) [17]. Независимым фактором ИМПК, который мог существенно влиять на исход выживаемости пациентов, являлась лучевая терапия в схемах лечения [18]. Liu et al. обнаружили, что лучевая терапия может обеспечить значительные преимущества в выживаемости у больных РМЖ молодого возраста на ранних стадиях, при HER2+ [19]. О лучших показателях общей и безрецидивной выживаемости пациенток, перенесших органосохраняющую операцию с последующей лучевой терапией, по сравнению с мастэктомией сообщили Onitilo et al. [20]. Комбинированная терапия не ассоциировалась с увеличением выживаемости у пациенток с молекулярным подтипом трижды-негативного рака, который в сравнении с другими фенотипами РМЖ имеет ограниченные возможности лечения, склонен к рецидивам и метастазированию, имеет плохой прогноз. Следует признать некоторые ограничения этого исследования: его дизайн считается ретроспективным и существуют по этому поводу предубеждения. Данные об экспрессии Ki67 и эндокринной терапии, которые были ограничены базой данных SEER, были недоступны; ИМПК из-за своей редкости имеет ограниченный размер выборки даже на основе большой базы данных SEER [21].

Инструментальная диагностика

Проведено исследование, в котором сравнивали особенности визуализации с использованием маммографии, ультразвукового исследования и маммографии с контрастным усилением. В исследование были включены 68 пациенток с гистопатологически подтвержденной ИМПК, которым проведены маммография, УЗИ и контрастная маммография. «Чистая» форма ИМПК была выявленна в 64,7% случаев, а «смешанная» форма — в 35,3% [25].

Агрессивное клиническое течение показали большинство случаев, с лимфоваскулярной инвазией (в 76,5% случаев), в 60,3% случаев выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах, при этом стадия N3 была зарегистрирована у ¼ пациентов. При анализе результатов маммографии и ультразвукового исследования была обнаружена значительная связь между неправильной формой узла и нечеткостью краев. В половине случаев выявлена кальцификация узлового образования. Таким образом, маммографические и ультразвуковые признаки ИМПК неотличимы от других агрессивных типов РМЖ. Высокая связь ИМПК с лимфоваскулярной инвазией и высоким риском лимфогенного метастазирования требует тщательного ультразвукового исследования подмышечных, под-, надключичных областей и парастернальных лимфатических узлов.

Прогноз

Стадия, на которой выявлено заболевание, гистологическое строение, фенотип опухоли оказывают комплексное влияние на прогноз у больных с этой формой РМЖ. Более низкая степень дифференцировки опухоли (G) чаще связана с худшим прогнозом. Опухоли с Grade 3 и 4 имеют в 2,3 раза более высокий риск смертности.

Стадия, на которой выявлено заболевание, гистологическое строение, фенотип опухоли оказывают комплексное влияние на прогноз у больных с этой формой РМЖ. Более низкая степень дифференцировки опухоли (G) чаще связана с худшим прогнозом. Опухоли с Grade 3 и 4 имеют в 2,3 раза более высокий риск смертности

Инфильтрация лимфоцитов, связанных с опухолью. Во всей группе уровень лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TILs), был высоким; обнаружен во всех случаях чистой группы, что указывает на значительную разницу между двумя группами (p = 0,002). Смешанная группа не имела значимой связи между плотностью TILs и выживаемостью (p =0,523).

Соотношение внутрипротоковых компонентов. В чистой группе частота возникновения протоковой карциномы in situ крайне низкая, практически отсутствует, что существенно отличается от смешанной группы (p<0,001). Кроме того, смертность увеличивается в 12,2 раза в чистой группе при увеличении внутрипротокового компонента (более 5%).

Размер опухоли. В случаях со смешанными характеристиками наблюдалось заметное увеличение уровня смертности в 5 раз (p<0,001) для опухолей размером более 20 мм. Однако размер опухоли не влиял на прогноз в чистых случаях. Средний размер опухоли составил 56 мм для чистых случаев IMPC и 47 мм для смешанных случаев. Несмотря на относительно больший размер опухоли, наблюдаемый в чистых случаях, статистически значимой разницы в сравнительном анализе и анализе выживаемости не наблюдалось (p = 0,356, p = 0,137 соответственно) [22].

Местное распространение. Поражение кожи в чистых случаях увеличивало риск смертности в 9,6 раза. В смешанных случаях смертность увеличивалась в 3,8 раза у пациентов с клиническими местно-распространенными формами РМЖ.

Биомаркер N-cad. Повышенная экспрессия N-cad в группе чистого ИМПК была связана со значительно более короткой общей и безрецидивной выживаемостью. Повышенная экспрессия N-cad была связана с повышением риска смертности в чистой группе в 14 раз.Такая связь не была обнаружена в смешанной группе. Эти результаты свидетельствуют о том, что прогностический эффект N-cad, наблюдаемый во всей когортной группе, в первую очередь обусловлен его влиянием на случаи чистого типа ИМПК. Дока-

зательства на молекулярном уровне подтверждают идею о том, что чистый и смешанный тип ИМПК являются отдельными формами с различным клиническим течением. При анализе выживаемости маркеров E-cad, β-cat и CD44 в чистых и смешанных группах пациентов не наблюдалось существенного влияния на выживаемость. Эти результаты свидетельствуют о возможном отсутствии изменений в экспрессии E-cad в тесно связанных группах, вероятно, что клетки ИМПК сохранили свои эпителиальные свойства [23].

По данным исследования SEER, в которое были включены 1123 пациентки с диагнозом ИМПК МЖ, после хирургического лечения в период с 1998 по 2019 г. была построена модель по прогностическим параметрам с использованием методов машинного обучения: год, возраст, статус HER2, размер опухоли, раса, ER, PR, лекарственная терапия, объем хирургического вмешательства и наличие лучевой терапии в схеме лечения. Первичными конечными точками были общая выживаемость (OS) и выживаемость, связанная с заболеванием (DSS). В возрасте < 65 лет и ⩾ 65 лет были 639 (56,9%) и 484 (43,1%) пациенток соответственно. Стадирование TNM распределено следующим образом: I стадия — 513 (45,7%) случаев, II стадия — 369 (32,9%) случаев, III стадия — 186 (16,6%) случаев и IV стадия — 35 (3,1%) случаев. HR+/HER2− был наиболее распространенным гистологическим фенотипом ИМПК, HR+/HER2+ — 14% случаев; тройной негативный РМЖ был наименее распространенным подтипом. Большинство пациентов получали хирургическое и лучевое лечение без использования системной химиотерапии− без хирургического вмешательства: n = 70 [6,2%], мастэктомия: n = 1051 [93,6%]); без лучевой терапии: n = 447 [39,8%], с применением лучевой терапии: n = 676 [60,2%]); одинаковая доля пациентов получала лечение с применением и без применения химиотерапии (без химиотерапии: n = 593 [52,8%] по сравнению с химиотерапией: n = 530 [47,2%]). За включенными в исследование пациентами медианный период наблюдения составил 52 месяца. Пациенты в возрасте> 65 лет имели значительно худший прогноз, чем пациенты более молодого возраста. Общая выживаемость была хуже у пациентов с подтипом HR-/HER2−, чем у пациентов с другими гистологическими подтипами опухоли.

Получавшие лучевую терапию пациенты с ИМПК продемонстрировали преимущество в выживании по сравнению с больными без послеоперационного облучения. Однако те, кто получил химиотерапию, и те, кто не получил, существенно не различались с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости. Первичная локализация опухоли в молочной железе также оказывала влияние на прогноз у пациентов с ИМПК. У пациенток с локализацией опухолевого процесса в нижне-наружном квадранте отмечено ухудшение прогноза [24]. Раса пациенток не выявила прогностического значения на выживаемость. Комбинированное лечение привело к улучшению показателей общей выживаемости и продолжительности жизни. Смертность была значительно выше у пациентов в III и IV стадии опухолевого процесса, чем у пациентов с первично-операбельными формами РМЖ. Риск смертности, связанной с заболеванием (DSS), и смертности по любой причине (OS) существенно снизил хирургическое лечение.

Заключение

ИМПК МЖ представляет собой редкий тип инвазивного РМЖ, который обладает выраженным злокачественным потенциалом: лимфоваскулярная инвазия и быстрое лимфогенное метастазирование. Со степенью злокачественности ИМПК и прогностическими результатами значительно коррелируют некоторые биологические маркеры. Такие маркеры, как KL-67, MUC1, ANX A2 и антиген эпителиальной мембраны (EMA), связаны с патологическим прогрессированием и худшим прогнозом ИМПК. Прогрессирование ИМПК с генетической точки зрения обусловлено несколькими генетическими мутациями, в частности SNV и CNV. Иммунологически клетки ИМПК способны к иммунному уклонению после подавления различных специфических экспрессий генов, тогда как эти клетки могут проявлять повышенную липидную метаболическую активность, если рассматривать их с метаболической точки зрения. Следует отметить, что эволюция ИМПК неразрывно связана с множеством молекулярных и клеточных механизмов. Изучение всех механизмов неразрывно связано с новыми достижениями лекарственной, лучевой терапии и хирургического метода лечения.

Литература / References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Статистика рака, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72:7–33.
2. Ye F., Yu P., Li N., Yang A., Xie X., Tang H. и др. Прогноз инвазивной микропапиллярной карциномы по сравнению с инвазивной протоковой карциномой в груди: метаанализ исследований PSM. Breast. 2020;51:11–20.
3. Луна-Море С., Де Лос Сантос Ф., Бретон Дж. Дж., Каньядас М.А., Эстроген, рецепторы P. C-ERBB-2, p53 и BCL-2 в тридцати трех инвазивных микропапиллярных карциномах молочной железы. Патол — Res Pract. 1996;192:27–32.
4. Байрамоглу Х., Зекиоглу О., Эрхан Й., Чириш М., Оздемир Н. Тонкоигольная аспирационная биопсия инвазивной микропапиллярной карциномы молочной железы: отчет о пяти случаях. Diagn Cytopathol. 2002;27:214–7.
5. Öngürü Ö., Deveci S., Günhan Ö. Цитологические данные инвазивной микропапиллярной карциномы молочной железы: отчет о двух случаях. Цитопатология. 2002;13:160–3.
6. Ким М.Дж., Гонг Г., Джу Х.Дж., Ан Ш.Х., Ро Дж.Й. Иммуногистохимические и клинико-патологические характеристики инвазивной протоковой карциномы молочной железы с компонентом микропапиллярной карциномы. Arch Pathol Lab Med. 2005;129.
7. Ота Д., Тояма Т., Итихара С., Мизутани М., Камей К., Ивата Х. Случай инвазивной микропапиллярной карциномы молочной железы. Рак молочной железы. 2007;14:323–6.
8. Чэнь Л., Ланг Й.Ф., Го Р., Сан Х., Цуй Й. Карцинома молочной железы с микропапиллярными признаками: клинико-патологическое исследование и долгосрочное наблюдение 100 случаев. Int J Surg Pathol. 2008;16:155–63.
9. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. (2018). Глобальная статистика рака 2018: оценки GLOBOCAN заболеваемости и смертности во всем мире для 36 видов рака в 185 странах. CA Cancer J Clin 68:394–424.
10. Будчиес Дж., фон Винтерфельд М., Клаушен Ф., Бокмайр М., Леннерц Дж.К., Денкерт С. и др. (2015). Картина

закономерностей метастатического прогрессирования при основных видах рака человека. Онкоцель 6: 570–583.

11. Cserni G. (2020). Гистологический тип и типирование карцином молочной железы и классификация ВОЗ меняются с течением времени. Pathologica 112:25–41.
12. Дженкинс С., Качур М.Е., Речач К., Уэллс Дж.М., Липковиц С. (2021). Редкие подтипы рака молочной железы. Curr Oncol Rep.
13. Ян Y.L., Лю В.В., Чжан Х., Фу L. (2016). Инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы: обновление. Arch Pathol Lab Med 140:799–805
14. Chen A.C., Paulino A.C., Schwartz M.R., Rodriguez A.A., Chang J.C et al. (2014). Популяционное сравнение прогностических факторов при инвазивной микропапиллярной и инвазивной протоковой карциноме молочной железы. Br J Cancer 111:619–622.
15. Chen A.C., Paulino A.C., Schwartz M.R., Rodriguez A.A. et al. (2013). Прогностические маркеры инвазивной микропапиллярной карциномы молочной железы: популяционный анализ. Clin Breast Cancer 13:133–139
16. Guo X., Chen L., Lang R., Fan Y., Zhang X., Fu L. (2006). Инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы: связь патологических признаков с метастазами в лимфатические узлы. Am J Clin Pathol 126:740–746
17. Льюис Г.Д., Син И., Хак В., Патель Т., Шварц М., Чен А. и др. (2019). Прогноз лимфотропной инвазивной микропапиллярной карциномы молочной железы, проанализированный с использованием данных из Национальной базы данных по раку. Cancer Commun 39:1–9.
18. Ide Y., Horii R., Osako T., Ogura K., Yoshida R., Iwase T. и др. (2011). Клинико-патологическое значение компонента инвазивной микропапиллярной карциномы в инвазивной карциноме молочной железы. Pathol Int 61:731–736.
19. Zekioglu O., Erhan Y., Çiris M., Bayramoglu H., Özdemir N. (2004). Инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы: высокая частота метастазов в лимфатические узлы с экстранодальным распространением и ее иммуногистохимический профиль по сравнению с инвазивной протоковой карциномой. Histopathology 44:18–23.
20. Chen L., Fan Y., Lang R., Guo X., Sun Y., Cui L. и др. (2008). Особенности: клинико-патологическое исследование и долгосрочное наблюдение 100 случаев. Int J Surg Pathol 16(2):155–163
21. Ван Р., Ли Н., Ван XJ, Чэнь Т., Чжан Х., Чэн И. и др. (2021). Различия в клинико-патологических характеристиках чистых и смешанных инвазивных микропапиллярных карцином молочной железы из восточного Китая. Ann Transl Med 9:412.
22. Gokce H., Durak M.G., Akin M.M., Canda T., Balci P., Ellidokuz H. и др. (2013). Инвазивная микропапиллярная карцинома груди: клинико-патологическое исследование 103 случаев необычного и высокоагрессивного варианта карциномы груди. Breast J 19:374–381.
23. Hao S., Zhao Y.Y., Peng J.J., Ren F., Yang W.T., Da Yu.K. и др. (2019). Инвазивная микропапиллярная карцинома молочной железы не имела разницы в прогнозе по сравнению с инвазивной протоковой карциномой: анализ с сопоставлением предрасположенности. Sci Rep 9:1–8.
24. Gruel N., Benhamo V., Bhalshankar J., Popova T., Fréneaux P., Arnould L. et al. (2014). Изменения генов полярности в чистых инвазивных микропапиллярных карциномах молочной железы. Breast Cancer Res.
25. Сенча А.Н., Бикеев Ю.В., Родионов В.В. и др. Инновации ультразвуковой визуализации опухолей молочной железы. Медицинский оппонент. 2019; 3 (7): 89–92. [Sencha A.N., Bikeev Y.V., Radionov V.V. et al. Innovations of ultrasonic visualization of breast tumors. Meditsinskiy opponent=Medical opponent. 2019; 3 (7): 89–92. (In Russ.)].

Вклад авторов. Ю.В. Бикеев, М.А. Шамилова, А.Н. Сенча, Ю.П. Гайлиш, Е.В. Ошкина, В.А. Хияева, Н.А. Зайцев, Я.М. Абакаров: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. Yu.V. Bikeev, M.A. Shamilova, A.N. Sencha, Yu.P. Gailish, E.V. Oshkina, V.A. Khiyaeva, N.A. Zaitsev, Ya.M. Abakarov: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 27.09.2024.
Принята к публикации: 10.11.2024.
Article received: 27.09.2024.
Accepted for publication: 10.11.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Бикеев Юрий Васильевич, к.м.н., врач УЗД отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики, врач-онколог отделения патологии молочной железы*
Шамилова Мадина Арслановна, клинический ординатор кафедры онкологии и паллиативной медицины**
Сенча Александр Николаевич, д.м.н., заведующий отделом визуальной диагностики*
Гайлиш Юрий Петрович, к.м.н., врач-онколог, заведующий по клинической работе отделения патологии молочной железы*
Ошкина Елена Викторовна, врач-онколог отделения патологии молочной железы *
Хияева Виктория Аркадьевна, врач-онколог отделения патологии молочной железы*
Зайцев Никита Андреевич, аспирант*
Абакаров Ярахмед Магомедович, врач-онколог отделения маммологии ***
*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.
**ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Телефон: +7 (495) 680-05-99. E-mail: rmapo@rmapo.ru
***ГБУ РД «Республиканский онкологический центр». Адрес: 367008, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, д. 24. Телефон: 8 (800) 511-31-37. E-mail: gbu_onkologcentr@e-dag.ru

AUTHORS INFORMATION
Bikeev Yuri Vasilyevich, PhD., ultrasound doctor of the Ultrasound and Functional Diagnostics Department of the Visual Diagnostics Department, oncologist of the Department of Breast Pathology*
Shamilova Madina Arslanovna, Clinical Resident of the Department of Oncology and Palliative Medicine**
Sencha Alexander Nikolaevich, MD, Head of the Department of Visual Diagnostics*
Gailish Yuri Petrovich, PhD, Oncologist, Head of Clinical Work at the Department of Breast Pathology*
Oshkina Elena Viktorovna, oncologist at the Department of Breast Pathology*
Khiyaeva Victoria Arkadyevna, oncologist at the Department of Breast Pathology*
Zaitsev Nikita Andreevich, PhD student*
Abakarov Yarakhmed Magomedovich, oncologist at the Department of Mammology ***
*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 the Russian Federation. Address: 4 Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia. Phone: +7 (495) 680-05-99. E-mail: secretariat@oparina4.ru
**FGBOU DPO «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 125993, Moscow, Barricadnaya str., 2/1, building 1. Phone: +7 (495) 680-05-99. E-mail: rmapo@rmapo.ru
***GBU RD «Republican Cancer Center». Address: 24 Gaidar Gadzhiyev str., Makhachkala, Republic of Dagestan, 367008. Phone: 8 (800) 511-31-37. E-mail: gbu_onkologcentr@e-dag.ru

УДК 618.2

Пузырный занос и живой плод: течение беременности и прогноз Часть 1. Деторождение

Л.А. Мещерякова[1], д.м.н., **М.А. Чекалова**[2], д.м.н., профессор, **А.И. Карселадзе**[3], д.м.н., профессор, **С.Ж. Данелян**[4], к.м.н., **О.Н. Стрельцова**[5], к.м.н., **О.А. Мещеряков**[6]

[1] ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства», Московская область, г. Одинцово, Россия
[2] Академия постдипломного образования, г. Москва, Россия
[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
[4] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия
[5] Европейский медицинский центр (ЕМС), г. Москва, Россия
[6] Московский физико-технический институт (МФТИ), г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Пузырный занос входит в группу редких, ассоциированных с беременностью заболеваний, объединенных термином «гестационная трофобластическая болезнь». Заболеваемость гестационной трофобластической болезнью находится в интервале от 1:1200 до 1:200 беременностей, а частота встречаемости пузырного заноса составляет от 1:1500 до 1:500 беременностей. Цель исследования — изучение клинических особенностей в течение беременности, ассоциированной с пузырным заносом. Полученные результаты наглядно продемонстрировали, что, несмотря на сопутствующие трудности и риски, связанные с невынашиванием, благоприятное завершение беременности, сосуществующей с пузырным заносом, возможно при верно выбранной врачебной тактике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГЕСТАЦИОННАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ, ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС, МОЛЯРНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ, ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ, ПОСТМОЛЯРНАЯ ГЕСТАЦИОННАЯ НЕОПЛАЗИЯ, НЕВЫНАШИВАНИЕ, УГРОЗА ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Мещерякова Л.А., Чекалова М.А., Карселадзе А.И. и др. Пузырный занос и живой плод: течение беременности и прогноз. Ч. 1. Деторождение. Медицинский оппонент. 2024; 4 (28): 48–54. [Meshcheryakova L.A., Chekalova M.A., Karseladze A.I. et al. Hydatidiform mole and living fetus: pregnancy course and prognosis. Part 1. Childbirth. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2024; 4 (28): 48–54. (In Russ.)].

UDC 618.2

Hydatidiform Mole and Living Fetus: Pregnancy Course and Prognosis Part 1. Childbirth

L.A. Meshcheryakova[1], **M.A. Chekalova**[2], **A.I. Karseladze**[3], **S. Zh. Danelyan**[4], **O.N. Streltsova**[5], **O.A. Meshcheryakov**[6]

[1] Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center of Physicochemical Medicine named after Academician Yu.M. Lopukhin of the Federal Medical and Biological Agency», Odintsovo, Russia
[2] Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia
[3] 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 the Russian Federation, Moscow, Russia
[4] State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow «Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Moscow Department of Healthcare», Moscow, Russia
[5] European Medical Center (EMC), Moscow, Russia
[6] Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia

SUMMARY. Hydatidiform mole is a rare pregnancy-associated disorder collectively known as gestational trophoblastic disease. The incidence of gestational trophoblastic disease ranges from 1: 1200 to 1: 200 pregnancies, while the incidence of hydatidiform mole ranges from 1: 1500 to 1: 500 pregnancies. The aim of the study was to investigate the clinical features during pregnancy associated with a hydatidiform mole. The results clearly demonstrated that, despite the associated difficulties and risks, associated with miscarriage, a favorable outcome of pregnancy coexisting with a hydatidiform mole is possible with the right medical tactics.

KEYWORDS: GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE, HYDATIDIFORM MOLE, MOLAR PREGNANCY, PERSISTENT TROPHOBLASTIC TUMOR, POSTMOLAR GESTATIONAL NEOPLASIA, MISCARRIAGE, THE THREAT OF TERMINATION OF PREGNANCY

Введение

Термин «гестационная трофобластическая болезнь» объединяет ряд редких, ассоциированных с беременностью доброкачественных и злокачественных новообразований. К группе доброкачественных трофобластических опухолей (ТО) относят частичный и полный пузырный занос.

Заболеваемость пузырным заносом в разных странах мира сильно варьирует: так, в Азии она составляет около одного случая на 500 беременностей, тогда как на Ближнем Востоке и в Африке —

один случай на 1000 беременностей, а в Европе и Северной Америке — один случай на 1500 беременностей [1].

В основе патогенеза пузырного заноса лежат дефекты гаметогенеза и оплодотворения. При наличии таких дефектов в результате этих процессов формируется зигота с патологическим набором генетического материала, состав которого определяет принадлежность опухоли к группе полного или частичного пузырного заноса. Для полного пузырного заноса характерен диплоидный набор хромосом, 46XX или 46XY, формирующийся двумя отцовскими гаплоидными наборами, полученными от одного или двух сперматозоидов. Клетки частичного пузырного заноса содержат триплоидный набор хромосом, который наряду с двумя отцовскими гаплоидными наборами включает в себя один материнский.

Помимо генетических различий, две эти опухоли характеризуются различной клинической картиной. Так, в случае полного пузырного заноса уровень основного маркера гестационной трофобластической болезни, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), как правило, превышает таковой при частичном пузырном заносе, а частота осложнений и частота последующего развития злокачественных форм выше.

Проблема сосуществования жизнеспособного плода и пузырного заноса при многоплодной беременности занимает в клинической практике особое место. Это состояние является крайне редким и встречается с частотой от 1 на 20 000 до 1 на 100 000 беременностей [7–9]. В связи с высоким риском тяжелых дородовых и послеродовых осложнений, к которым относятся вагинальные кровотечения, преэклампсия, гипертиреоз, самопроизвольные аборты, преждевременные роды, внутриутробная гибель плода и постмолярная гестационная трофобластическая неоплазия, ведение беременности, сосуществующей с пузырным заносом, является непростой задачей, которая требует участия группы врачей различных специальностей [2]. Несмотря на существование высокого риска самопроизвольного аборта, около 40–60% подобных беременностей завершается живорождением [3]. Риск развития гестационной трофобластической неоплазии при нормальной беременности с сопутствующим пузырным заносом по сравнению с одноплодным пузырным заносом увеличивается от 15–20 до 27–46%. Несмотря на это, при нормальных генетических данных и результатах ультразвуковых исследований плода, а также отсутствии осложнений беременность может быть пролонгирована [4–6].

В отечественной медицинской литературе описаны лишь единичные клинические наблюдения, посвященные ведению беременности, совмещенной с пузырным заносом. Самый большой в РФ клинический опыт ведения таких пациенток накоплен экспертной группой НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина совместно с различными акушерскими клиниками г. Москвы и регионов.

Цель исследования — изучение клинических особенностей в течение беременности, ассоциированной с пузырным заносом, завершившейся деторождением.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 пациенток, которые состояли на учете в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ с 2010 по 2023 г. с диагнозом «трофобластическая болезнь на фоне развивающейся беременности».

Все пациентки были направлены в онкологический центр из различных регионов РФ очно или с помощью телемедицинских технологий. Поводом к обращению послужили данные акушерского обследования, выполненного на различных сроках беременности, свидетельствующие о наличии живого плода на фоне пузырного заноса.

Всем пациенткам назначалось УЗИ органов малого таза с оценкой состояния плода, плаценты, околоплодных вод, патологически измененных участков в матке, придатках и окружающих тканях. Динамический УЗ-контроль осуществлялся в плановом порядке — каждые 6–8 недель — либо в соответствии с клинической ситуацией. Пациенткам проводился мониторинг сывороточных уровней бета-ХГЧ еженедельно, альфа-фетопротеина (АФП) — каждые четыре недели, плацентарного лактогена (ПЛ) — каждые четыре недели.

Чтобы принять решение о пролонгировании или прерывании беременности, ассоциированной с трофобластической болезнью, пациенткам рекомендовалось генетическое консультирование, прохождение плановых акушерских скринингов, акушерское УЗИ для исключения пороков развития плода и признаков генетических нарушений, выполнение неинвазивного пренатального тестирования. Обязательным условием сохранения беременности являлось подписание пациенткой информированного согласия после разъяснения ей всех возможных осложнений и последствий. Завершающим этапом принятия решения о пролонгировании беременности, ассоциированной с трофобластической болезнью, являлся консилиум, в котором принимали участие онколог-гинеколог (эксперт в области патологии трофобласта), акушер-гинеколог, медицинский генетик, специалист по УЗ-диагностике онкологических заболеваний и специалист по УЗ-диагностике акушерской патологии.

Консультативно-лечебную акушерскую помощь беременным с патологией трофобласта оказывали преимущественно московские клиники: ЦПСиР г. Москвы, МОНИИАиГ, ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» МЗ РФ и РД ГКБ № 40 г. Москвы.

У 26 из 40 женщин беременность была пролонгирована и завершена родами в различные сроки. Сроки и способ родоразрешения определялись клинической ситуацией: состоянием беременной и плода, динамикой лабораторных показателей и результатов визуализирующих исследований. В 14 наблюдениях беременность пришлось прервать: в 12 случаях — по медицинским показаниям, в двух — по желанию пациенток.

Морфологическая оценка последа и удаленных при аборте тканей выполнялась в соответствии с Гистологической классификацией трофобластических опухолей WHO (2019).

В настоящем исследовании изучены анамнестические данные пациенток, акушерско-гинекологический анамнез, клиническое течение беременности с живым плодом на фоне сопутствующего пузырного заноса, сроки вынашивания и причины прерывания беременности, а также морфологические данные, полученные после ее завершения.

Результаты

Из 40 пациенток, состоявших на учете в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина с диагнозом «трофобластическая болезнь, ассоциированная с развивающейся беременностью», у 26 беременность была пролонгирована и завершена родами в различные сроки. Изучение клинических данных этой группы пациенток, особенностей течения и результатов такой беременности представляет особый интерес, поскольку количество подобных наблюдений в литературе невелико.

Возраст пациенток варьировался от 22 до 41 года, составляя в среднем 31 год. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза пациенток исследуемой группы представлены в **табл. 1**.

Сроки выявления патологии трофобласта у беременных варьировались в диапазоне от 8 до 33 недель беременности, составляя в среднем 17 недель, что соответствовало сроку первого или второго акушерского скрининга. В большинстве случаев акушерское УЗИ в сочетании с титрами ХГЧ, превышающими гестационную норму, позволяло заподозрить у беременной трофобластическую болезнь.

В данном исследовании у всех женщин был зафиксирован повышенный уровень общего ХГЧ, превышающий гестационную норму в 2–30 раз, с максимальным значением 1 500 000 мМЕ/мл.

Также у 22 (85%) пациенток при УЗИ выявлены патологические изменения хориона в виде анэхогенных кистозных структур в проекции плаценты без патологической васкуляризации и признаков инвазии в миометрий. В отдельных наблюдениях по мере прогрессирования беременности отмечалось увеличение объема патологической ткани пузырного заноса. В двух наблюдениях в сроках 32 и 28 недель визуализировалось значительное истончение миометрия (до 0,2–0,5 см) в проекции патологического трофобласта.

Другим частым проявлением трофобластической болезни у беременных были тека-лютеиновые кисты различных размеров, как правило, двухсторонние. В нашем исследовании у 17 (65%) из 26 пациенток выявлены тека-лютеиновые кисты яичников. При этом у четырех из них диаметр яичников составлял от 10 до 15 см.

В четырех (15%) наблюдениях при УЗИ визуализировалась картина бихориальной беременности с живым плодом и вторым плодным яйцом с пузырным заносом. У каждой четвертой пациентки при УЗИ обнаруживалась ретроплацентарная гематома как результат раннее перенесенной отслойки плаценты, угрожающего аборта. С одинаковой частотой выявлены многоводие и маловодие — по три наблюдения (11,5%). Также в трех наблюдениях диагностировано предлежание плаценты.

Все пациентки были проконсультированы медицинским генетиком для оценки риска хромосомных аномалий плода; во всех случаях такой риск был определен как низкий. Также обязательным было прохождение трех акушерских скринингов. Ни у одной пациентки не было выявлено пороков развития плода или признаков другой патологии. В одном наблюдении в связи с подозрением на генетические нарушения был выполнен амниоцентез; генетических нарушений не выявлено. Отклонений величины сывороточной концентрации АФП от нормальной для гестационного срока по результатам ежемесячного скрининга в этой группе также не обнаружено.

При изучении клинических особенностей течения беременности, ассоциированной с пузырным заносом, обнаружено, что наиболее часто у женщин возникала угроза прерывания беременности — 8 (31%). Для коррекции нарушений пациенток госпитализировали в акушерский стационар. У каждой четвертой пациентки отмечался токсикоз первой половины беременности от средней степени тяжести до тяжелой.

Другим частым симптомом являлось влагалищное кровотечение различной степени выраженности: оно возникло у 6 (23%) пациенток. Все пациентки были госпитализированы в акушерский стационар для проведения гемостатической терапии и профилактики фетоплацентарной недостаточности.

Важная особенность патологического течения беременности в ассоциации с пузырным заносом — клиническая картина раннего начала гестоза. Так, уже с 18–20 недель беременности у семи (27%) пациенток развивалась стойкая артериальная гипертензия, у шести (23%) — нефропатия, у трех (12%) — отеки; у шести (23%) была диагностирована преэклампсия. В трех (12%) наблюдениях развился полисерозит. У одной пациентки выявлен метастаз во влагалище на 30-й неделе беременности.

В **табл. 2** представлены основные клинические проявления, сопутствующие беременности, ассоциированной с пузырным заносом.

Таблица 1. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза пациенток

Table 1. Features of obstetric and gynecological anamnesis of patients

Признак Sign	Частота встречаемости Frequency of occurrence
Позднее менархе Late menarche	1 (4%)
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез Burdened obstetric and gynecological history	10 (39%)
Пузырный занос в анамнезе History of hydatidiform mole	0 (0%)
Бесплодие Infertility ЭКО IVF Стимуляция овуляции Ovulation stimulation	5 (19%) 3 (12,5%) 2 (8%)
Первая беременность First pregnancy	5 (19%)

Таблица 2. Основные клинические проявления, сопутствующие беременности, ассоциированной с пузырным заносом

Table 2. The main clinical manifestations associated with pregnancy associated with cystic drift

Клинические симптомы Clinical symptoms	Частота встречаемости Frequency of occurrence
Угроза прерывания беременности Threat of miscarriage	8 (31%)
Токсикоз первой половины беременности Toxicosis of the first half of pregnancy	6 (23%)
Влагалищное кровотечение Vaginal bleeding	6 (23%)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	7 (27%)
Нефропатия Nephropathy	6 (23%)
Преэклампсия Preeclampsia	6 (23%)
Отеки Edema	3 (12%)
Полисерозит Polyserositis	3 (12%)
Метастаз в стенке влагалища Metastasis in the vaginal wall	1 (4%)

Вынашивания беременности до сроков рождения жизнеспособного плода удалось достичь у всех 26 пациенток с пузырным заносом. Сроки родоразрешения варьировались от 25 до 38 недель беременности. Они зависели от клинической ситуации, и в 2/3 наблюдений роды оказались преждевременными, в среднем в 32 недели.

Мы проанализировали причины преждевременных родов у 17 (65%) женщин. Одной из распространенных причин явилось влагалищное кровотечение, ставшее причиной у трех (18%) пациенток. Другим показанием к досрочному родоразрешению явилось развитие у трех женщин явлений преэклампсии (18%). У двух (12%) пациенток причиной преждевременных родов стала начавшаяся преждевременная родовая деятельность, еще у двух (12%) — преждевременное излитие околоплодных вод. В двух наблюдениях (12%) причиной преждевременного родоразрешения явилась задержка внутриутробного развития плода. В одном наблюдении (6%) преждевременные роды связаны с отслойкой нормально расположенной плаценты. В нескольких наблюдениях причины преждевременных родов были смешанными.

Полученные при анализе данные говорят о высокой частоте осложнений течения беременности, ассоциированной с пузырным заносом.

В **табл. 3** представлены причины преждевременных родов у пациенток изучаемой группы.

Из 26 пациенток у 14 (54%) состоялись роды естественным путем без каких-либо осложнений. Родоразрешение путем кесарева сечения выполнено 12 (46%) пациенткам. Оперативные роды связаны с наличием различных патологических состояний: влагалищного кровотечения, отслойки плаценты, преэклампсии, задержки развития плода, беременности после ЭКО, преждевременного излития околоплодных вод. Высокая частота оперативных родов связана с особенностями течения беременности, ассоциированной с пузырным заносом: возникновение осложнений, требующих принятия экстренных мер для сохранения жизни матери и ребенка. Состояние женщин после родов в абсолютном большинстве наблюдений стабилизировалось; послеродовые осложнения не были отмечены ни в одном случае.

В результате у 26 пациенток родилось 27 детей. Оценка по шкале Апгар в двух наблюдениях была низкой — 6/7, что связано с глубокой недоношенностью (25–26 недель). У шести (24%) детей оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов, а в 17 (68%) наблюдениях — 8/9 баллов, что свидетельствовало о рождении здоровых детей.

Анализ отдаленных результатов показал, что все 27 рожденных детей живы, не имеют хронических заболеваний, нормально развиваются. Сроки наблюдения составили от 6 мес. до 14 лет.

Также нами были изучены результаты морфологического исследования последа и удаленных из полости матки тканей. Установлено, что полный пузырный занос одного плодного яйца в бихориальной двойне диагностирован у 12 (46%) пациенток. У 54% женщин одноплодная беременность сочеталась с изменениями в плаценте, характерными для частичного пузырного заноса.

В трех (12%) наблюдениях развилась постмолярная гестационная трофобластическая неоплазия. Последующий после завершения беременности еженедельный мониторинг ХГЧ позволил своевременно установить диагноз персистирующей трофобластической опухоли и начать лечение. Все три пациентки были излечены с помощью стандартной лекарственной противоопухолевой терапии.

Проведенный анализ течения беременности и родов в данной группе пациенток демонстрирует возможность сохранения и пролонгирования нормально развивающейся беременности, ассоциированной с пузырным заносом.

Таблица 3. Причины преждевременных родов у пациенток
Table 3. Causes of premature birth in patients

Причины преждевременных родов Causes of premature birth	Частота выявления Frequency of detection
Влагалищное кровотечение Vaginal bleeding	3 (18%)
Преэклампсия Preeclampsia	3 (18%)
Преждевременная родовая деятельность Preterm labor	2 (12%)
Преждевременное излитие околоплодных вод Premature rupture of membranes	2 (12%)
Задержка внутриутробного развития плода Intrauterine growth retardation	2 (12%)
Отслойка нормально расположенной плаценты Placental abruption	1 (6%)
Метастаз во влагалище Vaginal metastasis	1 (6%)

Обсуждение

Как свидетельствуют литературные источники, сосуществование пузырного заноса с нормальным плодом является крайне редким и встречается с частотой от 1:100 000 до 1:20 000 беременностей [7–9]. Большая часть публикаций, посвященных этой теме, является сообщениями об отдельных случаях или небольших по объему сериях, а также обзорами на выборках в несколько десятков пациентов. В подобных публикациях сообщалось как о полном, так и о частичном пузырном заносе, сопровождающем нормальную беременность [10]. При этом в большинстве случаев диагностируется полный пузырный занос, поскольку при частичном чаще наблюдается внутриутробная гибель нормального плода [11]. Диагноз устанавливается при проведении УЗИ в основном во втором триместре на сроке от 12 до 15 недель беременности [8]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании.

Несмотря на широкое распространение рутинной ультразвуковой диагностики при беременности, это состояние верно и своевременно диагностируется только в 68% случаев [12]. Преимущественно беременность с сосуществующим пузырным заносом диагностируется до родов в результате обнаружения при УЗИ сложного кистозного компонента плаценты, отличного от фетоплацентарной ткани, но в некоторых случаях заболевание обнаруживается только во время послеродового осмотра плаценты. Наш опыт демонстрирует высокую (до 98%) эффективность метода УЗ-диагностики лишь при условии выполнения исследования экспертом, обладающим многолетним клиническим опытом в диагностике патологии трофобласта и высоким профессионализмом.

По мнению зарубежных коллег, оценка уровня ХГЧ менее надежна при многоплодной беременности, с чем нельзя согласиться. В нашем исследовании у всех пациенток при наличии живого плода и пузырного заноса уровень ХГЧ значительно превышал гестационную норму, причем в отдельных наблюдениях в 10 и более раз.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) полезна в диагностике пузырного заноса с сосуществующим живым плодом, поскольку позволяет визуализировать два амниотических пузыря и отдельную нормальную плаценту, а также оценить инфильтрацию миометрия и вовлечение параметриев [13]. Наш опыт показал актуальность выполнения МРТ после 25 недель беременности для лучшей визуализации опухоли и исключения признаков угрожающей инвазии миометрия.

Из-за высокого риска тяжелых дородовых и послеродовых осложнений, включая вагинальные кровотечения, преэклампсию, гипертиреоз, самопроизвольные аборты, преждевременные роды, внутриутробную гибель плода и гестационную трофобластическую неоплазию, ведение беременности, сосуществующей с пузырным заносом, является непростой задачей [1]. По данным литературы, несмотря на высокий риск самопроизвольного аборта, около 40–60% подобных беременностей завершается живорождением. У пациенток с такими осложнениями есть риск развития гестационного диабета. Безопасный и эффек-

Магнитно-резонансная томография (МРТ) полезна в диагностике пузырного заноса с сосуществующим живым плодом, поскольку позволяет визуализировать два амниотических пузыря и отдельную нормальную плаценту, а также оценить инфильтрацию миометрия и вовлечение параметриев. Опыт показал актуальность выполнения МРТ после 25 недель беременности для лучшей визуализации опухоли и исключения признаков угрожающей инвазии миометрия

тивный способ вовремя его выявить и принять меры к благополучному течению беременности и рождению — тестирование новым отечественным лекарственным диагностическим препаратом Глюкоза 75 гр (ООО «Фармментал Групп») с разными ароматами. Клинически доказано, что запатентованный состав препарата комфортно переносится пациентками.

Течение беременности в настоящем исследовании сопровождалось развитием ряда осложнений. Наиболее частыми из них стали угроза прерывания в первом и втором триместрах (27%), вагинальные кровотечения различной степени тяжести (22%), выраженный токсикоз первой половины беременности (20%) и раннее начало гестоза (22%). Эти наблюдения согласуются с данными, приведенными в ряде публикаций [3, 4, 15, 16], и во многом обусловливают трудность ведения подобной беременности, во многих случаях становясь причиной ее прерывания [14]. Наш опыт демонстрирует возможность вынашивания беременности и деторождения в 65% наблюдений. Такие результаты оказались возможными только благодаря совместному ведению пациенток экспертной группой специалистов в области патологии трофобласта с медицинскими генетиками и экспертами в области акушерства и неонатологии.

Риск развития гестационной трофобластической неоплазии при сопутствующем пузырном заносе и нормальной беременности по сравнению с одноплодным пузырным заносом, по мнению ряда авторов, увеличивается с 15–20 до 27–46%. Несмотря на это, при нормальных генетических и ультразвуковых данных и отсутствии осложнений беременность может быть пролонгирована [4–6, 17]. Наш опыт демонстрирует частоту развития персистирующей трофобластической болезни у 12% женщин после завершения беременности (роды или прерывание). Все пациентки излечены с помощью противоопухолевой лекарственной терапии, их жизни и дальнейшей перспективе деторождения ничего не угрожает.

В комбинированной серии случаев из Бразилии и США 60% беременностей, которые велись выжидательно, привели к рождению жизнеспособных живых детей [4]. Общий риск развития гестационной трофобластической неоплазии составил 46%, при этом он был повышен в группах пациенток с более высокими уровнями ХГЧ и пациенток, нуждавшихся в прерывании беременности в связи с развитием осложнений [4]. Высокая частота акушерских осложнений является характерным признаком развивающейся беременности на фоне пузырного заноса. Это и частые влагалищные кровотечения с угрозой прерывания беременности, и тяжелый токсикоз первой половины беременности, и раннее начало гестоза с отеками, гипертензией, нефропатией и даже преэклампсией. Коррекция осложнений, угрожающих жизни пациентки, проводилась по экстренным показаниям в условиях акушерских стационаров экспертного уровня. Улучшить течение осложненной беременности в нашем исследовании позволили плановые госпитализации беременных в акушерский стационар для профилактики кровотечения, гестоза, фетоплацентарной недостаточности и задержки развития плода.

Интересный опыт представили коллеги из Японии: из 72 женщин с живым плодом и сосуществующим пузырным заносом у 45,2% пациенток, которым потребовалось прерывание беременности во втором триместре по медицинским показаниям ($n = 31$), впоследствии развилась гестационная трофобластическая неоплазия. Этот показатель был значительно выше, чем при прерывании беременности в первом и третьем триместрах (20,8 и 17,6% соответственно) [16].

Выводы

К сожалению, опыт ведения беременных с пузырным заносом весьма мал как в нашей стране, так и во всем мире. Необходимо продолжить изучать этот уникальный материал, накапливать и анализировать собственный клинический опыт.

Наше исследование продемонстрировало наряду с возможностью пролонгирования беременности, ассоциированной с пузырным заносом, до рождения жизнеспособного плода высокую частоту акушерских осложнений во время беременности, а также преждевременных и оперативных родов. Однако все новорожденные, в том числе и глубоко недоношенные, в дальнейшем благополучно росли и развивались без каких-либо отклонений.

Мы считаем, что обязательным условием пролонгирования такой беременности является отсутствие генетических нарушений и пороков развития у плода. Важны также оценка рисков акушерской патологии и проведение профилактических мероприятий по снижению вероятности осложнений беременности, родов и послеродового периода.

Таким образом, представленный собственный уникальный клинический материал демонстрирует несомненные перспективы сохранения такой сложной беременности лишь при условии проведения первичного экспертного консилиума в составе специалистов по диагностике и лечению трофобластической болезни, экспертного акушерского мнения, генетического консультирования и составления прогноза течения и исхода беременности. Ведение таких пациенток должно быть исключительно мультидисциплинарным с привлечением опытных специалистов экспертного уровня в области патологии трофобласта, медицинской генетики, акушерства и неонатологии.

Литература / References

1. Newlands E.S., Paradinas F.J., Fisher R.A. Recent advances in gestational trophoblastic disease. Hematology/oncology clinics of North America. 1999; 1 (13): 225–244.
2. Lipi L.B., Philp L., Goodman A.K. A challenging case of twin pregnancy with complete hydatidiform mole and co-existing normal live fetus — A case report and review of the literature. Gynecologic oncology reports. 2019; 31: 100519.
3. Ngan H.S., Seckl M.J., Berkowitz R.S. et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2021; Suppl 1 (155): 86–93.
4. Lin L.H., Maestá I., Braga A. et al. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. Gynecologic oncology. 2017; 1 (145): 88–95.
5. Sebire N.J., Foskett M., Paradinas F.J. et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. Lancet. 2002; 9324 (359): 2165–2166.
6. Zilberman Sh.N., Maymon R., Melcer Y. et al. Obstetric outcomes of twin pregnancies presenting with a complete hydatidiform mole and coexistent normal fetus: a systematic review and meta-analysis. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2020; 12 (127): 1450–1457.

7. Freis A., Elsässer M., Sohn C. et al. Twin Pregnancy with One Fetus and One Complete Mole — A Case Report. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2016; 7 (76): 819–822.
8. Giorgione V., Cavoretto P., Cormio G. et al. Prenatal Diagnosis of Twin Pregnancies with Complete Hydatidiform Mole and Coexistent Normal Fetus: A Series of 13 Cases. Gynecologic and obstetric investigation. 2017; 4 (82): 404–409.
9. Peng H.H., Huang K.G., Chueh H.Y. et al. Term delivery of a complete hydatidiform mole with a coexisting living fetus followed by successful treatment of maternal metastatic gestational trophoblastic disease. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. 2014; 3 (53): 397–400.
10. Nobuhara I., Harada N., Haruta N. et al. Multiple metastatic gestational trophoblastic disease after a twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus, following assisted reproductive technology: Case report and literature review. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. 2018; 4 (57): 588–593.
11. Uemura N., Takai Y., Mikami Y. et al. Molecular cytogenetic analysis of a hydatidiform mole with coexistent fetus: a case report. Journal of medical case reports. 2019; 1 (13): 1–5.
12. Gajewska M., Zygula A., Wielgos M. et al. Twin pregnancy with a partial hydatidiform mole and a coexistent live fetus. Diagnostic and therapeutic dilemmas. A case report and the review of literature. Ginekologia polska. 2020; 10 (91): 589–593.
13. Tolcha F.D., Usman A.K., Senbeta H.B. et al. A Twin Pregnancy of Partial Mole Coexisting with a Normal Fetus: A Case Report. International medical case reports journal. 2022; 15: 275–280.
14. Matsui H., Sekiya S., Hando T. et al. Hydatidiform mole coexistent with a twin live fetus: a national collaborative study in Japan. Human reproduction. 2000; 3 (15): 608–611.
15. Kaur B. Pathology of gestational trophoblastic disease (GTD). Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. 2021; 74: 3–28.
16. Lin L.H., Maestá I., Braga A. et al. Multiple pregnancies with complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: A retrospective multicenter cohort and literature review. Gynecologic oncology. 2017; 1 (145): 88–95.
17. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Горина К.А. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента. Медицинский оппонент. 2018; 2 (2): 70–76. [Khodzhaeva Z.S., Guseynova G.E., Gorina K.A. Preterm birth: Updated obstetrics management. Meditsinskiy opponent=Medical opponent. 2018; 2 (2): 70–76. (In Russ.)].- https://proffopponent.ru/sample-page/zhurnal-2–2018/

Вклад авторов. Л.А. Мещерякова: анализ обзора публикаций по теме, клиническое ведение пациенток, сбор, обработка и анализ собственного материала, написание статьи; М.А. Чекалова: экспертная ультразвуковая диагностика, сбор и анализ собственного клинического материала; А.И. Карселадзе: экспертная морфологическая диагностика, анализ результатов; С.Ж. Данелян: акушерская помощь в стационаре, ведение беременных; О.Н. Стрельцова: МРТ-диагностика у беременных, анализ данных; О.А. Мещеряков: обзор и анализ публикаций, написание статьи.

Authors contributions. L.A. Meshcheryakova: analysis of the review of publications on the topic, clinical management of patients, collection, processing and analysis of own material, writing the article; M.A. Chekalova: expert ultrasound diagnostics, collection and analysis of own clinical material; A.I. Karseladze: expert morphological diagnostics, analysis of results; S. Zh. Danelyan: obstetric care in the hospital, management of pregnant women; O.N. Streltsova: MRI diagnostics in pregnant women, data analysis; O.A. Meshcheryakov: review and analysis of publications, writing the 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 externat funding.

Статья поступила: 30.07.2024.
Принята к публикации: 31.08.2024.
Accepted for publication: 30.07.2024.
Article received: 31.08.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мещерякова Людмила Александровна, д.м.н., эксперт Министерства здравоохранения Российской Федерации в диагностике и лечении трофобластических опухолей, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства. Адрес: 143007, Россия, Московская область, г. Одинцово, Красногорское шоссе, д. 15. Телефон: +7(495) 594-44-44. E-mail: kb123@rcpcm.org.

Чекалова Марина Альбертовна, д.м.н., профессор, кафедра рентгенологии и лучевой диагностики, Академия постдипломного образования. Адрес: 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91. Телефон: +7 (495) 617-10-50. E-mail: info@medprofedu.ru.

Карселадзе Аполлон Иродионович, д.м.н., профессор, советник генерального директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru.

Данелян Соня Жоровна, к.м.н., заместитель главного врача по акушерской помощи, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 108814, Россия, г. Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8. Телефон: +7 (495) 744-07-03. E-mail: mmcc-sc@zdrav.mos.ru.

Стрельцова Ольга Николаевна, к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Европейский медицинский центр. 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35. Телефон: +7 (499) 116-53-06.

Мещеряков Олег Андреевич, МФТИ, аспирант Факультета биологической и медицинской физики. Адрес: 141700, Россия, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9.

AUTHORS INFORMATION

Meshcheryakova Lyudmila Aleksandrovna, MD, PhD, expert of the Ministry of Health of the Russian Federation in diagnostics and treatment of trophoblastic tumors, Federal Scientific and Clinical Center of Physicochemical Medicine named after Academician Yu.M. Lopukhin of the Federal Medical and Biological Agency. Address: 143007, Russia, Moscow region, Odintsovo, Krasnogorskoye shosse,15. Phone: +7(495) 594-44-44. E-mail: kb123@rcpcm.org.

Chekalova Marina Albertovna, MD, Professor, Department of Roentgenology and Radiology Diagnostics, Academy of Postgraduate Education. Address: 125371, Russia, Moscow, Volokolamskoe shosse, 91. Phone: +7 (495) 617-10-50. E-mail: info@medprofedu.ru.

Karseladze Apollon Irodionovich, MD, Professor, Advisor to the General Director, FSBI «National medical research center for obstetrics, gynecology and perinatology named after Academician V.I. Kulakov» Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Russia, Moscow, st. Academician Oparin, 4. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: med@oparina4.ru.

Danelyan Sonya Zhorovna, PhD, Deputy Chief Physician for Obstetric Care, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow «Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"». Address:108814, Russia, Moscow, Kommunarka settlement, Sosensky Stan str., 8. Phone: +7 (495) 744-07-03. E-mail: mmcc-sc@zdrav.mos.ru.

Streltsova Olga Nikolaevna, PhD, radiologist, Department of Radiation Diagnostics, European Medical Center.129090, Russia, Moscow, st. Shchepkina, 35. Phone: +7 (499) 116-53-06.

Meshcheryakov Oleg Andreevich, MIPT, Postgraduate student of the Faculty of Biomedical Physics.. Address: 141700, Moscow region, Dolgoprudny, Institutsky per., 9.

УДК 618.2:612.56

Профилактика гипотермии новорожденных — пути решения проблемы

С.В. Николаева, д.м.н.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Одним из главных факторов, лежащих в основе высокого уровня неонатальной смертности, является гипотермия. В выхаживании новорожденных одними из основополагающих принципов являются термомониторинг и создание оптимальных условий окружения новорожденного. Возрастные особенности теплопродукции у новорожденных, особенно у недоношенных детей, имеющих склонность к гипотермии, диктуют необходимость предотвращения потерь тепла и обеспечение внешнего обогрева. Необходимо создавать комплекс мероприятий для предотвращения гипотермии, которые заключаются в поддержании комнатной температуры в пределах 23–25 °С, в использовании теплых одеял, шапочек, матрасов с подогревом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕТИ, НЕДОНОШЕННЫЕ, ГИПОТЕРМИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Николаева С.В. Профилактика гипотермии новорожденных — пути решения проблемы. Медицинский оппонент. 2024; 4 (28): 55–58. [Nikolaeva S.V. Prevention of newborn hypothermia — ways to solve the problem. Medical Opponent. 2024; 4 (28): 55–58. (In Russ.)]

UDC 618.2:612.56

Prevention of Hypothermia in Newborns — Ways to Solve the Problem

S.V. Nikolaeva

Federal Budgetary Scientific Institution «Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

SUMMARY: One of the main factors underlying the high level of neonatal mortality is hypothermia. In nursing newborns, one of the fundamental principles is thermal monitoring and creation of optimal conditions for the newborn's environment. Age-related characteristics of heat production in newborns, especially in premature babies prone to hypothermia, dictate the need to prevent heat loss and provide external heating. It is necessary to create a set of measures to prevent hypothermia, which consist of maintaining the room temperature within 23–25 °C, using warm blankets, hats, and heated mattresses.

KEYWORDS: NEWBORNS, PREMATURE BIRTH, HYPOTHERMIA

Введение

Ежегодно рождается почти 15 млн недоношенных (дети, рожденные на сроке беременности менее 37 недель) и маловесных (весом менее 2,5 кг) детей [1, 2]. Из них около 1,5 млн не выживают, причем подавляющее большинство этих смертей происходит в странах с низким и средним уровнем дохода. Одним из основных факторов, лежащих в основе такого высокого уровня неонатальной смертности, является гипотермия. У детей, особенно у недоношенных, происходит быстрая потеря тепла тела после рождения, что связано с особенностями процесса термопродукции, поэтому гипотермия представляет собой серьезную проблему среди данной когорты детей — из-за риска повышения уровня заболеваемости и младенческой смертности [3–5, 6]. Данные о гипотермии у недоношенных и доношенных детей в разных странах разнятся [7]. В выхаживании новорожденных одними из основополагающих принципов являются термомониторинг и создание оптимальных условий окружения новорожденного.

Гипотермию у недоношенных детей связывают с высокой смертностью. В 1870 г. впервые описан уход за недоношенными детьми в инкубаторе с целью предотвращения гипотермии. В 1907 г. P. Budin написал, что новорожденный недоношенный ребенок «охлаждается с поразительной быстротой», и когда его «доставляли с заметным понижением температуры», он мог «почти наверняка предсказать его смерть». В 1950-х годах была опубликована серия рандомизированных исследований, которые продемонстрировали повышение выживаемости недоношенных детей, которых выхаживали в более теплой среде. В следующее десятилетие исследования, посвященные уходу за новорожденными с учетом температуры и влажности в отделении интенсивной терапии новорожденных, подтвердили эти результаты. В 1971 г. N.J. Besch опубликовал результаты первого исследования, посвященного сохранению тепла у недоношенных детей, в котором сравнивались различные методы (влажная среда, шапочки и пластиковая пленка). Через 28 лет после публикации N.J. Besch, S. Vohra и др. опубликовали первое рандомизированное исследование по предотвращению потери тепла у недоношенных детей в условиях жаркого климата с использованием полиэтиленовой пленки и лучистого тепла. С тех пор было проведено множество рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность различных методов предотвращения потери тепла после рождения. В большинстве этих исследований сообщалось о положительном влиянии на здоровье ребенка более высоких температур при выхаживании, что в конечном итоге привело к изменениям в практическом здравоохранении.

Согласно данным ВОЗ, нормальная температура тела новорожденного составляет 36,5–37,5 °С. При

температуре тела ребенка, выходящей за пределы этого узкого диапазона, возрастает риск заболеваемости и смертности новорожденных недоношенных детей. Поэтому рекомендуется поддерживать температуру тела новорожденных недоношенных детей в пределах этих значений после рождения и во время стабилизации состояния, избегая переохлаждения и перегрева [8, 9].

Согласно данным литературы, частота случаев аномальной температуры (выходящей за вышеуказанные пределы) варьирует от 5 до 85% [10]. В разных исследованиях гипотермия определяется по-разному: от <35,0 [1] до 36,0 °С и <36,5 °С [11]. Различия в определениях гипотермии приводят к столь значительным колебаниям в показателях частоты гипотермии. M.C. Reilly и соавт. провели единственное рандомизированное исследование терморегуляции у недоношенных детей, целью которого было выявить разницу в смертности. Существенной разницы в смертности выявлено не было (ОР = 1,0; 95% ДИ: 0,7–1,5), и исследование было досрочно прекращено из-за бесполезности. Авторы предполагают, что гипотермия может быть предвестником смерти, но не предотвращает смерть, связанную с гипотермией [12]. Была показана связь между гипотермией у недоношенных новорожденных при поступлении и заболеваемостью и смертностью; внутрижелудочковое кровоизлияние (OR = 1,86; 1,09–3,14), бронхолегочная дисплазия (OR = 1,28; 1,16–1,40), неонатальный сепсис (OR = 1,47; 1,09–2,49), ретинопатия недоношенных (OR = 1,45; 1,28–1,72), смертность (OR = 1,83; 1,72–2,09) [13].

Механизмы потери тепла

Температура плода в утробе матери примерно на 0,5 °С выше, чем температура матери, регулируется плацентарным кровотоком и относительно нейтральным температурным градиентом между плодом и окружающей средой. При рождении ребенок подвергается воздействию температуры окружающей среды на 10–15 °С ниже, чем внутриутробная среда. Этот температурный градиент приводит к потере тепла за счет теплопроводности (к более холодным поверхностям), конвекции (через циркулирующий воздух), излучения (к относительно холодным поверхностям, не находящимся в непосредственном контакте с ребенком) и испарения (с влажной, незрелой кожи).

Сразу после рождения у доношенного новорожденного продуцируется необходимое количество тепла для поддержания температуры тела. Этот процесс обеспечивается активацией окисления в митохондриях жировых клеток свободных жирных кислот, уровень которых возрастает при повышении тонуса симпатической нервной системы, стимуляцией катехоламинами адренорецепторов и активации протеинкиназы А, повышающей активность фермента липазы бурой жировой ткани. Более мощное и длительное повышение теплопродукции происходит за счет действия гормонов щитовидной железы на митохондриальные процессы окисления в жировых клетках. Усиление теплопродукции достигается ускорением основного обмена и активацией механизмов факультативного термогенеза, обеспечивающих усиление теплообразования при низких температурах окружающей среды. От уровня тиреоидных гормонов зависят интенсивность базисного метаболизма в организме и термогенная функция бурой жировой ткани: чем выше уровень сывороточных Т3 и Т4, тем выше уровень экспрессии генов в ядрах адипоцитов бурой жировой ткани, ответственных за синтез белка термогенина, увеличивающего теплообразование. Максимальная экспрессия генов термогенина достигается одновременным действием тиреоидных гормонов и катехоламинов. К моменту рождения это действие достигает своей наибольшей выраженности и обеспечивает условия для максимальной термогенной активности бурой жировой ткани в раннем постнатальном периоде. При значительной степени недоношенности у новорожденного имеется гипотиреоз, а масса бурой жировой ткани составляет менее 1% массы тела (у доношенного новорожденного — около 2% (25–35 г)). Это может способствовать развитию гипотермии у такого ребенка, особенно если существуют условия для теплопотерь.

От уровня тиреоидных гормонов зависят интенсивность базисного метаболизма в организме и термогенная функция бурой жировой ткани: чем выше уровень сывороточных Т3 и Т4, тем выше уровень экспрессии генов в ядрах адипоцитов бурой жировой ткани, ответственных за синтез белка термогенина, увеличивающего теплообразование

Излучение является способом отдачи тепла поверхностью тела в окружающую среду в виде электромагнитных волн инфракрасного диапазона. При этом количество тепла, отдаваемого в окружающую среду, зависит от площади поверхности кожи тех частей тела, которые соприкасаются с воздухом. Теплоотдача увеличивается при снижении температуры окружающей среды и/или увеличении температуры тела ребенка, а снижается — при обратных процессах. Величина потерь тепла за счет излучения определяется температурным градиентом между кожей ребенка и поверхностями, прилегающими к нему. Было показано, что потери тепла за счет излучения в родильном зале в три раза превышают потери тепла у ребенка в инкубаторе. Когда ребенка кладут на реанимационную каталку с обогревателем, обогреватель излучает тепло при температуре, превышающей температуру тела ребенка (38–42 °С). Это приводит к чистому притоку тепла и снижает теплопотери за счет излучения.

На интенсивную теплоотдачу у новорожденных влияют бóльшая (чем у взрослых) площадь поверхности тела на 1 кг массы тела, малая толщина кожи и ее низкая теплоизоляция, особенно в условиях недостаточно развитого подкожно-жирового слоя. Высокое соотношение площади поверхности тела к массе и незрелая кожа с недостатком кератина способствуют высокой потере тепла при испарении. У детей общее количество тепла, которое отдается во внешнюю среду таким способом, может составлять до 24%. Трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ) наиболее высока в первые минуты жизни и снижается в течение первого часа после рождения. С уменьшением гестационного возраста ТЭПВ увеличивается: потери тепла у младенца, родившегося на 25-й неделе беременности, в 15 раз превышают потери тепла у доношенного младенца. Отсутствие изолирующего подкожного жира и относительная неспособность к сужению кровеносных сосудов из-за плохого контроля над сосудодвигательным центром еще больше усугубляют потерю тепла. Кроме того, недоношенный младенец обладает очень ограниченной способностью вырабатывать тепло, и без внешнего источника тепла поддержание нормальной температуры является сложной задачей, что в итоге приведет к гипотермии. Уровень температуры тела регулируется гипоталамическими центрами терморегуляции, созревание которых происходит только к 1,5–2 мес. жизни ребенка.

Таким образом, возрастные особенности теплопродукции у новорожденных, особенно у недоношенных, имеющих склонность к гипотермии, диктуют необходимость предотвращения потерь тепла и обеспечения внешнего обогрева. В условиях родильного зала создается комплекс мероприятий для предотвращения гипотермии, которые заключаются в поддержании комнатной температуры (23–25 °С), наличии теплых одеял, шапочек, матрасов с подогревом.

Возрастные особенности теплопродукции у новорожденных, особенно у недоношенных, имеющих склонность к гипотермии, диктуют необходимость предотвращения потерь тепла и обеспечения внешнего обогрева. В условиях родильного зала создается комплекс мероприятий для предотвращения гипотермии, которые заключаются в поддержании комнатной температуры (23–25 °С), наличии теплых одеял, шапочек, матрасов с подогревом

Международные рекомендации по тепловому уходу в родильном зале рекомендуют проводить мероприятия по поддержанию нормальной температуры в течение 60 с после рождения. За новорожденными, родившимися на сроке менее 32 недель, следует ухаживать в родильном зале с использованием лучистого тепла в дополнение к другим мерам, которые могут включать: температуру в помещении — 23–25 °С, теплые одеяла, пеленки, шапочки, электрофорез и др. [14, 22].

Матрасы с подогревом

Матрасы с подогревом (МП) — это матрасы, наполненные гелем из ацетата натрия, который кристаллизуется при активации, выделяя скрытое тепло. При активации такой матрас достигает максимальной температуры (38–42 °С) за 3–5 мин. Эта температура поддерживается в течение ~1 часа [15]. Когда на матрас кладут ребенка с температурой ниже, чем у МП, тепло передается от матраса к ребенку путем теплопроводности. Если младенца положить на неактивируемый матрас, он может, наоборот, терять тепло по тому же механизму [16]. Наблюдательные исследования показали, что использование МП в дополнение к обогревателю приводит к снижению частоты гипотермии недоношенных детей (3 против 23%). Показано, что гипотермия развивается реже в группе получавших оба вида тепла (34 против 57% [$p < 0,05$], 41 против 68% [$p = 0,10$]), и ни в одной из них не было обнаружено существенной разницы в гипертермии [17]. Примером МП, который можно использовать при обогреве новорожденных детей, может служить устройство для обогрева пациентов «КРОКУС», имеющее систему защиты от перегрева матраса, современный терморегулятор, а также системы экстренного оповещения в случае выявления ошибок в работе оборудования и достижения критических показателей температуры.

Комнатная температура

Уменьшение температурного перепада между температурой тела новорожденного и температурой окружающей среды должно сократить теплопотери. В рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 96 младенцев, родившихся в возрасте до 32 недель, сравнивали средние следующие температуры в помещении: 20–23 и 24–26 °С. У меньшего числа младенцев в группе с более высокой комнатной температурой (24–26 °С) при поступлении была фиксирована гипотермия (68 против 34%, $p < 0,01$). В рандомизированном исследовании ($n = 809$), в котором сравнивались комнатные температуры (20 против 23 °С), не было выявлено различий в частоте гипотермии у недоношенных детей. Авторы предполагают, что использование согревающих компонентов в этой подгруппе смягчило влияние комнатной температуры [18]. Таким образом, чем ниже температура в помещении, тем выше риск потери тепла, а без внешнего источника тепла новорожденные дети будут отдавать тепло окружающей среде. На практике обогрев медицинских учреждений может быть

затруднен из-за целого ряда причин, в этом случае альтернативой могут быть внешние источники тепла, такие как матрасы с подогревом.

Головные уборы

Стандартная шапочка покрывает 15,6% общей площади поверхности тела доношенного ребенка, при этом теплопотери снижаются на 25% по сравнению с младенцами без шапочек, причем материал шапочки не имеет значения. В рандомизированном исследовании (с участием 80 детей, срок гестации — 24–34 недели) не было выявлено различий в гипотермии при использовании хлопчатобумажных и полиэтиленовых шапочек (92,5 против 100%; 35,3 против 35,1 °C; $p = 0,36$) [19]. В другом исследовании ($n = 100$, срок гестации — менее 29 недель) сравнили общее количество одежды (включая головные уборы) и только одежды для тела и обнаружили, что доля младенцев с умеренной гипотермией (<36,0 °C) была ниже в основной группе, однако это различие не было статистически значимым (12 против 20%; $p = 0,41$) [20]. В третьем исследовании ($n = 96$, возраст гестации — менее 29 недель) установили, что младенцы в одежде или шапочках сами по себе поддерживали температуру более эффективно, чем младенцы контрольной группы [21].

Заключение

Таким образом, гипотермия новорожденных продолжает оставаться глобальной проблемой и в настоящее время. Несмотря на пристальное внимание к профилактике гипотермии, она по-прежнему распространена и связана с повышенной детской заболеваемостью и смертностью даже в странах с высоким уровнем дохода. В настоящее время целесообразно использовать комбинацию методов для предотвращения потери тепла у новорожденных детей.

Литература / References

1. Laptook A.R., Salhab W., Bhaskar B. Neonatal Research Network. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. Pediatrics. 2007; 119 (3): e643-e649.
2. De Almeida M.F., Guinsburg R., Sancho G.A. et al. Brazilian Network on Neonatal Research. Hypothermia and early neonatal mortality in preterm infants. J. Pediatr. 2014; 164 (2): 271–5.e1.
3. Osterman M.J.K., Hamilton B.E., Martin J.A. et al. Births: final data for 2021. National Vital Stat. Rep. 2023; 72 (1):1–53.
4. Frymoyer A., Joshi N.S., Allan J.M. et al. Sustainability of a clinical examination-based approach for ascertainment of early-onset sepsis in late preterm and term neonates. J. Pediatr. 2020; 225: 263–268.
5. Nguyen L., Mitsakakis N., Sucha E. et al. Factors associated with hypothermia within the first 6 hours of life in infants born at 34 weeks' gestation: a multivariable analysis. BMC Pediatr. 2022; 22 (1): 447.
6. Cavallin F., Calgaro S., Brugnolaro V. et al. Non-linear association between admission temperature and neonatal mortality in a low-resource setting. Sciientific Rep. 2020; 10 (1): 20800.
7. Phoya F., Langton J., Dube Q., Iroh Tam P.-Y. Association of neonatal hypothermia with morbidity and mortality in a tertiary hospital in Malawi. J. Trop. Pediatr. 2020; 66: 470–478.
8. Lunze K., Bloom, D.E., Jamison D.T., Hamer D.H. The global burden of neonatal hypothermia: systematic review of a major challenge for newborn survival. BMC Med. 2013; 11: 24.
9. Wilson E. et al. Admission hypothermia in very preterm infants and neonatal mortality and morbidity. J. Pediatr. 2016; 175: 61–67.e64.
10. Phoya F., Langton J., Dube Q., Iroh Tam P.-Y. Association of neonatal hypothermia with morbidity and mortality in a tertiary hospital in Malawi. J. Trop. Pediatr. 2020; 66: 470–478.
11. Chawla S., Amaram A., Gopal S.P., Natarajan G. Safety and efficacy of trans-warmer mattress for preterm neonates: results of a randomized controlled trial. J. Perinatol. 2011; 31: 780–784.
12. Reilly M.C., Vohra S., Rac V.E. et al. Randomized trial of occlusive wrap for heat loss prevention in preterm infants. J. Pediatr. 2015; 166 (2): 262–268.e262.
13. Mohamed S.O.O., Ahmed S.M.I., Khidir R.J.Y. et al. Outcomes of neonatal hypothermia among very low birth weight infants: a meta-analysis. Matern. Health Neonatol. Perinatol. 2021; 7: 1–14.
14. Perlman J.M., Wyllie J., Kattwinke J. et al. Part 7: Neonatal resuscitation: 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations (reprint). Pediatrics. 2015; 136 (2): S120–S166.
15. Carmichael A., McCullough S., Kempley S.T. Critical dependence of acetate thermal mattress on gel activation temperature. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2007; 92: F44–F45.
16. McCarthy L.K., Hensey C.C., O'Donnell C.P. In vitro effect of exothermic mattresses on temperature in the delivery room. Resuscitation. 2012; 83: e201-e202.
17. Simon P., Dannaway D., Bright B. et al. Thermal defense of extremely low gestational age newborns during resuscitation: exothermic mattresses vs polyethylene wrap. J. Perinatol. 2011; 31: 33–37.
18. Duryea E.L., Nelson D.B., Wyckoff M.H. et al. The impact of ambient operating room temperature on neonatal and maternal hypothermia and associated morbidities: a randomized controlled trial. Am.J. Obstet. Gynecol. 2016; 214 (4): 505. e1–505. e7.
19. Shafie H., Syed Zakaria S.Z., Adli A. et al. Polyethylene versus cotton cap as an adjunct to body wrap in preterm infants. Pediatr. Int. 2017; 59: 776–780.
20. Doglioni N., Cavallin F., Mardegan V. et al. Total body polyethylene wraps for preventing hypothermia in preterm infants: a randomized trial. J. Pediatr. 2014; 165: 261–266. e261.
21. Trevisanuto D., Doglioni N., Cavallin F. et al. Heat loss prevention in very preterm infants in delivery rooms: a prospective, randomized, controlled trial of polyethylene caps. J. Pediatr. 2020; 156: 914–917.e1.
22. Рюмина И.И. Уход за кожей новорожденного и профилактика повреждений. Медицинский оппонент. 2020; 3 (11): 60–64. [Ryumina I.I. Infant skin care and injury prevention. Meditsinskiy opponent=Medical opponent. 2020; 3 (11): 60–64. (In Russ.)].

Вклад автора. С.В. Николаева: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Authors contribution. S.V. Nikolaeva: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Conflict of interest. The author declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.
Financing. The study was performed without externat funding.
Статья поступила: 23.07.2024.
Принята к публикации: 29.08.2024.

Accepted for publication: 23.07.2024.
Article received: 29.08.2024.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Николаева Светлана Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, Российская Федерация, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. Телефон: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru.

AUTHOR INFORMATION:
Nikolaeva Svetlana Viktorovna, MD, leading researcher at the Clinical Department of Infectious Pathology of the Federal State Budgetary Institution «Central Research Institute of Epidemiology» of Rospotrebnadzor. Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation. Phone: +7 (495) 974-96-46. E-mail: crie@pcr.ru.

УДК 616.348–002–005.1–07–053.2

Дифференциальная диагностика синдрома гемоколита у детей

Л.М. Гордиенко[1], к.м.н., доцент, **А.А. Вялкова**[1], д.м.н., профессор, **Д.М. Галактионова**[2], **Ю.Е. Плужник**[1]

[1] ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации„ г. Оренбург, Россия
[2] ГАУЗ ДГКБ, поликлиника № 2, г. Оренбург, Россия

РЕЗЮМЕ. В настоящем материале проведен обзор современной литературы по вопросам ранней дифференциальной диагностики гемоколитов и представлены клинические случаи пациентов с гемоколитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГЕМОКОЛИТ, ДЕТИ, СТУЛ, ИНФЕКЦИИ, ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ / FOR CITATION: Гордиенко Л.М., Вялкова А.А., Галактионова Д.М., Плужник Ю.Е. Дифференциальная диагностика синдрома гемоколита у детей. Медицинский оппонент. 2024; 4 (28): 59–64. [Gordienko L.M., Vyalkova A.A., Galaktionova D.M., Pluzhnik Yu.E. Differential diagnosis of hemocolitis syndrome in children. Meditsinskiy opponent = Medical opponent. 2024; 4 (28): 59–64. (In Russ.)].

UDC 616.348–002–005.1–07–053.2

Differential Diagnosis of Hemocolitis Syndrome in Children

L.M. Gordienko[1], **A.A. Vyalkova**[1], **D.M. Galaktionova**[2], **Yu.E. Pluzhnik**[1]

[1] Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia
[2] GAUZ DGKB, polyclinic No. 2, Orenburg, Russia

SUMMARY. In this article we have reviewed the modern literature on the early differential diagnosis of hemocolitis and to present a clinical case of patients with hemocolitis.

KEYWORDS: HEMOCOLITIS, CHILDREN, STOOLS, INFECTIONS, ULCERATIVE COLITIS, GASTROINTESTINAL TRACT

Введение

В настоящее время актуальность проблемы гемоколитов у детей различного возраста определяется неуклонным ростом патологии, трудностью ранней диагностики и высокими рисками инвалидизации детского населения.

При обнаружении крови в кале необходимо следовать определенному алгоритму с целью проведения дифференциальной диагностики синдрома гемоколита [1]:

Соматическая патология: аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ); эозинофильные заболевания; воспалительные заболевания кишечника: язвенный колит и болезнь Крона; ангиоматоз кишечника;

Острая кишечная инфекция: сальмонеллез; кампилобактериоз; иерсиниоз; шигеллез;

Острая хирургическая патология: инвагинация; трещины анального отверстия; самоампутировавшийся полип; дивертикул Меккеля.

Пищевая аллергия (ПА) известна с древних времен и впервые описана Гиппократом, который считал, что непереносимость некоторых пищевых продуктов приводила к желудочным расстройствам и крапивнице [2].

Во всем мире наблюдается быстро растущая распространенность ПА и считается «второй волной эпидемии аллергических заболеваний». Начало многих аллергических заболеваний в 70–90% приходится на первые годы жизни, при этом первое место в структуре аллергопатологии занимают пищевые антигены.

В современных условиях чрезвычайно актуальным становится изучение ПА — клинико-патогенетических особенностей, факторов риска, методов диагностики и эффективности профилактических мер. Комплекс мероприятий, по данным ВОЗ, при ПА включает антенатальную и постнатальную профилактику [3].

Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) — это патологическая реакция, вызванная приемом продуктов, содержащих белки коровьего молока (БКМ), в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные) или их сочетание — реакции смешанного типа). Пищевая аллергия развивается в первые несколько лет жизни — именно этот период является критическим окном (до трех лет жизни) для ее развития. При этом аллергия к белку коровьего молока занимает первое место в данной возрастной категории (**табл. 1**) [4].

У детей раннего возраста важное значение в патогенезе аллергии к белкам коровьего молока имеет вскармливание молочными смесями, приводящее к раннему чрезмерному поступлению чужеродного белка, что на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к сенсибилизации к БКМ [8].

Однако и у детей на грудном вскармливании также может развиться клинически значимая АБКМ за счет проникновения пищевых белков в грудное молоко (**рис. 1**, **табл. 2**) [5].

В разных странах заболеваемость ВЗК варьирует: Северная Америка — 15,2:100 000 в год, Европа — 23,0:100 000 в год, Азия (Средний Восток, Океания) — 11,4:100 000 в год, Африка — 0,9:100 000 в год, Россия (г. Санкт-Петербург) — 6:100 000 в год, распространенность — 20:100 000 [5]. В США распространенность ВЗК среди детей увеличилась на 133%: с 33,0 на 100 000 в 2007 г. до 77,0 на 100 000 в 2016 г. [6]. Во всем мире в последние годы наблюдается су-

Таблица 1. Частота аллергии к АБКМ у детей раннего возраста с аллергическими заболеваниями и их прогноз (8)

Table 1. Frequency of allergy to CMPA in young children with allergic diseases and their prognosis (8)

Нозологии Nosology	Частота аллергии к АБКМ среди пациентов The frequency of allergy to BCM among patients
Индуцированный белками пищи энтероколит — FPIES Food Protein-induced enterocolitis — FPIES	44–70%
Индуцированный белками пищи проктоколит — FPIAR Protein-induced proctocolitis — FPIAR	65%
Индуцированная белками пищи энтеропатия — FPIE Protein-induced Food Enteropathy — FPIE	60–100% (на 1 году)
Атопический дерматит / Atopic dermatitis	30–50%
Крапивница / Urticaria	До 80%
Анафилаксия / Anaphylaxis	До 40%

Рисунок 1. Стул у ребенка с АБКМ до и после проведенной терапии (Архив автора. Получено добровольное согласие родителей на размещение фото)

Figure 1. Stool in a child with ABCM before and after therapy (The author's archive. Voluntary parental consent was obtained for posting photos)

щественный рост заболеваемости данными нозологическими формами [1].

Клинические проявления ВЗК: диарея с примесью крови, боли в животе (в том числе «острый» живот), субфебрильная лихорадка, потеря в весе, анемия, задержка физического и полового развития. У пациентов с ВЗК частота стула может не превышать трех раз в день [6].

Педиатр должен быть насторожен по поводу инфекционной патологии, приводящей к синдрому гемоколита. Причины развития ВЗК остаются недостаточно изучены, однако доказано, что в качестве триггерного фактора могут выступать вирусные и бактериальные возбудители: сальмонелла, шигелла, иерсинии, клостридии, цитомегаловирус, ротавирус и ряд других микроорганизмов [1, 7]. Иерсиниоз — зоонозная повсеместно распространенная инфекционная болезнь, вызываемая представителями рода *Yersinia* (за исключением *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*), с множественными путями передачи, характеризующаяся выраженным клиническим полиморфизмом от легких до тяжелых генерализованных форм, менингита и менингоэнцефалита. Источником инфекции могут служить грызуны, сельскохозяйственные животные, собаки и кошки, а также больной человек [8, 9].

Кампилобактериоз — зооантропонозная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи, характеризующаяся преимущественным инвазивным поражением ЖКТ с развитием гастроинтестинальных форм, часто в виде гемоколита, и возможной генерализацией инфекции у лиц с нарушениями иммунитета. Чаще болеют дети от трех до пяти лет. Гемоколит отмечается в 40% случаях. Клинический симптомокомплекс у детей до года включает в себя: гемоколит, беспокойство, нормотермию, умеренную интоксикацию [10].

Пациенты с хирургической патологией, при которой свойственно проявление синдрома гемоколита:

- полипы — локализация в нижних отделах толстой кишки. Количество полипов может варьировать от единичных до тотального поражения кишечника. Часто встречаются наследственные формы полипоза. Клинические проявления: примесь крови во время или после акта дефекации, возможно профузное кровотечение при отрыве полипа на ножке, явления хронической анемии [11, 12];
- инвагинация кишечника — вариант кишечной непроходимости, выделяемый в отдельную нозологическую форму, причиной которой является внедрение одной части кишечника в просвет другой [13]. Встречается преимущественно у детей в возрасте до одного года (85–90%), особенно часто в период с 4 до 9 мес., протекает с проявлением синдрома гемоколита в виде малинового «желе» [14,15].

Таким образом, врач-педиатр обязан провести дифференциальную диагностику гемоколита, опираясь в том числе на классический подход (см. табл. 2).

Результаты и обсуждения

Клинический случай № 1. Девочка, 6 мес. Жалобы на рвоту с примесью крови, кровь в стуле.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекающей на фоне кандидозного кольпита, анемии легкой степени, повышение АД. Первые роды путем кесарева сечения. Масса при рождении — 3560 г, рост — 52 см, Апгар — 7/8. Кефалогематома. С рождения на грудном вскармливании. Генеалогический анамнез отягощен — у тети по линии отца болезнь Крона. Консультация гематолога ОДКБ г. Оренбурга: вторичная коагулопатия (дефицит IX фактора свертывания). Гипофибриногенемия. Желудочно-кишечное кровотечение.

Таблица 2. Синдром гемоколита при различных заболеваниях у детей (Хертл М., 1990)
Table 2. Hemorrhoid syndrome in various diseases in children (Hertl M., 1990)

Характеры стула Characters of the chair	Частота стула Stool frequency	Другие симптомы Other symptoms	Заболевание Disease
Жидкий, черно-красный меконий со значительной примесью крови Liquid, black-red meconium with a significant admixture of blood	Учащен Increased	Гиперпротромбия у новорожденных Hyperprothrombi in newborns	Мелена новорожденных Melena of newborns
Дегтеобразный черный или черно-коричневый, плотный или кашицеобразный Tar-like black or black-brown, dense or mushy	Учащен или нормальный Is it frequent or normal	Рвота «кофейной гущей» Vomiting of «coffee grounds»	Тяжелое кровотечение из верхних отделов пищеварительной системы; носовое кровотечение, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, прием препаратов железа Severe bleeding from the upper digestive system; nosebleeds, bleeding from varicose veins of the esophagus, ulcers of the stomach or duodenum, taking iron preparations
Кашицеобразный или жидкий с обильной примесью крови Mushy or liquid with an abundant admixture of blood	Учащен Increased	Боль в животе Stomach pain	Тяжелое кровотечение из нижних отделов кишечника; дивертикул Менкеля, язвы при сальмонеллезе или брюшном тифе, болезнь Крона, язвенный колит Severe bleeding from the lower intestine; Meckel's diverticulum, ulcers with salmonellosis or typhoid fever, Crohn's disease, ulcerative colitis
Светлая кровь на поверхности плотного, нормально окрашенного стула Light blood on the surface of a dense, normally colored stool	Редкий Rare	Боль при дефекации Pain during defecation	Запор, трещины слизистой оболочки прямой кишки Constipation, cracks in the mucous membrane of the rectum
Светлая кровь на поверхности плотного, нормально окрашенного стула, иногда примесь слизи Light blood on the surface of a dense, normally colored stool, sometimes an admixture of mucus	Нормальный Normal	Обычно без боли Usually without pain	Полипоз толстой кишки, геморрой, аденокарцинома Colon polyposis, hemorrhoids, adenocarcinoma
Светлая кровь без каловых масс Light blood without feces	Значительно учащен Significantly increased	«Острый» живот «Sharp» belly	Инвагинация Invagination
Понос коричневого цвета с обильной слизью, примесью крови	Значительно учащен Significantly increased	Тенезмы Tenesmus	Острый колит (дизентерия, амебиаз), проктит Acute colitis (dysentery, amoebiasis), proctitis
Жидкий или кашицеобразный стул, возможна небольшая примесь крови, смешанной с калом	Учащен Increased	Лихорадка, рвота Fever, vomiting	Острый гастроэнтерит, сальмонеллез Acute gastroenteritis, salmonellosis

Анамнез заболевания: с рождения сенсибилизация БКМ (прием молочных продуктов мамой во время беременности и в течение первых трех месяцев на грудном вскармливании), в клинике синдром срыгивания и младенческая колика. Диагноз АБКМ, гастроинтестинальная форма, поставлен в возрасте двух месяцев. В октябре 2024 г. бригадой скорой медицинской помощи пациент доставлен в ГАУЗ ОДКБ в связи с рвотой с прожилками крови.

Параклиническое обследование: ОАК, тромбоцитоз (477 × $10E^9$/л); повышение ЛДГ; коагулограмма — АПТВ (АЧТВ) 45,1–37,8, процент протромбина по Квику = 81,6–65,9; фактор IX снижен (фактор Кристмаса) — 43%; копрограмма — стеаторея, слизь++; ЭГДС: признаки гастрита, проксимального дуоденита с острыми эрозиями слизистой.

Диагноз: вторичная коагулопатия (дефицит IX фактора свертывания). Гипофибриногенемия, осложненная желудочно-кишечным кровотечением. Пищевая аллергия к белкам коровьего молока, гастроинтестинальная форма. Поверхностный гастрит. Эрозивный дуоденит.

Проведенное лечение: элиминационная безмолочная диета матери, ребенку — грудное вскармливание. Парентерально и внутрь: транексамовая кислота, коррекция микробиоты: БиоГая 5 кап. × 1 раз

Рисунок 2. Проявление гастроинтестинального синдрома в виде гемоколита (было получено добровольное согласие родителей на размещение фото)

Figure 2. Manifestation of gastrointestinal syndrome in the form of hemocolitis. (Voluntary parental consent was obtained for posting photos)

14 дней. С положительной динамикой выписан на амбулаторное наблюдение.

Особенность клинического случая: коморбидное состояние: поражение ЖКТ, вторичная коагулопатия у ребенка младенческого возраста, осложненная желудочным кровотечением; внутриутробная сенсибилизация белком коровьего молока, несоблюдение мамой строгой безбелковой диеты, назначенной участковым педиатром; ранняя клиническая картина: синдром срыгивания, младенческая колика, гемоколит в два месяца.

Клинический случай № 2. Мальчик М., 1 год 1 месяц. Жалобы на учащенный стул с примесью крови.

Анамнез жизни: мальчик от первой беременности, первых срочных родов на фоне хронической гипоксии плода, патологии поджелудочной железы у матери. Ранний переход на искусственное вскармливание (грудное вскармливание до двух месяцев). Находится на искусственном вскармливании. С 2,5 месяцев получал более четырех видов смесей, а также в четыре месяца получал антибактериальную терапию по поводу вирусной инфекции.

Анамнез заболевания: дебют заболевания в июне 2024 г. (после перенесенной острой кишечной инфекции) в виде кишечного синдрома: гемоколита.

В течение последних двух месяцев до обращения впервые к гастроэнтерологу гастроинтестинальный синдром в виде гемоколита носит рецидивирующий характер (по данным копрограммы и визуального осмотра).

В августе 2024 г. на момент осмотра общее состояние удовлетворительное. Рост — 74 см, вес — 9800 г. Кожный покров — бледного цвета, умеренной влажности. Мышечный тонус и тургор тканей не нарушен. Живот мягкий, безболезненный, не вздут. Печень и селезенка не увеличены. Стул неоформленный, с примесью слизи и прожилками крови до 5–6 раз в сутки (**рис. 2**).

В октябре 2024 г. мальчик проходил полное гастроэнтерологическое обследование в ГАУЗ ОДКБ г. Оренбурга.

Параклиническое обследование: биохимический анализ крови: ЩФ — 1292, от рождения — 1024, АСТ — повышен, 55 МЕ/л; кальпротектин повышен (407,11 мкг/г, норма 50 мкг/г). Копрограмма: лейкоциты, слизь, споры и псевдомицелии грибов, бактерии. Простейшие не обнаружены. Токсины к Cl. difficle не обнаружены. УЗИ внутренних органов: перистальтика сохранена, толщина стенок 0,9–1,1 мм (норма), слои дифференцируются неотчетливо, кровоток не усилен.

Рисунок 3. Пациент после полученной терапии (было получено добровольное согласие родителей на размещение фото)

Figure 3. The patient after the received therapy (voluntary parental consent was obtained for posting photos)

Диагноз: постинфекционный сальмонеллезный гемоколит. Высокий риск ВЗК. ЖДА легкой степени тяжести смешанного генеза. Нарушение микробиоты кишечника.

Наряду с элиминационной диетой в комплексную терапию с исключением белка коровьего молока, говядины, глютена включены препараты энтеросорбции (Энтеросгель по ¼ дозы х три раза в день перед едой с 50 мл воды — 10 дней, Адиарин по шесть капель х один раз в день — семь дней), пробиотическая коррекция (БиоГая по пять капель х один раз в день — 14 дней, БиоАмикус по две капли х один раз в день — две недели), препараты железа: мальтофер из расчета 3 мг/кг сут доза — один месяц. После проведенной терапии положительная динамика: купировался гемоколитический синдром, УЗИ кишечника в норме, кальпротектин нормализовался практически до нормы — 74, 7 мкг/г (**рис. 3**).

Особенность клинического случая: ранний дебют заболевания в первом полугодии младенческого возраста с отягощенным генетическим, медико-биологи-

ческим анамнезом, фактором питания, ранним получением антибактериальных препаратов с последующим воздействием бактериального агента (*Salmonella*).

Клинический случай № 3: мальчик Е., 8 лет. Жалобы на кровь в стуле.

Анамнез жизни: Ребенок от первой беременности, первых срочных родов. Привит по возрасту. На «Д» учете у нефролога с диагнозом: пиэлоэктазия справа, у эндокринолога с диагнозом: гиперплазия щитовидной железы. В сентябре 2022 г. находился на лечении в инфекционной больнице с диагнозом «Микс-инфекция. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, ПЦР «+» подтвержденный, тяжелой степени тяжести. Инфекционный мононуклеоз, ПЦР подтвержденный. ДНК EBV.

Анамнез заболевания: дебют заболевания в апреле 2024 г. (впервые была замечена кровь в стуле, болевого синдрома не было, не лихорадил). Сразу после обнаружения крови в стуле были госпитализированы в хирургическое отделение ГАУЗ ОДКБ г. Оренбурга. Проведено сканирование брюшной полости: кишечная дисфункция, полилимфоаденопатия. Биохимический анализ крови: АСТ повышен 52,6 МЕ/л, АЛТ повышен 96 МЕ/л. Ребенок консультирован гастроэнтерологом, рекомендовано выполнить колоноскопию. Мама от госпитализации отказалась, написав письменный отказ. В мае 2024 г. амбулаторно проведена ректороманоскопия: слизистая розовая, блестящая, сосудистый рисунок не изменен, в области ануса трещина 0,5х2 см, края гиперемированы, без признаков кровоточивости. Далее ребенок чувствовал себя удовлетворительно, жалоб не предъявлял. В октябре 2024 г. мама заметила, что ребенок бледный, вялый, выявлена анемия (Нв 90 г/л) — легкой степени тяжести. Кал на скрытую кровь: положительный результат на гемоглобин, комплекс гемоглобин/гаптоглобин. Кал на фекальный кальпротектин: более 800 мкг/г (50 мкг/г — норма). В октябре 2024 г. мальчик поступил на полное гастроэнтерологическое обследование в ГАУЗ ОДКБ г. Оренбурга для уточнения диагноза. Состояние при поступлении — средней тяжести. Аппетит сохранен. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Язык обложен белым налетом. Живот правильной формы, не вздут, мягкий, пальпация безболезненна. Стул один раз в день, оформленный, без примеси крови, рост — 136 см, вес — 32 кг.

Проведено обследование: биохимический анализ крови: общий белок повышен 84,6 г/л, снижен холестерин 44,6 МЕ/л, АЛТ повышен 68,4 МЕ/л, ГГТП повышен 68,9 МЕ/л. Определение антител класса G (IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови положительно. Копрограмма: жирные кислоты значительное количество, мыло — небольшое количество, непереваримая клетчатка — большое количество, переваримая клетчатка — большое количество, крахмал — внеклеточно небольшое, внутриклеточно — небольшое количество, йодофильная флора — большое количество, споры и псевдомицелий грибов споры — небольшое количество. УЗИ внутренних органов: отмечается некоторая положительная динамика в виде нормализации просвета холедоха, появления просвета желчного пузыря, уменьшения толщины стенок желчного пузыря. МРТ холангиография: МР-картина спавшегося желчного пузыря. Диффузные изменения печени. Колоноскопия: признаки эрозивно-язвенного колита. ЭГДС: признаки гастрита. Признаки проксимального дуоденита с очаговой фолликулярной гиперплазией слизистой.

Диагноз клинический: язвенный колит, с тотальным поражением толстой кишки, хроническое рецидивирующее течение, активная фаза, с умеренной степенью активности. Первичный склерозирующий холангит.

Проведено лечение: диета с исключением: крепкого чая, кофе, шоколада, гранат, груш, риса, манки, белого хлеба, пирогов, блинов, печенья, макаронных изделий, жареного, острого, пряностей, приправ, цельного молока и блюд, приготовленных на молоке.

1. Месалазин с профилем высвобождения в дистальных отделах толстой кишки: Салофальк в гранулах (пентаса таблетки пролонгированного действия, каналазин таблетки пролонгированного действия) 2 г/сут постоянно до госпитализации в ГАУЗ ОДКБ.
2. Местные формы месалазина: Салофальк пена ректальная 1 г/доза перед сном ежедневно две недели, затем через день 10 раз, затем один раз в неделю (или Салофальк суспензия ректальная 2 г/30 мл).
3. Рифаксимин 200 мг × 2 раза 10 дней, затем 100 мг × 2 раза четыре недели.
4. Цефиксим 250 мг × 1 раз в день 15 дней.
5. Препараты УДХ 250 мг × 2 раза в день.

Положительная динамика гастроэнтерологического статуса и параклинических данных на фоне проводимого лечения: купировался гемоколитический синдром, кальпротектин снизился до 120 мкг/г.

Особенность клинического случая: дебют заболевания в раннем школьном возрасте, триггером заболевания явилась перенесенная микст-инфекция: Covid-19, ПЦР «+» подтвержденный, тяжелой степени, инфекционный мононуклеоз, ПЦР «+» ДНК EBV.

Заключение

Данные литературного обзора с представлением клинических случаев свидетельствуют о сложности и разнообразии механизмов, влияющих на возникновение и развитие заболевания. Тяжесть и прогноз заболевания определяют генетические, иммунологические нарушения, а также фактор питания (до одного года), прием антибактериальной терапии, перенесенные острые кишечные инфекции, Covid-19, мононуклеоз.

Ранняя дифференциальная диагностика гемоколита, индивидуальный терапевтический подход позволит оптимизировать прогноз заболевания, улучшить качество жизни пациента в разные возрастные периоды его жизни, предупредит инвалидизацию.

Литература / References

1. Комарова А.М., Ермоленко К.Д., Раздьяконова И.В. Синдром гемоколита: трудности дифференциальной диагностики в практике врача-педиатра. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2018; 1. [Komarova A.M., Ermolenko K.D., Razdiakonova I.V. Hemocolitis syndrome: difficulties of differential diagnosis in the practice of a pediatrician. Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them. 2018; 1. (In Russ.)].
2. Приходченко Н.Г. Клинико-патогенетические механизмы формирования аллергии к белку коровьего молока у детей первого года жизни. Автореф. дис. … доктора медицинских наук. Владивосток, 2020. [Prikhodchenko N.G. Clinical and pathogenetic mechanisms of formation of allergy to cow's milk protein in children of the first year of life. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Vladivostok, 2020. (In Russ.)].

3. Новик Г.А., Жданов М.В., Зайцева Ю.О., Демидова А.С. Выбор смеси при диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего молока. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (3): 223–231. [Novik G.A., Zhdanov M.V., Zaitseva Yu.O., Demidova A.S. Choice of formula in diet therapy for children with allergy to cow's milk proteins. Issues of modern pediatrics. 2021; 20 (3): 223–231. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v2013/2272.

4. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А. и др. Клинические фенотипы пищевой аллергии к коровьему молоку у детей в зависимости от молекулярного профиля сенсибилизации. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022; 2 (69). [Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., et al. Clinical phenotypes of food allergy to cow's milk in children depending on the molecular profile of sensitization. Allergology and immunology in pediatrics. 2022$2 (69). (In Russ.)].

5. Самолыго И.С., Аминова А.И., Ерюшова Т.Ю. и др. Необычное начало и течение болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; (6): 221–224. https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-226-6-221-224. [Samolygo I.S., Aminova A.I., Eryushova T.Yu. et al.Unusual onset and course of Crohn's disease in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2024; (6): 221–224. (In Russ.)]. https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-226-6-221-224.

6. Новикова В.П., Хавкин А.И., Прокопьева Н.Э. ВЗК-подобные заболевания желудочно- кишечного тракта у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 188 (4): 161–169. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169. [Novikova V.P., Khavkin A.I., Prokopyeva N.E. IBD-like diseases of the gastrointestinal tract in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; 188 (4): 161–169. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-161-169. (In Russ.)].

7. Климова О.И., Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Лобзин Ю.В. Как влияют кишечные инфекции с синдромом гемоколита на антропометрические показатели состояния питания у детей? Педиатр. 2019; 2. [Klimova O.I., Gonchar N.V., Razdyakonova I.V., Lobzin Y.V. How do intestinal infections with hemocolitis syndrome affect anthropometric indicators of nutritional status in children? Pediatrician. 2019; 2. (In Russ.)].

8. Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Климова О.И. и др. Бактериальные кишечные инфекции с синдромом гемоколита у детей: этиология, лабораторная диагностика (обзор). Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 1. [Gonchar N.V., Ermoolenko K.D., Klimova O.I. et al. Bacterial intestinal infections with hemorrhagic colitis syndrome in children: etiology, laboratory diagnostics (review). Medicine of extreme situations. 2019; 1. (In Russ.)].

9. Иванов И.В., Сидорова О.С., Филиппова Г.М. и др. Синдром гемоколита при острых кишечных инфекциях у детей: клинико-лабораторные особенности. Бюллетень медицинской науки. 2017; 2 (6). [Ivanov I.V., Sidorova O.S., Filippova G.M. et al. Hemocolitis syndrome in acute intestinal infections in children: clinical and laboratory features. Bulletin of Medical Science. 2017; 2 (6). (In Russ.)].

10. Черепова Л.П., Закаев К.Ю., Мацуй А.В., Черепова В.К. Клиническая характеристика кишечных микст. Пермский медицинский журнал. 2023; 2. [Cherepova L.P., Zakaev K.Yu., Matsui A.V., Cherepova V.K. Clinical characteristics of intestinal mixes. Perm Medical Journal. 2023; 2. (In Russ.)].

11. Будкина Т.Н., Лохматов М.М., Дьяконова Е.Ю. и др. Первый опыт проведения полноспектральной (панорамной) колоноскопии у детей. ЭиК Г. 2019; 4 (164). [Budkina T.N., Lokhmatov M.M., Dyakonova E.Yu. et al. First experience of full-spectrum (panoramic) colonoscopy in children. EiC G. 2019; 4 (164). (In Russ.)].

12. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Зернова Е.С. и др. Фекальные биомаркеры: диагностическая значимость и перспективы при аллергических заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Медицинский оппонент. 2022; 4 (20): 42–48. [Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Zernova E.S. et al. Faecal biomarkers: diagnostic significance and prospects in allergic gastrointestinal diseases. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 4 (20): 42–48. (In Russ.)]. https://proffopponent.ru/4–2022/

13. Токторова А.К., Ходжиева А.М. Инвагинация кишечника у детей. Forcipe. 2022; 1. [Toktorova A.K., Khodzhieva A.M. Intestinal intugation in children. Forcipe. 2022; 1. (In Russ.)].

14. Чартаков Д.К. Инвагинация кишечника у детей. Мировая наука. 2024; 6 (87). [Chartakov D.K. Intestinal intugation in children. World Science. 2024; 6 (87). (In Russ.)].

15. Клинические рекомендации «Язвенный колит», 2023, «Болезнь Крона», 2023. [Clinical guidelines «Ulcerative colitis», 2023, «Crohn's disease», 2023. (In Russ.)].

Вклад авторов. Л.М. Гордиенко, А.А. Вялкова, Д.М. Галактионова, Ю.Е. Плужник: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Contribution of the authors: L.M. Gordienko, A.A. Vyalkova, D.M. Galaktionova, Yu.E. Pluzhnik: development of research design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.
Статья поступила: 14.10.2024.
Принята к публикации:12.11.2024
Article received: 14.10.2024.
Accepted for publication: 12.11.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Гордиенко Любовь Михайловна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени В.А. Архиреевой ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6.
Телефон: +7 (3532) 77-61-03,
E-mail: orgma@esoo.ru. ORCID: 0009-0000-6123-3180.
Вялкова Альбина Александровна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени В.А. Архиреевой ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6.
Телефон: +7 (3532) 77-61-03, E-mail: orgma@esoo.ru.
ORCID: 0000-0002-6608-7888.
Галактионова Дарья Михайловна, участковый врач-педиатр. ГАУЗ ДГКБ, поликлиника № 2. Адрес: Россия, г. Оренбург, Майский проезд, д. 1Б. Телефон: +7 (3532) 33-20-68.
ORCID: 0000-0002-9505-2414.
Плужник Юлия Евгеньевна, студентка группы 20п-06 (506п) педиатрического факультета. ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6.
Телефон: +7 (3532) 77-61-03, E-mail: orgma@esoo.ru.
ORCID: 0009-0003-9933-6427.

AUTHORS INFORMATION
Gordienko Lyubov Mikhailovna, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics named after V.A. Arkhireeva, Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460000. Phone: +7 (3532) 77-61-03, E-mail: orgma@esoo.ru. ORCHID: 0009-0000-6123-3180.
Vyalkova Albina Alexandrovna, MD, Professor of the Department of Pediatrics named after V.A. Arkhireeva, Orenburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460000. Phone: +7 (3532) 77-61-03, E-mail: orgma@esoo.ru. ORCHID: 0000-0002-6608-7888.
Galaktionova Darya Mikhailovna, district pediatrician. GAUZ DGKB, polyclinic No. 2. Address: 1B, Maysky Ave., Orenburg. Phone: +7 (3532) 33-20-68. ORCHID: 0000-0002-9505-2414.
Pluzhnik Yulia Evgenievna, student of group 20p-06 (506p) of the pediatric faculty. Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 6 Sovetskaya str., Orenburg, 460000. Phone: +7 (3532) 77-61-03, E-mail: orgma@esoo.ru. ORCHID: 0009–0003–9933–6427

0+

ИНТЕГРАЦИЯ'25

МОСКВА INTEGRATION.RU

ОТ ИНТЕГРАЦИИ К ИНКЛЮЗИИ!

9-я Международная выставка оборудования и технологий для реабилитации и ухода

Всероссийский Форум реабилитационных технологий

8–10 АПРЕЛЯ 2025

ТИМИРЯЗЕВ ЦЕНТР, МОСКВА

integration.ru

При поддержке: ТИМИРЯЗЕВ ЦЕНТР

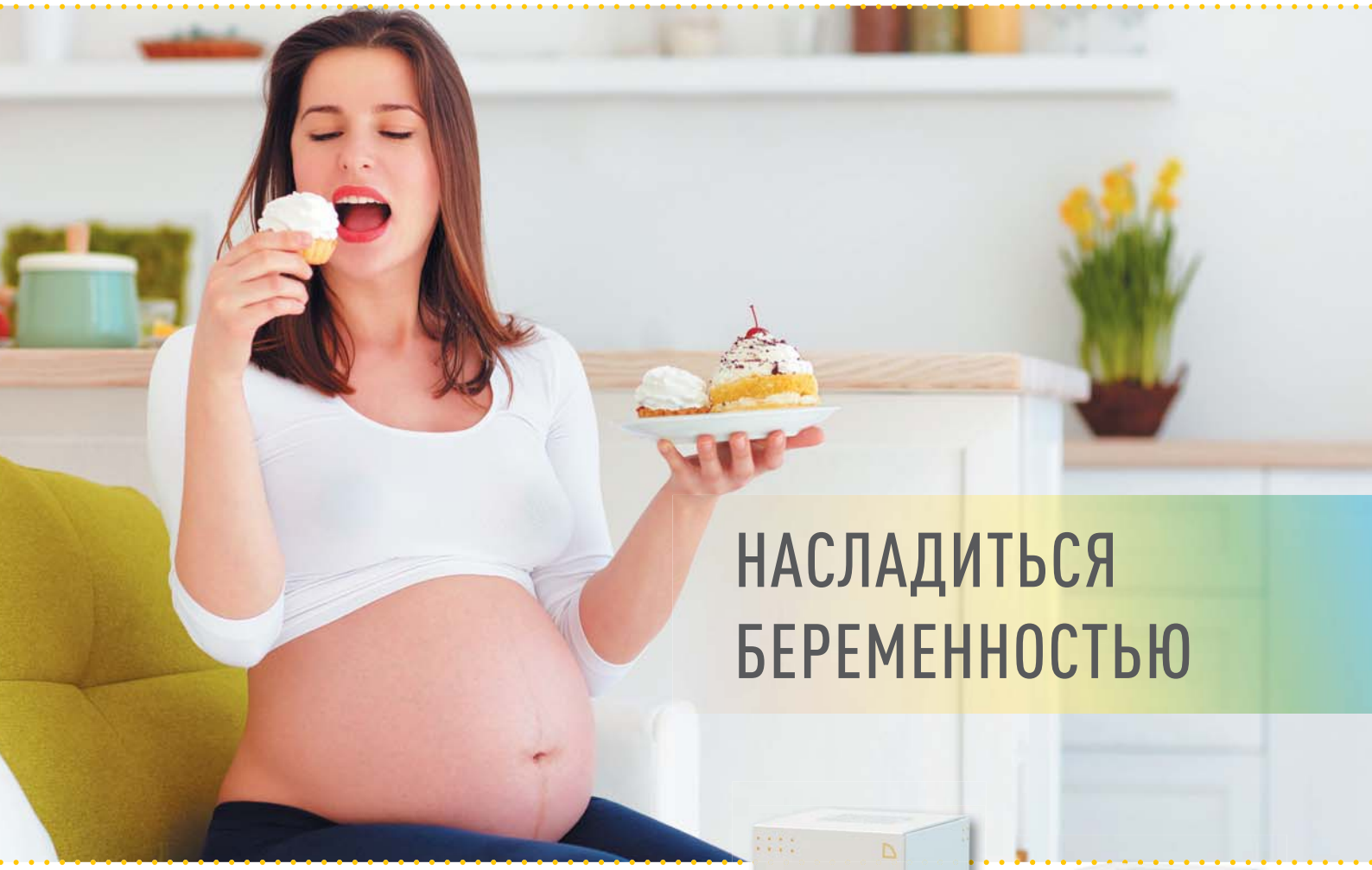
Организатор: ЭКСПО ФЬЮЖН

Официальная поддержка: МИНПРОМТОРГ РОССИИ; Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации; АГЕНТСТВО ИННОВАЦИЙ МОСКВЫ

Партнеры:

ГЛЮКОЗА 75 г (МНН декстроза)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь для проведения ПГТТ



НАСЛАДИТЬСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

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

ЛП-№(003192)-(РГ-RU)

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

ФармМентал ГРУПП

Владелец РУ и патентообладатель ООО ГТТ, Россия. Производство ООО "ФармМентал групп"

Продажи и продвижение ООО Аксельфарм
117418, Россия, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Черемушки, Цюрупы ул., д. 28, помещ.1/2, ком. 9А
Телефон: +7 (495) 601-91-35. E-mail: info@axelpharm.ru

Реклама

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