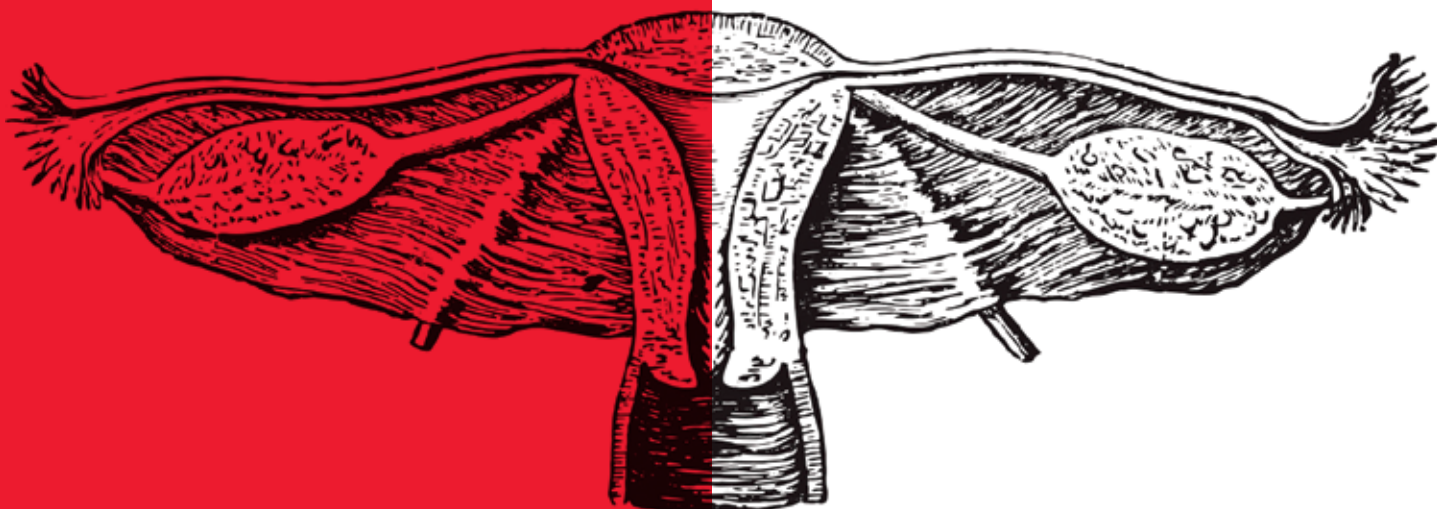


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **19** **ТОМ 20**
2024



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 2

Комплексная терапия и профилактика вульвовагинальной атрофии после специального лечения у онкогинекологических больных

6

Место комбинированных оральных контрацептивов в терапии первой линии у пациенток с дисменореей

12

Подготовка толстой кишки перед гинекологической операцией у пациенток пожилого и старческого возраста

18



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedpportal>

Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 19.
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Руководитель проекта
«Акушерство и гинекология»**

О. ГОРШКОВА
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 19.
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

**Advertising Manager
'Obstetrics and Gynecology'**

O. GORSHKOVA
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

Н.В. КОРОТКИХ, И.П. МОШУРОВ, О.В. САМОФАЛОВА,
А.В. АРЖАНЫХ, О.В. АНДРЕЕВА
Комплексная терапия и профилактика вульвовагинальной атрофии
после специального лечения у онкогинекологических больных 6

Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА
Первичная дисменорея подросткового периода: подходы к лечению 12

Р.Э. КУЗНЕЦОВ, О.Л. ГЛАЗКОВА, Л.Г. СОЗАЕВА,
К.В. КАШАТНИКОВ, Р.В. МОСКАЛЕНКО
Проблема подготовки толстой кишки перед гинекологическими
операциями у пациенток пожилого и старческого возраста 18

Ретроспективные исследования

Д.Г. ХУРТИН, О.И. РЕЗНИКОВА, О.С. ЗОЛОВОВИЦКАЯ,
О.Ю. КОЗЛОВА, И.Ю. ДОЛГОВА, М.И. БЕЛОГЛАЗОВА,
Е.В. ЛИХУТО, Е.Е. ПОТЯКИНА
Комплексная лабораторная диагностика патологии шейки матки
ВИЧ-инфицированных пациенток по материалам Самарского
областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД 22

С.В. АПРЕСЯН, З.В. ЗЮКИНА, Е.В. ЛОГИНОВА, Л.Б. КУШХАТУЕВА,
А.Р. ГАБРИЕЛЯН
Предикторы преждевременного разрыва плодных оболочек
при поздних преждевременных спонтанных родах 28

Проспективные исследования

Е.И. МАНУХИНА, М.С. НАЗАРОВА
Состояние аутоиммунитета у пациенток с надпочечниковой
гиперандрогенией и невынашиванием беременности в анамнезе 36

Лекции для врачей

А.А. МЕДВЕДЕВ, О.А. ТИХОНОВСКАЯ, С.В. ЛОГВИНОВ,
А.А. КАНИБОЛОЦКИЙ, Е.В. КЛЫЧНИКОВА, С.Г. ЦАХИЛОВА,
Е.С. ЛЯШКО
Фаллопиевы трубы: сохранять или нет 40

Клиническая практика

Е.В. СИБИРСКАЯ, Е.А. ВОЛКОВА, В.В. БДОЯН, Л.Г. ПАПЯН,
Е.Д. БУРХАНСКАЯ
Сочетание внематочной беременности и неразвивающейся
маточной беременности в естественном цикле 46

Н.Т. МЕСХИ, Е.С. ЛЯШКО, О.В. КОНЫШЕВА, С.Г. ЦАХИЛОВА,
Н.Н. ЛУКИНА
Клинический случай замены кардиостимулятора в третьем
триместре беременности 52

Обзор

Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН, С.Г. ИСАЕВА,
А.А. ЛАЕВСКАЯ, В.Ю. СЕРЕГИНА
Вспомогательные репродуктивные технологии
у онкогинекологических пациенток 56

Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА, И.Н. КОВШОВА,
О.С. КОРЯГИНА, А.М. АЛЬМЯШЕВА
Применение гистеросальпингографии при аномалиях развития матки 66

Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН,
Ю.Д. ДАВЫДОВА, С.Г. ИСАЕВА
Пищевое поведение и эндометриоз: существует ли взаимосвязь? 70

Е.В. СИБИРСКАЯ, М.Д. ВАСИЛЬЕВА
Перспективы применения препаратов, содержащих наночастицы
металлов, в акушерско-гинекологической практике 78

А.Ю. КУРМАНГАЛЕЕВА, Е.В. СИБИРСКАЯ
Моделирование нового поколения:
перспективы и возможности 3D-технологий в гинекологии 82

Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН, С.Г. ИСАЕВА,
С.К. МУРВАТОВА, Е.Д. НАХАПЕТЯН
Применение искусственного интеллекта в диагностике и лечении
гинекологических заболеваний 88

Contents

Clinical Studies

N.V. KOROTKIKH, I.P. MOSHUROV, O.V. SAMOFALOVA,
A.V. ARZHANYKH, O.V. ANDREEVA
Complex Therapy and Prevention of Vulvovaginal Atrophy After Special
Treatment in Gynecological Cancer Patients

Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA
Primary Dysmenorrhea of Adolescence: Treatment Approaches

R.E. KUZNETSOV, O.L. GLAZKOVA, L.G. SOZAEVA,
K.V. KOSHATNIKOV, R.V. MOSKALENKO
The Problem of Colon Preparation Before Gynecological Surgery
in Elderly and Senile Patients

Retrospective Studies

D.G. KHURTIN, O.I. REZNIKOVA, O.S. ZOLOTOVITSKAYA,
O.Yu. KOZLOVA, I.Yu. DOLGOVA, M.I. BELOGLAZOVA,
Ye.V. LIKHUTO, Ye.Ye. POTYAKINA
Comprehensive Laboratory Diagnostics of Cervical Pathology
in HIV-Infected Patients Based on the Materials of the Samara Regional
Clinical Center for AIDS Prevention and Control

S.V. APRESYAN, Z.V. ZYUKINA, Ye.V. LOGINOVA,
L.B. KUSHKHATUEVA, A.R. GABRIELIAN
Predictors of Premature Rupture of the Fetal Membranes in Late
Premature Spontaneous Labor

Prospective Studies

Ye.I. MANUKHINA, M.S. NAZAROVA
The State of Autoimmunity in Patients with Adrenal Hyperandrogenism
and Miscarriage in Anamnesis

Clinical Lectures

A.A. MEDVEDEV, O.A. TIKHONOVSKAYA, S.V. LOGVINOV,
A.A. KANIBOLOTSKY, Ye.V. KLYCHNIKOVA, S.G. TSAKHILOVA,
Ye.S. LYASHKO
Fallopian Tubes: to Keep or Not

Clinical Practice

Ye.V. SIBIRSKAYA, Ye.A. VOLKOVA, V.V. BDOYAN, L.G. POPYAN,
Ye.D. BURKHANSKAYA
Combination of Ectopic Pregnancy and Non-Developing Uterine
Pregnancy on Natural Cycle

N.T. MESKHI, Ye.S. LYASHKO, O.V. KONYNSHEVA, S.G. TSAKHILOVA,
N.N. LUKINA
A Clinical Case of Pacemaker Replacement in the Third Trimester
of Pregnancy

Review

L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN, S.G. ISAEVA,
A.A. LAEVKSAYA, V.Yu. SEREGINA, K.S. KURBATOVA
Assisted Reproductive Technologies in Gynecologic
Oncologic Patients

Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA, I.N. KOVSHOVA,
O.S. KORYAGINA, A.M. ALMYASHEVA
The Use of Hysterosalpingography in Uterine Malformations

L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN,
Yu.D. DAVYDOVA, S.G. ISAEVA
Eating Behavior and Endometriosis: Is There a Relationship?

Ye.V. SIBIRSKAYA, M.D. VASILYEVA
Prospects for the Use of Preparations Containing Metal Nanoparticles
in Obstetric and Gynecological Practice

A.Yu. KURMANGALEEVA, Ye.V. SIBIRSKAYA
The Role of 3D Modeling and Printing in Gynecology:
Prospects and Opportunities

L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN, S.G. ISAEVA,
S.K. MURVATOVA, Ye.D. NAKHAPETYAN
Artificial Intelligence in Diagnostic and Treatment of Gynecological
Diseases



Российское общество
акушеров-гинекологов



ФГБУ «НМИЦ АГП им.
академика В.И. Кулакова»
Минздрава России

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ «РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2024



АРХАНГЕЛЬСК
7 июня



**ВОЛГОГРАД,
АСТРАХАНЬ**
8-9 октября



УЛАН-УДЭ И ДФО
1 ноября



КЕМЕРОВО
19 июня



КРАСНОДАР
10-11 октября



КАЗАНЬ
7-8 ноября



ТОМСК
20 июня



ЕКАТЕРИНБУРГ
22-23 октября



УФА
11-12 ноября



СУРГУТ И УФА
16 сентября



ЧЕЛЯБИНСК
24-25 октября



МОСКВА
15-16 ноября

Организационные вопросы:
Сергей Хилов

Моб. +7 (929) 909-01-32
E-mail: school@roag-portal.ru

**ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ!
УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ**

Проект «Школы РОАГ» всегда в тренде постдипломного образования, потому что именно мы его задаем



ROAG-PORTAL.RU

¹ Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

² Воронежский
областной
клинический
онкологический
диспансер

³ Воронежский
областной
клинический
консультативно-
диагностический
центр

Комплексная терапия и профилактика вульвовагинальной атрофии после специального лечения у онкогинекологических больных

Н.В. Коротких^{1,2}, И.П. Мошуров^{1,2}, О.В. Самофалова³, А.В. Аржаных^{1,2},
О.В. Андреева¹

Адрес для переписки: Наталия Викторовна Коротких, kornat78@mail.ru

Для цитирования: Коротких Н.В., Мошуров И.П., Самофалова О.В. и др. Комплексная терапия и профилактика вульвовагинальной атрофии после специального лечения у онкогинекологических больных. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-6-11

Вульвовагинальная атрофия – один из неблагоприятных ятрогенных эффектов менопаузы, вторичный по отношению к лечению рака (хирургическое, химиотерапевтическое лечение или лучевая терапия органов малого таза). Вследствие лучевой терапии возникает совокупность хронических симптомов, включающих раннюю менопаузу у молодых пациенток и развитие генитоуринарного менопаузального синдрома.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, онкогинекология, Ацилакт ДУО, Эстрогиал

Введение

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) и сексуальная дисфункция часто наблюдаются после лечения по поводу гинекологического рака. Помимо психологических факторов, возникающих после специализированного лечения, сексуальной дисфункции способствуют сухость и боль во влагалище [1, 2].

ВВА, проявляющаяся сухостью, жжением и ощущением зуда, вызывает значительный дискомфорт и непосредственно связана с гипоэстрогенным состоянием, а также неблагоприятным воздействием на слизистую оболочку влагалища лучевой терапии, химиотерапии. Эти симптомы негативно влияют на межличностные отношения, качество жизни, повседневную деятельность и сексуальную функцию, часто прогрессируют и требуют лечения [3].

ВВА можно диагностировать на основании результатов гинекологического осмотра. Во время осмотра наружных половых органов врач нередко отмечает потерю жирового слоя в области половых губ. Эпителий влагалища становится гладким (утрата складок), блестящим и сухим. Использование шпателя или ватного тампона вызывает кровотечение, своды истончаются, шейка матки смыкается с верхушкой влагалища. pH влагалища обычно превышает 5,0. Влажная микроскопия может выявить превышение

количества лейкоцитов над количеством эпителиальных клеток, уменьшение количества лактобактерий или их полное отсутствие. Симптомы обусловлены исключительно изменениями трофики, микробиоты и pH влагалища [4, 5].

Одним из терапевтических решений сухости влагалища является местное применение продуктов, увлажняющих слизистую оболочку влагалища, восстанавливающих эластичность и мягкость. Местное вагинальное лечение фитоэстрогенами в комбинации с гиалуроновой кислотой (ГК) позволяет предотвратить изменения влагалища и облегчает симптомы [6]. Эффективность и переносимость лечения зависят не только от состава препарата, но также от осмолярности, pH, физиологического внешнего вида, сходного с естественными вагинальными выделениями. ГК считается распространенным компонентом негормональных вспомогательных средств в силу способности останавливать развитие вагинальной атрофии и дистрофии и обеспечивать достаточную гидратацию влагалища [7, 8]. Безусловно, еще одна важная составляющая – восстановление микробиоты влагалища [9].

Цель – оценить эффективность комплексной терапии и профилактики ВВА после специализированного лечения у онкогинекологических больных.



Материал и методы

В исследование было включено 80 пациенток с местнораспространенным раком шейки матки, получивших радикальный курс химиолучевого лечения. Пациентки первой (основной) группы на первом этапе с целью профилактики ВВА со стороны влагалища сразу по окончании лучевой терапии получали крем дозированный, содержащий ацидофильные бактерии + витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс Суперлимфлайф (Ацилакт ДУО) интравагинально два раза в сутки в течение десяти дней. На втором этапе больные использовали увлажняющее вагинальное средство, содержащее гиалуронат натрия в комбинации с природным фитокмплесом (Эстрогиал), ежедневно один раз в сутки на ночь, курс лечения – три месяца. Пациентки второй (контрольной) группы использовали традиционные средства (метилурациловые свечи во влагалище ежедневно в течение первого месяца).

Средством выбора на первом этапе был крем Ацилакт ДУО. Ацидофильные бактерии, входящие в его состав, обладают антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий, нормализуют пищеварительную деятельность, улучшают обменные процессы, способствуют восстановлению естественного иммунитета, метаболизируют гликоген вагинального эпителия до молочной кислоты, которая поддерживает pH влагалища на уровне 3,8–4,2. Суперлимфлайф, входящий в состав крема, восстанавливает местный иммунитет слизистой оболочки, снижает выраженность воспалительных реакций, заживляет раневые дефекты, что особенно важно по завершении этапа внутриполостной лучевой терапии. Далее программа лечения включала увлажняющее вагинальное средство Эстрогиал. Преимуществом крема дозированного Эстрогиал является сочетание низкомолекулярной ГК и фитоэстрогенов, а также возможность использования во время и после лечения онкологического заболевания. Входящий в состав Эстрогиала экстракт цветков календулы лекарственной благодаря наличию биологически активных соединений – каротиноидов, флавоноидов и сапонинов оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие, увеличивает скорость регенерационных процессов в тканях, способствует восстановлению и формированию эпителия в области повреждения. Экстракт травы клевера (фитоэстроген, содержащий четыре изофлавона) – антиоксидант, стимулирует синтез коллагена и ГК, способствует гидратации кожи и слизистых оболочек, оказывает выраженное успокаивающее действие на раздраженную кожу и слизистые оболочки, а также бактерицидный эффект, устраняя зуд и дискомфорт. Экстракт шишек хмеля (фитоэстроген, флавоноид) обладает противовоспалительным, бактерицидным, тонизирующим действием, активирует выработку эластина и коллагена, регулирует метаболические процессы, особенно жировой, минеральный и водный обмены, процессы регенерации эпидермиса кожи, слизистых оболочек,

характеризуется бактерицидным и фунгицидным эффектами, эстрогенподобной активностью. Натриевая соль ГК способствует повышению гидратации, эластичности, тургора кожи и слизистых оболочек, влияет на обменные и пластические процессы, стимулирует ангиогенез, синтетическую активность фибробластов, опосредованно участвует во внеклеточном этапе синтеза коллагена и эластина, потенцирует выработку эндогенной ГК, благодаря насыщению клеток жидкостью помогает удерживать цепочки коллагена и эластина в нормальном расположении, что благоприятно влияет на структуру кожи и слизистых оболочек. ГК улучшает защитные функции и репаративные процессы. Кроме того, в аспекте предотвращения и нейтрализации вагинальных повреждений после лучевой терапии при гинекологическом раке ГК представляет собой один из наиболее предпочтительных методов улучшения состояния влагалища. Местное применение ГК способствует регенерации эпителия, трофике, эластичности и адекватной смазке влагалища, уменьшает слипание стенок влагалища, вследствие чего снижается развитие облитерации влагалища. Благодаря высокой молекулярной массе ГК не впитывается при нанесении на кожу или слизистые оболочки, а действует за счет моделирования невидимой, тонкой и проницаемой вязкоупругой внешней поверхностной пленки. Эта ретикулярная пленка восстанавливает влажность слизистой оболочки, сохраняя тонус и эластичность. Ряд авторов, изучив эффект местного введения ГК, сообщили об уменьшении симптомов, связанных с лечением, и вагинальной атрофии у пациенток, получавших лучевую терапию по поводу гинекологического рака. Местное лечение вагинальными препаратами, содержащими ГК, уменьшало диспареунию, атрофию влагалища, недостаток влаги и спайки [10]. В другом исследовании биопсия через два месяца показала существенное уменьшение воспаления, фиброза, атипии клеток, кровотечений и эпителиита [11]. Согласно данным J. Carter и соавт., гель, содержащий ГК и вводимый в течение как минимум месяца после лучевой терапии, значительно улучшает сексуальную функцию и состояние слизистой оболочки влагалища [12]. Индекс вагинального здоровья (ИВЗ) использовался нами для объективного исследования вагинальной гидратации и секреции, эластичности и внешнего вида слизистой оболочки влагалища и, наконец, для определения pH влагалища. pH влагалища > 5,0 обусловлен гипоэстрогенным состоянием. Действительно, pH 5,0–5,49 может указывать на легкую атрофию, pH 5,5–6,49 – на умеренную, pH выше 6,5 – на тяжелую атрофию в отсутствие инфекции [13]. Каждый из пяти пунктов оценивали по шкале от 1 (нет) до 5 (отлично) и рассчитывали среднее значение баллов (табл. 1). Общая сумма 21–25 баллов расценивается как нормальное состояние эпителия влагалища, 16–20 баллов – как начальная атрофия, 15 и менее баллов – как значительные объективные проявления атрофических изменений слизистой оболочки влагалища.

Далее мы оценивали сексуальное поведение на основании индекса женской сексуальной функции (FSFI). Опросник состоит из 19 вопросов, сгруппированных по шести областям: сексуальное желание, сексуальное возбуждение, потребность в смазке, достижение оргазма, общее сексуальное удовлетворение, боль во время секса. Каждому ответу присваивается балл от 0 до 5, а итоговое значение сексуального удовлетворения рассчитывается математически. При этом окончательный балл сексуальной функции варьируется от 2 до 36. Таким образом, FSFI анализирует диспареунию и общие сексуальные нарушения с помощью шестидоменной структурной формы, где учитываются субъективные результаты, зависящие от восприятия женщины (табл. 2).

Шкала женского сексуального дистресса (FSDS) – инструмент, состоящий из 13 пунктов и основанный на результатах, сообщаемых женщиной. Шкала слу-

жит для измерения личного сексуального дистресса (табл. 3). Психосексуальное здоровье оценивали исходя из полученных баллов за ответы на вопросы, связанные с сексом у пациенток. Низкий балл отражает нормальное сексуальное здоровье, тогда как высокий балл указывает на неудовлетворенность сексуальным здоровьем. Оценка FSDS ≥ 15 соответствует клинически значимой проблеме [14].

Качество жизни (QoL) оценивали с помощью опросника Short Form-36 (SF-36) [15]. Анкета содержит 36 вопросов, затрагивающих четыре категории физического состояния (физическая активность, физическая роль, соматическая боль и общее состояние здоровья) и четыре психологических аспекта (жизненность, социальная активность, эмоциональная роль и психическое здоровье). В дальнейшем проводилось суммирование всех элементов каждой кате-

Таблица 1. Индекс вагинального здоровья (ИВЗ)

Количество баллов	Эластичность	Трансудат	pH	Эпителит	Влажность
1 – высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	> 6,1	Петехии, кровоточивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 – выраженная атрофия	Слабая	Скудный поверхностный желтый	5,6–6,0	Кровоточивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 – умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный белый	5,1–5,5	Кровоточивость при соскабливании	Минимальная
4 – незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный белый	4,7–5,0	Нерыхлый тонкий	Умеренная
5 – норма	Отличная	Достаточный белый	< 4,6	Нормальный	Нормальная

Таблица 2. Индекс женской сексуальной функции (FSFI)

Домен	Вопросы	Балл	Фактор	Минимальный балл	Максимальный балл	Подсчет баллов
Влечение	1,2	1–5	0,6	1,2	6,0	
Возбуждение	3–6	0–5	0,3	0	6,0	
Любрикация	7–10		0,3	0	6,0	
Оргазм	11–13	0–5	0,4	0	6,0	
Удовлетворение	14–16	0 (или 1)– 5	0,4	0,8	6,0	
Боль	17–19	0–5	0,4	0	6,0	
Полный диапазон шкалы баллов				2,0	36,0	

Таблица 3. Шкала женского сексуального дистресса (FSDS)

Вопрос	Никогда – 0 баллов	Редко – 1 балл	Иногда – 2 балла	Часто – 3 балла	Всегда – 4 балла
Как часто вы испытывали беспокойство по поводу своей сексуальной жизни?					
Как часто вы чувствовали себя недовольными своими сексуальными отношениями?					
Как часто вы чувствовали вину из-за своих сексуальных проблем?					
Как часто вы чувствовали разочарование из-за своих сексуальных проблем?					
Как часто вы испытывали стресс по поводу секса?					
Как часто вы чувствовали себя неполноценным из-за сексуальных проблем?					
Как часто вы беспокоились по поводу секса?					
Как часто вы чувствовали себя сексуально неадекватными?					
Как часто вы сожалели о своей сексуальности?					
Как часто вы стеснялись сексуальных проблем?					
Как часто вы чувствовали неудовлетворенность своей сексуальной жизнью?					
Как часто вы злились из-за своей сексуальной жизни?					
Как часто вас беспокоило низкое желание?					
Всего					

гории. В результате получены общие показатели физического и психического здоровья. Более высокие баллы указывают на лучшее качество жизни.

Каждый опросник или инструмент использовался при включении пациенток в исследование (исходный уровень) и на 12-й неделе лечения (последующий контроль).

Результаты

В основной группе процесс восстановления слизистой оболочки влагалища протекал значительно быстрее, чем в контрольной. Через 12 недель в основной группе ИВЗ был значительно выше (незначительная атрофия – хорошая эластичность, нерыхлый тонкий эпителий, умеренная влажность эпителия), чем в контрольной (выраженная атрофия, проявлявшаяся слабой эластичностью тканей, сухостью, кровоточивостью при осмотре). pH влагалища > 5,0 был связан с гипоэстрогенным состоянием. Уровень pH > 6 (тяжелая атрофия) снизился до 4,8–5,6 (легкая и умеренная атрофия). В основной группе наблюдалось улучшение ИВЗ по сравнению с исходным уровнем – $9,8 \pm 3,2$ против $18,8 \pm 2,3$ ($p < 0,0001$). Напротив, в контрольной группе значимого эффекта не отмечалось – $9,8 \pm 3,2$ против $11 \pm 2,3$ ($p = 0,28$) (рис. 1).

Прогностически благоприятным фактором стала нормализация pH до 4,8–5,6, уровня лактобактерий до 10^5 – 10^6 в основной группе, где применялся Ацилакт ДУО. Полученные данные представлены в табл. 4.

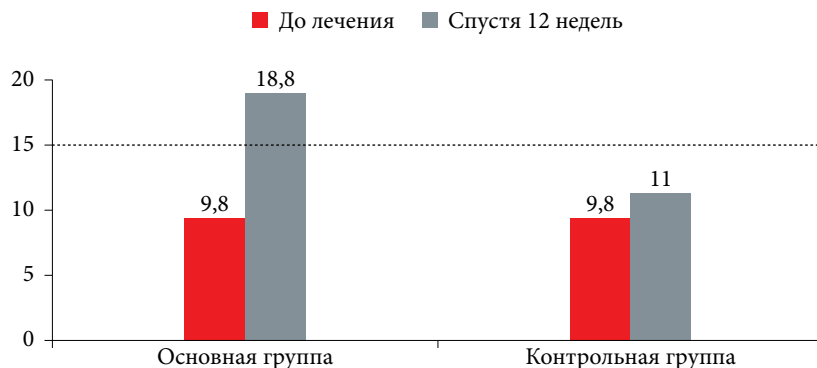


Рис. 1. Оценка индекса вагинального здоровья до лечения и спустя 12 недель

Таблица 4. Статистический анализ вагинального здоровья в основной и контрольной группах

Показатель	До лечения		Спустя 12 недель		p
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	
pH	$6,7 \pm 1,2$	$6,5 \pm 1,2$	$4,8 \pm 0,7$	$5,8 \pm 0,7$	< 0,0125
Эластичность	$2 \pm 1,2$	$1,9 \pm 1,3$	$3 \pm 1,1$	$1,6 \pm 1,1$	< 0,0011
Количество лактобактерий	10^2 – 10^3	10^2 – 10^3	10^5 – 10^6	10^3 – 10^4	< 0,0013

Estrogial

ЭСТРОГИАЛ™

Увлажнение и комфорт в интимной зоне!

При сухости и дискомфорте у женщин любого возраста



Природный фитокомплекс и гиалуроновая кислота: комбинированный состав способствует комплексному действию

ФИТОЭСТРОГЕНЫ + ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

- Увлажняющее
- Репаративное
- Противовоспалительное
- Эстрогеноподобное
- Устраняет болезненность при половых контактах*



Не содержит гормонов и антисептиков!

Центр иммунотерапии



ООО «ЦИ «ИммуноХелп»
105187 г. Москва, ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20, email: info@immunohelp.ru

Не является лекарственным средством

* инструкция-аннотация по применению

СГР: № ВУ.70.06.01.001.Е.003744.09.16
СГР: № КГ.11.01.09.001.Р.004986.11.19 от 21.11.2019
СГР: № КГ.11.01.09.001.Р.004985.11.19 от 21.11.2019

Больше информации на сайте
www.estrogial.ru



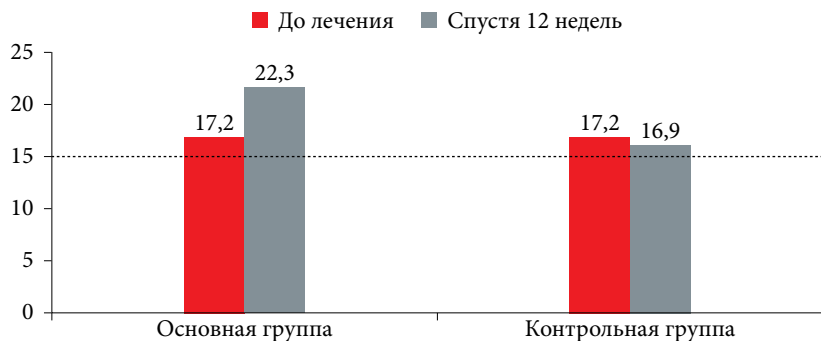


Рис. 2. Оценка сексуального поведения

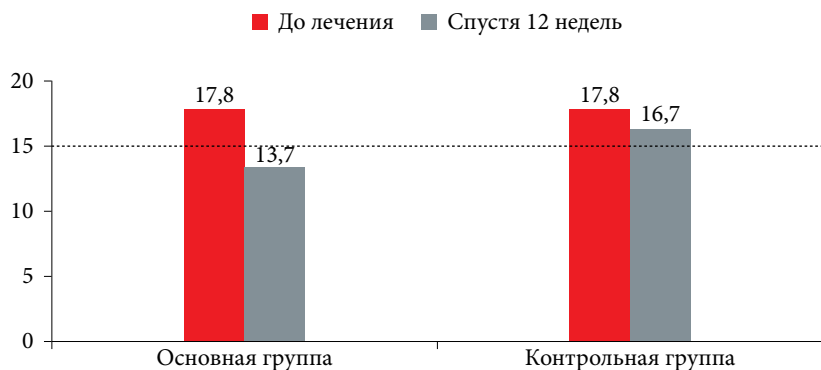


Рис. 3. Оценка по шкале женского сексуального дистресса до лечения и спустя 12 недель

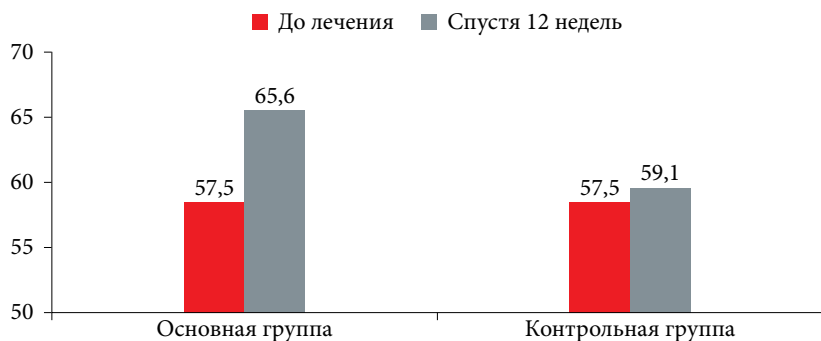


Рис. 4. Оценка качества жизни (физическое здоровье) до лечения и спустя 12 недель

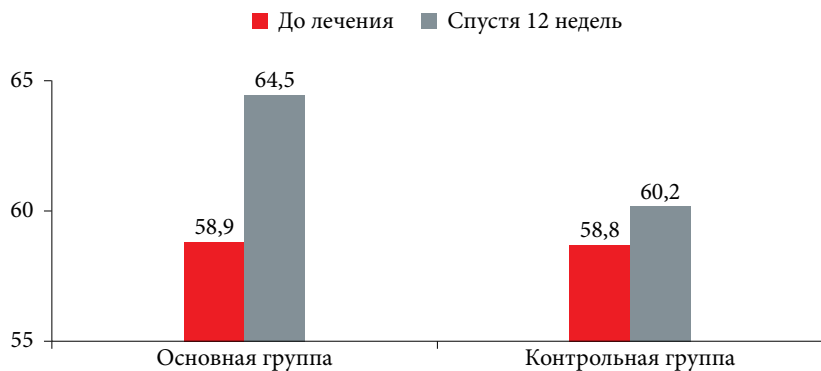


Рис. 5. Оценка качества жизни (психическое здоровье) до лечения и спустя 12 недель

Изменения женской сексуальной функции (FSFI) и уровень сексуального дистресса оценивали до начала лечения и спустя 12 недель. В качестве порогового значения рассматривается количество баллов $\leq 26,55$. Значение меньше указанного свидетельствует о сексуальной дисфункции. Показатель FSFI в основной группе, хотя и не достиг порогового значения, но улучшился с 17,2 до 22,3 ($p < 0,001$), или на 29,6% (рис. 2).

В то же время по FSDS (шкала женского сексуального дистресса) отмечалось снижение с дисфункционального значения 17,8 до нормального 13,7 ($p < 0,001$), или на 23%. В контрольной группе значимых изменений в показателях не зафиксировано – уменьшение с 17,8 до 16,7 ($p = 0,83$) (рис. 3).

Качество жизни (QoL) оценивали по опроснику SF-36. Качество жизни в аспекте физического здоровья существенно улучшилось в основной группе – с 57,5 до 65,6 ($p = 0,007$, +14% по сравнению с исходным уровнем) (рис. 4). Общий балл психического здоровья в основной группе улучшился до предела статистической значимости: 58,9 против 64,5 ($p = 0,05$); +9,5% к базовому уровню (рис. 5). В контрольной группе статистически значимых изменений общих показателей физического ($p = 0,89$) и психического здоровья ($p = 0,45$) не зафиксировано.

Обсуждение

Текущее сравнительное исследование было посвящено оценке эффективности комплексной терапии и профилактики ВВА после лучевой терапии у онкогинекологических больных.

Наблюдалось улучшение как индекса вагинального здоровья, так и трофики вагинального эпителия, качества сексуальной функции и качества жизни.

В отличие от контрольной группы в основной (комплексная терапия Ацилакт ДУО с последующим применением вагинального дозированного крема Эстрогиал с комбинацией фитоэстрогенов и ГК) выраженность симптомов ВВА уменьшилась после 12 недель лечения. Кроме того, в основной группе отмечалось общее улучшение вагинального благополучия на основании как ИВЗ (позволяет измерить объективные аспекты вагинального здоровья), так и FSFI (определяет степень субъективного благополучия женщин). Одновременно уменьшились выраженность болевого синдрома, диспареуния. В контрольной группе подобного эффекта от лечения не наблюдалось.

В ряде исследований показана эффективность ГК в лечении симптомов ВВА. Однако комбинация «Ацилакт ДУО + Эстрогиал», которую мы использовали, продемонстрировала высокий реабилитационный потенциал, что может быть обусловлено синергизмом трофических эффектов ГК и фитоэстрогенов, а также способностью к восстановлению уровня pH влагалища и, как следствие, нормализации содержания лактобактерий. В нашем исследовании мы наблюдали синергическую активность ГК (уменьшает



сухость гениталий) и Суперлимфлайфа, входящего в состав Ацилакт ДУО (обладает противовоспалительными свойствами и восстанавливает местный иммунитет), которые получали онкогинекологические пациентки после лучевой терапии малого таза. Сегодня появилась новая форма вагинального крема Эстрогиал ПЛЮС с увеличенным в 1,5 раза содержанием ГК, что в свою очередь способствует увлажнению слизистых оболочек и устранению негативного влияния на женский репродуктивный тракт. На наш взгляд, Эстрогиал ПЛЮС станет более востребованным в терапии и профилактике

ВВА после специального лечения у онкогинекологических больных.

Выводы

Анатомические, физиологические и сексуальные изменения после лечения гинекологических злокачественных новообразований негативно влияют на качество жизни женщин, находящихся в ремиссии. Наш опыт применения комбинации кремов дозированных Ацилакт ДУО и Эстрогиал после лучевой терапии малого таза подтверждает необходимость сексуальной реабилитации указанных пациенток. ❧

Литература

- Gustavino C., Sala P., Cusini N., et al. Efficacy and safety of prolonged-release hyaluronic acid derivative vaginal application in the postpartum period: a prospective randomised clinical trial. *Ann. Med.* 2021; 53 (1): 1589–1597.
- Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturiser composition? *Climacteric.* 2016; 19 (2): 151–161.
- Kingsberg S.A., Wysocki S., Magnus L., Krychman M.L. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J. Sex. Med.* 2013; 10 (7): 1790–1799.
- Kaunitz A.M., Manson J.E. Management of menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol.* 2015; 126 (4): 859–876.
- Nappi R.E., Palacios S., Bruyniks N., et al. EVES Study investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause.* 2019; 26 (5): 485–491.
- Caruso S., Cianci S., Amore F.F., et al. Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estriol vaginal gel. *Menopause.* 2016; 23 (1): 47–54.
- Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric.* 2016; 19 (2): 151–161.
- Fraser J.R., Laurent T.C., Laurent U.B. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J. Intern. Med.* 1997; 242 (1): 27–33.
- Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Кручинина Е.В. и др. Длительность безрецидивного периода после применения препарата Ацилакт ДУО в качестве второй линии терапии при бактериальном вагинозе. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 10–16.
- Cassarò N., Bianca G., Meli M.T. Efficacy of topical vaginal ovule therapy containing hyaluronic acid in the treatment of side effects of radiation therapy and chemotherapy on the vagina. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia.* 2009; 31 (8): 367–372.
- DiNicola S., Pasta V., Constantino D., et al. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiation therapy. *Minerva Gynecol.* 2015; 67: 10.
- Carter J., Buser R.E., Goldfrank D.J., et al. A single-arm prospective study examining the effectiveness of a non-hormonal vaginal moisturizer containing hyaluronic acid in postmenopausal cancer patients. *Support. Care Cancer.* 2020; 29 (1): 311–322.
- Weber M.A., Limpens J., Roovers J.P. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int. Urogynecol. J.* 2015; 26 (1): 15–28.
- Derogatis L.R., Rosen R., Leiblum S., et al. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J. Sex. Marital Ther.* 2002; 28 (4): 317–330.
- Ware J.E.Jr., Kosinski M., Gandek B., et al. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51 (11): 1159–1165.

Complex Therapy and Prevention of Vulvovaginal Atrophy After Special Treatment in Gynecological Cancer Patients

N.V. Korotkikh^{1,2}, I.P. Moshurov^{1,2}, O.V. Samofalova³, A.V. Arzhanykh^{1,2}, O.V. Andreeva¹

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

² Voronezh Regional Clinical Oncologic Dispensary

³ Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center

Contact person: Natalia V. Korotkikh, kornat78@mail.ru

Vulvovaginal atrophy occurs as one of the adverse iatrogenic effects of menopause secondary to cancer treatment (surgery, chemotherapy, or pelvic radiation therapy). Radiation therapy causes a constellation of chronic symptoms, including early menopause in young patients and the development of genitourinary menopausal syndrome.

Keywords: vulvovaginal atrophy, gynecological oncology, Acilact DUO, Estrogial

¹ Российский университет медицины

² Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁴ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

Первичная дисменорея подросткового периода: подходы к лечению

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3}, П.О. Никифорова⁴

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О. Первичная дисменорея подросткового периода: подходы к лечению. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-12-16

Цель – оценить эффективность терапии препаратом Димиа у пациенток с первичной дисменореей.

Материал и методы. В исследовании участвовали 94 пациентки с первичной дисменореей, которые были разделены поровну на две группы – основную (препарат Димиа) и контрольную. Выраженность болевых симптомов исходно и через 12 недель терапии оценивали по визуальной аналоговой шкале и шкале дисменореи.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о клинической значимости терапии препаратом Димиа при первичной дисменорее у подростков.

Ключевые слова: первичная дисменорея, подростки, Димиа

Дисменорея у подростков является одним из самых распространенных нарушений менструального цикла [1]. По данным ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists – Американский колледж акушеров и гинекологов), частота встречаемости первичной дисменореи в подростковой популяции варьируется от 50 до 90% [2]. Дисменорея характеризуется болью в нижней части живота и/или пояснице [1–3]. В аспекте этиологии выделяют первичную и вторичную дисменорею [4]. Первичная дисменорея у подростков встречается чаще и обусловлена отсутствием органической патологии со стороны органов малого таза [5]. Вторичная дисменорея связана с патологией или заболеваниями органов малого таза. Как правило, у подростков это эндометриоз и различные аномалии и пороки развития [6].

Дебют первичной дисменореи отмечается у подростков в течение 6–12 месяцев после начала менархе, что обусловлено реализацией овуляторных циклов [7]. В основе патогенеза дисменореи лежит чрезмерная секреция простагландинов клетками эндометрия во

время менструации, что приводит к сокращению эндометрия и последующей ишемии [8].

При умеренно выраженной первичной дисменореей терапией первой линии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [9]. Терапия первой линии у пациенток со средней или выраженной дисменореей предполагает использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК). При выраженных симптомах дисменореи предпочтение отдается низкодозированным эстрогенам в сочетании с прогестагенами [9–11]. Состав КОК постоянно меняется в целях повышения безопасности и переносимости. Речь, в частности, идет о снижении дозы этинилэстрадиола и применении новых комбинаций прогестинов, например дроспиренона с антиминералкортикоидной и антиандрогенной активностью. Препарат Димиа содержит этинилэстрадиол 20 мкг и дроспиренон 3 мг. В качестве дополнительных эффектов препарата выделяют уменьшение проявлений андрогении, в частности акне, алопеции и гирсутизма.

Цель – оценить эффективность терапии препаратом Димиа у пациенток с первичной дисменореей.



Материал и методы

Сравнительное исследование проводилось с апреля 2023 г. по январь 2024 г. в отделении детской гинекологии Российской детской клинической больницы.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 12 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней;
- регулярный менструальный цикл – 21–38 дней;
- отсутствие данных, указывающих на вторичный генез дисменореи (ультразвуковое и бимануальное/трансректальное исследования), и болевой синдром (боль внизу живота и/или в пояснице);
- ≥ 3 балла по шкале дисменореи, разработанной Т. Nagada и соавт. и адаптированной для настоящего исследования (табл. 1). По шкале оценивают проявление дисменореи – от 0 до 6 баллов, в том числе тяжесть боли (от 0 до 3 баллов) и применение анальгетиков (от 0 до 3 баллов).

Критерии исключения:

- вторичная дисменорея (аденомиоз, эндометриоз, вторичная дисменорея в анамнезе);
- аномалии и пороки развития органов репродуктивной системы;
- боль в животе или пояснице, связанная с другой соматической патологией.

От всех родителей пациенток, а также пациенток старше 16 лет было получено добровольное информированное медицинское согласие. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Пациентки, которые соответствовали всем критериям включения и не попадали ни под один критерий исключения, были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы – основную (применение препарата Димиа) и контрольную. Период наблюдения составил 12 недель. Пациентки начинали прием препарата между вторым и пятым днем менструального цикла. Обследование проводилось каждые четыре недели на протяжении всего периода наблюдения.

Выраженность болевых симптомов при дисменорее оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и шкале дисменореи (табл. 1).

В качестве первичной конечной точки рассматривалась эффективность терапии первичной дисменореи через 12 недель (по сравнению с исходным уровнем). Вторичной конечной точкой служили эффективность полного ответа на терапию препаратом Димиа через 12 недель (0 баллов по шкале дисменореи) и изменение по ВАШ (по сравнению с исходным уровнем).

С помощью шкалы дисменореи при сборе анамнеза и ведении дневника определяли наиболее сильную боль (в нижних отделах живота или пояснице), связанную с первичной дисменореей, и оценивали ее в течение 28 дней. Затем определяли выраженность боли и использование НПВП индивидуально – от 0 до 3 баллов. По сумме баллов судили о выраженности дисменореи.

Статистический анализ эффективности предусматривал полный анализ конечных точек. На основании первичного анализа первичной конечной точки сравнивали эффективность терапии в основной (пре-

Таблица 1. Шкала дисменореи

Показатель	Симптомы и использование НПВП	Степень	Балл
Выраженность боли	Отсутствие боли	Нет	0
	Снижение эффективности в учебе	Легкая	1
	Желание остаться в кровати, периодическое снижение эффективности в учебе	Средняя	2
	Постельный режим более одного дня, полная утрата трудоспособности	Тяжелая	3
НПВП	Отсутствие приема НПВП	Нет	0
	Прием НПВП в течение одного дня	Легкая	1
	Прием НПВП в течение двух дней	Средняя	2
	Прием НПВП в течение трех дней	Тяжелая	3

парат Димиа) и контрольной группах исходя из динамики показателей выраженности болевых симптомов по шкале дисменореи через 12 недель с помощью модели ковариантного анализа ANCOVA.

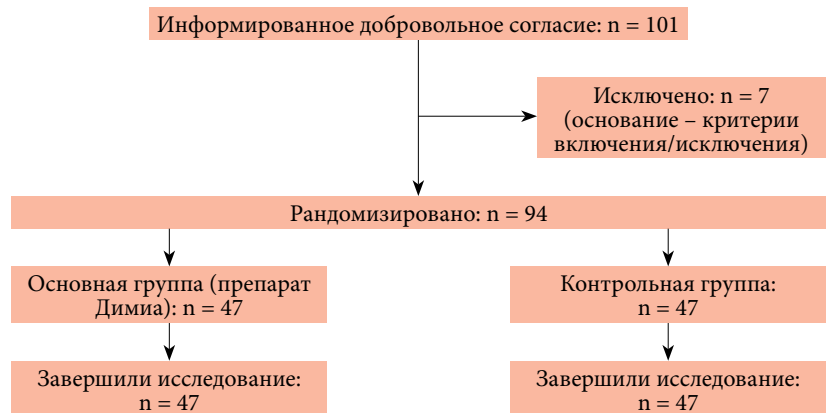
В качестве вторичного анализа первичной конечной точки использовали эффективность двустороннего 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для выявления разницы между группами с помощью модели ANCOVA, используемой в первичном анализе.

При анализе вторичной конечной точки применяли тест Кокрана – Мантла – Хензеля для сравнения уровня полного ответа по шкале дисменореи с использованием общей статистики ассоциаций, скорректированной с учетом исходных значений. Динамику показателей по ВАШ оценивали с помощью модели ANCOVA, которая была скорректирована с учетом исходных параметров.

Уровень статистической значимости составлял 5%, использовали стандартный t-тест. Статистический анализ выполняли в программе SAS, версия 9.3.

Результаты

Согласие на участие в исследовании дала 101 пациентка. В соответствии с критериями включения/исключения, в исследование было включено 94 пациентки. Они были разделены поровну ($n = 47$) на две группы – основную (препарат Димиа) и контрольную (рисунок).



Исследование препарата Димиа у пациенток с первичной дисменореей

Использование препарата Димиа ассоциируется с купированием симптомов первичной дисменореи, антиандрогенным действием и улучшением качества жизни подростков. С учетом результатов проведенного клинического исследования препарат Димиа можно рекомендовать в качестве терапии первой линии подросткам с умеренной и выраженной дисменореей

Изменения по сравнению с исходным уровнем по шкале дисменореи и ВАШ на 12-й неделе продемонстрированы в табл. 2.

Исходный уровень боли (перед началом исследования) по шкале дисменореи был сопоставим: 4,3 балла в основной группе (Димиа) и 4,6 балла – в контрольной. Спустя 12 недель выраженность симптомов первичной дисменореи снизилась на 20% в контрольной группе и на 76,8% – в основной (Димиа). Более чем у половины пациенток основной группы не отмечалось никаких проявлений первичной дисменореи уже через месяц применения препарата.

С учетом динамики показателей выраженности симптомов по шкале дисменореи на 12-й неделе, по данным ANCOVA, группа Димиа превосходила контрольную ($p < 0,001$). Разница в средних значениях наименьших квадратов между основной (Димиа) и контрольной группой составила -2,4 (95% ДИ -3,1--1,8).

Изменения показателей по ВАШ на 12-й неделе выглядели следующим образом: разница в средних значениях наименьших квадратов между основной (Димиа) и контрольной группой составила -3,43 (95% ДИ -4,43--2,44), основная группа превосходила контрольную ($p < 0,001$). При этом изменения исходного уровня по шкале дисменореи коррелировали с таковыми по ВАШ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена – 0,70).

Выраженность симптомов первичной дисменореи до начала терапии была сопоставима в обеих группах. Спустя 12 недель отмечался выраженный по-

ложительный эффект на фоне терапии препаратом Димиа. У 76,7% пациенток основной группы полностью купировались все симптомы первичной дисменореи. При этом пациенткам, у которых сохранились симптомы дисменореи (23,3% случаев), потребовалось однократное применение НПВП. Необходимо отметить, что выраженность боли снизилась более чем в два раза по сравнению с исходным уровнем.

На фоне применения препарата Димиа наблюдался сопоставимый клинический эффект. При оценке по ВАШ отмечалась положительная динамика купирования проявлений первичной дисменореи. У 75,3% пациенток зафиксировано нивелирование болевого синдрома при первичной дисменорее. Дополнительное применение НПВП потребовалось 24,8% подростков.

Полученные результаты свидетельствуют о клинической значимости терапии препаратом Димиа при первичной дисменорее у подростков.

Обсуждение

На сегодняшний день терапия первичной дисменореи у подростков остается актуальной проблемой детской гинекологии. У пациенток с выраженными симптомами дисменореи терапией первой линии являются КОК. Предпочтение следует отдавать комбинации этинилэстрадиола и дроспиренона. Переносимость КОК обусловлена прогестагеновым компонентом. Синтетические прогестагены различаются спектром фармакологических эффектов, а также влиянием на метаболические процессы и переносимость. Среди всех синтетических гестагенов наибольшее сходство с эндогенным прогестероном имеет дроспиренон, что приводит к нейтрализации выработки альдостерона, обусловленной эстрогеновой стимуляцией. Благодаря этому эффекту дроспиренон предотвращает нежелательные побочные явления, связанные с задержкой натрия и воды, которые часто служат основными причинами отказа подростков от приема КОК. Речь, в частности, идет о нагрубании молочных желез и увеличении массы тела. Кроме того, благодаря антиандрогенной активности дроспиренон эффективно уменьшает тяжесть проявления гиперандрогении: угревой сыпи, себореи и гирсутизма.

Таблица 2. Анализ эффективности терапии у пациенток с первичной дисменореей

Группа	Исходно	Через 12 недель	Изменение	По сравнению с контрольной группой	p
<i>Шкала дисменореи</i>					
Основная (Димиа)	4,3 ± 1,0	1,0 ± 1,5	-3,3 ± 1,6	-2,4 (-3,1--1,8)	< 0,001
Контрольная	4,6 ± 1,1	3,6 ± 1,7	-1,0 ± 1,8		
<i>ВАШ</i>					
Основная (Димиа)	5,97 ± 1,75	1,48 ± 2,43	-4,5 ± 2,83	-3,43 (-4,43--2,44)	< 0,001
Контрольная	5,55 ± 1,64	4,81 ± 2,43	-0,73 ± 2,67		

24 + 4
ДИМИА[®]

20 мкг этинилэстрадиола
3 мг дроспиренона

*Сгладить
гормональные
колебания*



ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

- Микродозированный контрацептив с дроспиреноном в режиме **24+4**
- Антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие
- Менструальный цикл становится более регулярным



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

Инструкция по применению препарата Димиа[®]

Реклама

Изменения исходного уровня при оценке по шкале дисменореи и ВАШ спустя 12 недель у пациенток, принимавших препарат Димиа, превосходили таковые у пациенток контрольной группы. Более половины пациенток группы Димиа имели 0 баллов по шкале дисменореи после проведенного лечения, что доказывает эффективность приема препарата Димиа по контрацептивной схеме, его клиническую значимость и свидетельствует о купировании симптомов первичной дисменореи.

Исходный уровень боли по шкале дисменореи коррелировал с уровнем по ВАШ. При этом конечные результаты терапии дисменореи были сопоставимы.


Таким образом, стабильный эффект при терапии первичной дисменореи подтвержден двумя разными

шкалами оценки боли независимо от диагностических критериев.

Заключение

Первичная дисменорея остается актуальной проблемой детской и подростковой гинекологии. Терапией выбора являются КОК. У большинства пациенток болевой синдром купируется полностью в первый месяц применения препарата Димиа по контрацептивной схеме.

Использование препарата Димиа ассоциируется с купированием симптомов первичной дисменореи, антиандрогенным действием и улучшением качества жизни подростков.

С учетом результатов проведенного клинического исследования препарат Димиа можно рекомендовать в качестве терапии первой линии подросткам с умеренной и выраженной дисменореей. 

Литература

1. Martire F.G., Piccione E., Exacoustos C., Zupi E. Endometriosis and adolescence: the impact of dysmenorrhea. J. Clin. Med. 2023; 12 (17): 5624.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. Obstet. Gynecol. 2005; 105 (4): 921–927.
3. Геворгян А.П., Сибирская Е.В. Первичная дисменорея с позиции сегодняшнего дня. Проблемы репродукции. 2018; 24 (6): 41–43.
4. Kabukcu C., Başay B.K., Başay Ö. Primary dysmenorrhea in adolescents: association with attention deficit hyperactivity disorder and psychological symptoms. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2021; 60 (2): 311–317.
5. De Sanctis V., Soliman A.T., Daar S., et al. Prevalence, attitude and practice of self-medication among adolescents and the paradigm of dysmenorrhea self-care management in different countries. Acta Biomed. 2020; 91 (1): 182–192.
6. Dharshini A.V., Sangeetha A., Hemachandrika C. Primary dysmenorrhea and its impact on academic performance among adolescent females – a cross sectional study. Ann. Roman. Soc. Cell Biol. 2021; 13681–13689.
7. Геворгян А.П., Сибирская Е.В., Адамян Л.В. и др. Значимость преморбидного фона при развитии первичной дисменореи у девочек-подростков. Проблемы репродукции. 2019; 25 (1): 134–145.
8. Kho K.A., Shields J.K. Diagnosis and management of primary dysmenorrhea. JAMA. 2020; 323 (3): 268–269.
9. Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. Obstet. Gynecol. 2020; 136 (5): 1047–1058.
10. Yilmaz B., Sahin N. The effects of a dysmenorrhea support program on university students who had primary dysmenorrhea: a randomized controlled study. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2020; 33 (3): 285–290.
11. Donayeva A., Amanzholyzy A., Nurgaliyeva R., et al. The relation between primary dysmenorrhea in adolescents and body mass index. Prz. Menopauzalny. 2023; 22 (1): 32–49.

Primary Dysmenorrhea of Adolescence: Treatment Approaches

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, P.O. Nikiforova⁴

¹ Russian University of Medicine

² Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

The aim is to evaluate the effectiveness of Dimia therapy in patients with primary dysmenorrhea.

Material and methods. The study involved 94 patients with primary dysmenorrhea, who were divided equally into two groups – the main one (Dimia drug) and the control one. The severity of pain symptoms was assessed initially and after 12 weeks of therapy using a visual analog scale and a dysmenorrhea scale.

Results. The results obtained indicate the clinical significance of Dimia therapy in primary dysmenorrhea in adolescents.

Keywords: primary dysmenorrhea, adolescents, Dimia



XXV ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

Сентябрь 2024 года

В РАМКАХ ФОРУМА

- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»
- XVI Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»
- Конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья»
- V Юбилейный национальный конгресс с международным участием «ЛАБРИН'24»
- Конференция «Лига акушерок России»



XXVI Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии
Охрана здоровья матери и ребенка – 2024

ОРГАНИЗАТОРЫ

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



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

МЕДИ Экспо



¹ Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

² Московский
многопрофильный
научно-клинический
центр
им. С.П. Боткина

³ Клиника «Семья»,
Москва

Проблема подготовки толстой кишки перед гинекологическими операциями у пациенток пожилого и старческого возраста

Р.Э. Кузнецов, д.м.н., проф.^{1,2}, О.Л. Глазкова, к.м.н.^{1,2}, Л.Г. Созаева, к.м.н.¹,
К.В. Кашатников³, Р.В. Москаленко²

Адрес для переписки: Ольга Леонидовна Глазкова, glazkova-ol-le@yandex.ru

Для цитирования: Кузнецов Р.Э., Глазкова О.Л., Созаева Л.Г. и др. Проблема подготовки толстой кишки перед гинекологическими операциями у пациенток пожилого и старческого возраста. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 18–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-18-21

Цель – оптимизировать подготовку толстой кишки перед гинекологическими операциями у пациенток пожилого и старческого возраста.

Материал и методы. Обследовано 89 пациенток в возрасте 60–87 лет, которым выполнено оперативное лечение в отделении гинекологии по поводу доброкачественного новообразования яичников. Пациентки, у которых планировалось проведение операции влагалитным доступом с лапароскопической ассистенцией в объеме экстирпации матки и придатков с пластикой стенок влагалитца или без пластики, были разделены на две группы. В первую вошли 20 пациенток, которым очищение толстой кишки накануне операции проводили препаратом макрогол 4000 (64,0), во вторую – 22 женщины, которым очищение кишки выполняли тем же способом, но за две недели до госпитализации назначали препарат, содержащий смесь биомассы живых бактерий *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*, по две капсулы три раза в день. На вторые сутки после операции прием был возобновлен и продолжался в течение двух недель. Операции выполняли на фоне антибиотикопрофилактики. Через две недели после операции проводили обследование на дисбактериоз.

Результаты. У пациенток, получавших препарат лиофилизированных бактерий, не зафиксировано ни одного случая тяжелых нарушений биоценоза и нарушений более легкой степени.

Ключевые слова: дисбиоз кишки, ускоренная реабилитация, пожилой и старческий возраст



В настоящее время в повседневную хирургическую практику внедряются технологии ускоренной реабилитации, в основе которых лежит уменьшение стрессовой нагрузки на организм, возникающей в результате хирургической травмы и приводящей к обменным и функциональным нарушениям, пролонгирующим лечение [1]. Программа Fast Track (быстрый путь) включает множество положений, рациональность применения которых не вызывает сомнений. В рамках данной программы не рекомендовано рутинное применение слабительных средств и методов механической очистки толстой кишки, что позволяет уменьшить дискомфорт больных и предотвратить транслокацию бактерий в кишке с нарушением биоценоза [2–7]. От рутинной подготовки толстой кишки отказываются не только гинекологи, но и хирурги, выполняющие операции на органах желудочно-кишечного тракта. По данным Кокрейновского обзора, у хирургических пациентов с резекцией кишки несостоятельность анастомозов регистрируется в 4% случаев при проведении предоперационной подготовки и в 3% – при отказе от нее [8]. Авторы рекомендуют назначение клизм или применение препарата макрогол либо солевых слабительных только перед операцией, сопровождающейся наложением низких прямокишечных анастомозов, при значительной протяженности поражения или наличии сопутствующих факторов риска несостоятельности швов (онкологические заболевания, проведение лучевой терапии и т.д.). Тем не менее при неподготовленной кишке могут возникнуть проблемы во время операции, особенно у пациенток пожилого и старческого возраста.

Старение организма сопровождается серьезной функциональной и органической перестройкой органов пищеварительной системы [9]. Наиболее значительные изменения происходят в двигательной функции, развивается атрофия кишечной мускулатуры и ворсинок, ухудшается кровоснабжение, уменьшается способность слизистой оболочки кишки к регенерации, изменяется иммунология (например, дисбактериоз кишки может протекать бессимптомно или быть причиной разнообразной симптоматики). Хронический запор – одна из типичных гериатрических проблем. К формированию запора приводят болезни органов желудочно-кишечного тракта (опухоли, дивертикулярная болезнь, колит, синдром раздраженного кишечника), общие заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз, полинейропатия, болезнь Паркинсона, атеросклероз сосудов), а также прием некоторых лекарственных средств (трициклических антидепрессантов, антихолинергических, антигистаминных, противопаркинсонических, антацидов, антагонистов кальция, диуретиков). Гинекологические заболевания, в частности генитальный пролапс, опухоли, также вносят определенную лепту в данную проблему.

Таким образом, в ряде случаев невозможно отказаться от мероприятий по очистке толстой кишки. Речь прежде всего идет о пациентках с тяжелым запором, а также о тех, кому предстоит операция методом вла-

галищного доступа или влагалищного доступа с лапароскопической ассистенцией. Подготовка толстой кишки выполняется, во избежание загрязнения операционного поля кишечным содержимым во время операции.

Цель – оптимизировать подготовку толстой кишки перед гинекологическими операциями у пациенток пожилого и старческого возраста.

Материал и методы

Обследовано 89 пациенток в возрасте 60–87 лет, которым выполнено оперативное лечение в отделе гинекологии по поводу доброкачественного новообразования яичников. Предоперационное обследование включало консультацию колопроктолога, колоноскопию. Пациенткам с жалобами на эпизоды болей и дискомфорта в брюшной полости выполняли ультразвуковую доплерографию аорты и ее ветвей ($n = 23$) и ангиографию ($n = 2$).

Пациентки, у которых операция должна была выполняться влагалищным доступом с лапароскопической ассистенцией в объеме экстирпации матки и придатков с пластикой стенок влагалища или без пластики, были разделены на две группы. В первую вошли 20 пациенток, которым очищение толстой кишки накануне операции проводили препаратом макрогол 4000 (64,0) из расчета, что рекомендуемая доза для приготовления раствора составляет один пакетик на 15–20 кг массы тела. Во вторую группу вошли 22 женщины, которым очищение проводили тем же способом, но за две недели до госпитализации им назначали препарат, содержащий смесь биомассы живых бактерий *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*, по две капсулы три раза в день. На вторые сутки после операции прием был возобновлен и продолжался в течение двух недель. Операции выполнялись на фоне антибиотикопрофилактики.

Через две недели после операции проводили обследование на дисбактериоз. Легкую степень бактериологических нарушений диагностировали при снижении содержания бифидобактерий в кале до 10^7 – 10^6 КОЕ/г, лактобактерий до 10^5 – 10^4 КОЕ/г, типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, а также при повышении содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г. Средней степенью нарушений считали уменьшение уровня бифидобактерий до 10^6 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г. О тяжелых нарушениях говорили при уменьшении содержания бифидобактерий до 10^6 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^4 КОЕ/г и ниже, обнаружении ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 КОЕ/г и выше.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.



Рис. 1. Заболевания кишки у пациенток пожилого и старческого возраста, обследованных перед гинекологической операцией (n = 89)



Рис. 2. Вероятные симптомы дисбактериоза у пациенток в послеоперационном периоде



Рис. 3. Нарушения биоценоза различной степени тяжести

Результаты

Предоперационное обследование показало значительную частоту заболеваний кишки у обследованных женщин (рис. 1). Каждое из этих заболеваний может служить провоцирующим фактором нарушения биоценоза кишки или тяжелее протекать на его фоне.

Послеоперационный период не сопровождался осложнениями в обеих группах пациенток, но у принимавших препарат лиофилизированных бактерий вероятные симптомы дисбактериоза в течение двух недель наблюдения регистрировались реже (рис. 2). Результаты исследования кала на дисбактериоз также существенно различались в группах. Тяжелая степень бактериологических нарушений отмечалась у одной пациентки, не получавшей препарат бактерий. Эта 79-летняя пациентка с отягощенным анамнезом ранее проходила курсы антибиотикотерапии в связи



с хронической обструктивной болезнью легких. За время наблюдения в послеоперационном периоде у нее отмечались пробкообразный стул, сменявшийся диареей, тошнота, метеоризм, пальпация по ходу толстой кишки была чувствительна. Именно в группе не получавших препарат имели место нарушения средней тяжести (рис. 3).

Наиболее типичным при нарушениях биоценоза было не только уменьшение содержания бифидобактерий до 10^6 КОЕ/г и ниже, лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже, но и повышение уровня гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обна-

ружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г.

Заключение

Преморбидный фон пациенток преклонного возраста, вероятно, сам по себе располагает к нарушению биоценоза кишки. Достаточно агрессивная подготовка кишки с использованием макрогола, которую не всегда удается избежать, приводит к появлению или усугублению бактериологических нарушений. Прием препарата лиофилизированных бактерий для нормализации биоценоза кишки представляется обязательным элементом периоперационного ведения больных. ❧

Литература

1. Затевахин И.И., Лядов К.В., Пасечник И.Н и др. Программа ускоренного выздоровления хирургических больных Fast Track. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
2. Bucher P, Gervaz P, Egger J, et al. Morphologic alteration associated with mechanical bowel preparation before elective colorectal surgery: a randomized trial. *Dis. Colon. Rectum.* 2006; 49 (1): 109–112.
3. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W., Demartines N. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J. Surg.* 2013; 37 (2): 259–284.
4. Ramírez J.M., Blasco J.A., Roig J.V., et al. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study. *BMC Surg.* 2011; 11: 9.
5. Frountzas M., Michalopoulou V., Georgiou G., et al. The impact of mechanical bowel preparation and oral antibiotics in colorectal cancer surgery (MECCA Study): a prospective randomized clinical trial. *Clin. Med.* 2024; 13 (4): 1162.
6. Jalalzadeh H., Wolfhagen N., Harmsen W.J., et al. A Network meta-analysis and GRADE assessment of the effect of preoperative oral antibiotics with and without mechanical bowel preparation on surgical site infection rate in colorectal surgery. *Ann. Surg. Open.* 2022; 3 (3): e175.
7. Tan J., Ryan E.J., Davey M.G., et al. Mechanical bowel preparation and antibiotics in elective colorectal surgery: network meta-analysis. *BJS Open.* 2023; 7 (3): zrad040.
8. Guenaga K.K., Matos D., Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 1: CD001544.
9. Compagna R., Aprea G., De Rosa D., et al. Fast track for elderly patients: is it feasible for colorectal surgery? *Int. J. Surg.* 2014; 12 (Suppl 2): S20–S22.

The Problem of Colon Preparation Before Gynecological Surgery in Elderly and Senile Patients

R.E. Kuznetsov, PhD, Prof.^{1,2}, O.L. Glazkova, PhD^{1,2}, L.G. Sozaeva, PhD¹, K.V. Koshatnikov³, R.V. Moskalenko²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center

³ Clinic 'Family', Moscow

Contact person: Olga L. Glazkova, glazkova-ol-le@yandex.ru

Purpose is to optimize the preparation of the colon before gynecological surgery in elderly and senile patients.

Material and methods. 89 patients aged 60–87 years who underwent surgical treatment in the Department of gynecology for benign ovarian neoplasm were examined. Patients who were scheduled to undergo vaginal access surgery with laparoscopic assistance in the volume of extirpation of the uterus and appendages with or without vaginal wall plasty were divided into two groups. The first group included 20 patients who had colon cleansing performed with macrogol 4000 (64.0) on the eve of surgery, the second group included 22 women who had intestinal cleansing performed in the same way, but two weeks before hospitalization, a drug containing a mixture of biomass of living bacteria *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecum*, two capsules each three times a day. On the second day after the operation, the reception was resumed and continued for two weeks. The operations were performed against the background of antibiotic prophylaxis. Two weeks after the operation, a dysbiosis examination was performed.

Results. In patients receiving the preparation of lyophilized bacteria, no cases of severe biocenosis disorders and mild disorders were recorded.

Keywords: intestinal dysbiosis, accelerated rehabilitation, elderly and senile age

Комплексная лабораторная диагностика патологии шейки матки ВИЧ-инфицированных пациенток по материалам Самарского областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД

¹ Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД

² Клиническая больница «РЖД-Медицина»

³ Ассоциация клинических цитологов России

⁴ Волжская центральная районная больница

⁵ Министерство здравоохранения Самарской области

Д.Г. Хуртин¹, О.И. Резникова², О.С. Золотовицкая³, О.Ю. Козлова⁴,
И.Ю. Долгова¹, М.И. Белоглазова¹, Е.В. Лихуто¹, Е.Е. Потякина⁵

Адрес для переписки: Ольга Саввична Золотовицкая, olegzotovickij@yandex.ru

Для цитирования: Хуртин Д.Г., Резникова О.И., Золотовицкая О.С. и др. Комплексная лабораторная диагностика патологии шейки матки ВИЧ-инфицированных пациенток по материалам Самарского областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 22–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-22-26

Проблема патологии шейки матки у ВИЧ-инфицированных пациенток остается крайне актуальной. В силу роста заболеваемости раком шейки матки в репродуктивном возрасте роль неинвазивных методов диагностики бесспорна.

Цель – изучить проблему цервикального канцерогенеза на основании морфологических исследований с использованием современных лабораторных методов (полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА)) с целью повышения эффективности неинвазивных методов диагностики патологии шейки матки.

Материал и методы. Представлены результаты исследований цитологических препаратов из эндо- и экзоцервикса с последующей бактериоскопической диагностикой у 4838 пациенток, а также результаты 972 исследований методом ПЦР и ИФА у ВИЧ-инфицированных пациенток с различными стадиями прогрессирования основного заболевания за 2023 г. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы STATISTICA 10.

Результаты и обсуждение. Указаны показатели чувствительности и специфичности цитологического метода в диагностике патологии шейки матки в комплексе с высокотехнологичными лабораторными методами (ПЦР и ИФА), что повышает уровень диагностической значимости. Заболеваемость ВПЧ-инфекцией, приводящей к цервикальной неоплазии, среди ВИЧ-позитивных женщин значительно выше, чем среди ВИЧ-негативных.

Выводы. Показатели цитологического исследования в комплексе с данными других современных лабораторных методов служат важным прогностическим и диагностическим фактором.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, cervix branch, цитологические исследования, ВПЧ-инфекция, ПЦР-диагностика



Введение

Стратегия выявления типов вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), способных привести к развитию опухолей гениталий и рака шейки матки (РШМ), крайне важна. Стратегия предусматривает увеличение охвата женщин с риском развития предрака. Цитологический метод характеризуется высокой специфичностью (78–99%) и вместе с тем недостаточной чувствительностью (68–86%). Определение ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска молекулярно-биологическими методами позволяет прогнозировать риск развития РШМ, ассоциированного с ВПЧ [3], течение инфекционного процесса на этих этапах скрининга [1].

Больные с положительным результатом тестирования на ВПЧ рассматриваются как имеющие потенциальный риск развития онкологической патологии [2]. Количественный метод выявления ВПЧ помогает повысить качество диагностики уже на первых этапах скрининга, прогнозировать течение инфекции [3]. Применение количественного теста для идентификации ВПЧ и цитологического ПАП-теста ассоциируется с повышением частоты выявления онкологической патологии шейки матки и удлинением интервала между обследованиями [4].

Выявление ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обладает высокой чувствительностью (88–100%), но недостаточной специфичностью (68–97%), что требует выполнения кольпоскопической диагностики.

Ложноположительный результат влияет на психологическое состояние женщины и может привести к необоснованным вмешательствам, связанным с дополнительной финансовой нагрузкой на систему здравоохранения. Чувствительность и прогностическая значимость отрицательного теста на ВПЧ в сочетании с отрицательным результатом цитологического исследования приближаются к 100%.

Для решения проблемы необходима правильная стратегия сертификации, а именно использование:

- теста с высокой чувствительностью и отрицательной прогностической ценностью (NPV) для выявления женщин, которые могут вернуться к рутинному наблюдению;
- теста с высокой специфичностью и положительной прогностической ценностью (PPV) для выявления женщин, которым необходимо дальнейшее обследование.

Цель – проанализировать результаты морфологических исследований с использованием ПЦР, позволяющих оценить патологические процессы шейки матки, изучить проблему цервикального канцерогенеза, повысить эффективность неинвазивных методов диагностики патологии шейки матки.

Материал и методы

Работа выполнена в ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД»,

ГБУЗ «Волжская клиническая больница», ЧУЗ «Клиническая больница „РЖД-Медицина“» на основании результатов исследования 4838 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 18–56 лет за 2023 г. (из них 3728 (77,1%) пациенток репродуктивного возраста (18–36 лет)).

Всем пациенткам проводились отдельные цитологические исследования биоматериала, полученного из экзо- и эндоцервикса щеткой cervix brush. При обнаружении патологических изменений 3167 (65,5%) пациенткам выполнялась расширенная программа лабораторных исследований (гистологические исследования, ПЦР-исследования, бактериоскопические исследования, диагностика инфекции, передаваемой половым путем) на основании показателей цитологического исследования.

ПЦР-диагностика и бактериоскопические исследования проводились для обнаружения инфекционного агента. Все пациентки, вошедшие в исследование, исходя из результатов обследования на ВПЧ с типированием были разделены на три группы: ВПЧ высокого риска – 63%, ВПЧ низкого риска – 26%, ВПЧ не обнаружен – 11% пациенток.

Бактериоскопическое исследование для определения биоценоза влагалища выполнялось всем пациенткам (n = 4838). Патогенная микробиота имела место у 3676 (76%) женщин. В частности, у 68 (1,4%) из них обнаружена специфическая микробиота.

ПЦР-диагностические исследования выполнены 972 пациенткам с различной патологией шейки матки (эрозия, эктопия, бактериальный вагиноз и т.д.). Обнаружены 18-й и 16-й типы, а также другие генотипы ВПЧ высокого канцерогенного риска. Они являются наиболее значимыми онкогенными типами, которые вносят наибольший риск в развитие цервикального канцерогенеза. В 94% случаев ВПЧ является причиной развития рака вульвы, анального рака, рака полового члена, назофарингеальной карциномы и полости рта. Это лишнее подтверждает необходимость тестирования на ВПЧ-инфекцию различных групп населения, особенно инфицированных ВИЧ.

У 76% пациенток наблюдалась сопутствующая патология шейки матки. У 78% из них папилломавирусная инфекция протекала на фоне эктопии, энтропиона. Рубцовая деформация наблюдалась в 12,5% случаев, эндометриоз – в 6%, полипы цервикального канала – в 3,5% случаев.

Цитологические препараты окрашивались ручным способом методами Папаниколау и Лейкоциф. Морфологическое заключение формировалось на основании междисциплинарных классификаций (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, Bethesda).

Цитологические и бактериоскопические препараты изучались под микроскопом OLYMPUS (Япония), LEICA (Германия) с 100- и 200-кратным увеличением. ПЦР-диагностика проводилась с использованием автоматической системы закрытого типа m ABBOTT sp, rt, диагностической тест-системы Abbott RealTime HR HPV. Данная тест-система выявляет 14 высо-

коонкогенных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), отдельно обозначает наличие 16-го и 18-го типов.

ПЦР-диагностика ДНК ВПЧ основана на обнаружении в биоматериале фрагментов ДНК ВПЧ, образцов, полученных с поверхности патологических разрастаний, кожи или половых органов.

Результат теста дает врачу возможность оценить потенциальный риск развития онкологического процесса, что особенно важно на ранних стадиях заболевания, когда видимые органические поражения отсутствуют.

Цитологический метод позволяет диагностировать опухолевые и псевдоопухолевые поражения по изменению клеточного биосубстрата.

Статистическую обработку данных выполняли в программе STATISTICA 10.

Результаты и обсуждение

При цитологическом исследовании патологические изменения шейки матки и биоценоза влагалища выявлены у 3815 (78,9%) ВИЧ-инфицированных пациенток, в частности изменения, характерные для ВПЧ-инфекции и реактивных кератозов, – у 1135. 972 пациенткам выполнена ПЦР (исследование типирования ВПЧ): у 20,1% ВИЧ-инфицированных пациенток обнаружена патология шейки матки (эктопия, кольпит, гиперкератоз, бактериальный вагиноз, железистая гиперплазия эпителия). Отсутствие внутриклеточного поражения (NILM) установлено методом традиционной цитологии у 3858 (79,7%) пациенток, LSIL – у 467 (9,7%), HSIL – у 173 (3,6%), CIN I – у 242 (5,0%), CIN II – у 69 (1,4%), CIN III – у 23 (0,5%) пациенток. Плоскоклеточный рак и аденокарцинома зафиксированы в 6 (0,1%) случаях.

ВИЧ-инфицированные пациентки с патологией шейки матки (n = 4192) были распределены по стадиям основного заболевания:

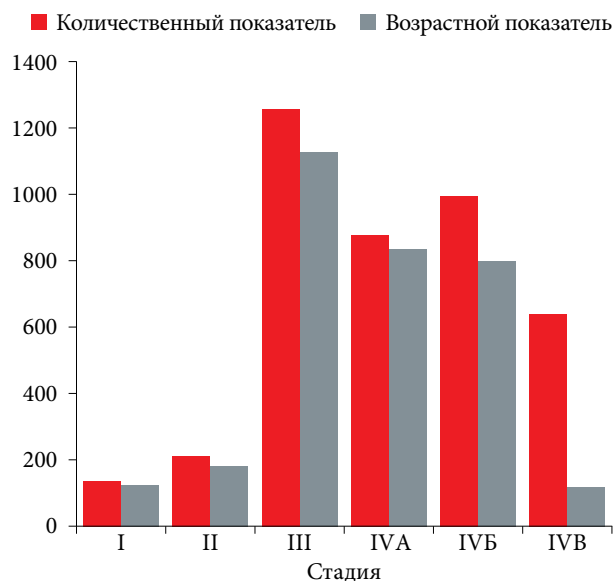


Рис. 1. Патология шейки матки

- стадия I – 153 (4%) женщины, из них 92% в возрасте 16–23 лет;
- стадия II – 224 (5%), из них 88% в возрасте 17–26 лет;
- стадия III – 1263 (30%), из них 90% в возрасте 18–25 лет;
- стадия IVA – 890 (21%), из них 95% в возрасте 25–35 лет;
- стадия IVB – 1009 (24%), из них 80% в возрасте 35–45 лет;
- стадия IVB – 653 (16%), из них 20% в возрасте 35–45 лет (рис. 1).

Патологические изменения (сочетанная патология) носили следующий характер:

- воспалительные заболевания (неспецифический кольпит) – 1135 (29,7%) пациенток;
- эктопия шейки матки – 1204 (31,6%);
- нарушение биоценоза (бактериальный вагиноз) – 518 (13,6%);
- вирусные заболевания (ВПЧ-инфекция и другое) – 860 (22,5%);
- интраэпителиальная неоплазия (дисплазия) стадии II – 69 (1,8%), стадии III – 23 (0,6%);
- РШМ – 6 (0,2%), стадии IVB и IVB.

В ходе ПЦР-диагностики было установлено, что ВПЧ-инфекция чаще сочетается с уроплазмозом (33% случаев) и кандидозом (69% случаев). У 7,2% пациенток с ВПЧ-инфекцией обнаружен микоплазмоз, у 6% – герпес и цитомегаловирус, у 2% – хламидиоз. У 32% женщин инфекция протекала на фоне снижения концентрации лактобактерий, у 33,5% – на фоне анаэробного дисбиоза. Комплексное использование неинвазивных лабораторных методов при хронических цервицитах, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, позволяет оптимизировать диагностический процесс, исключая неадекватную травматизацию шейки матки, особенно у женщин репродуктивного возраста. Иммунологическое определение ВПЧ 16-го и 18-го типов указывает на высокий уровень экспрессии, характерный для неоплазии плоского эпителия, – 34,2% обследованных женщин. У 88,5% ВПЧ-положительных пациенток выявлена CIN I. Негативная реакция в 11,5% случаев свидетельствовала о ложнопозитивных и ложнонегативных данных в отношении определения маркеров и ассоциировалась с реактивным характером дисплазии. У 18,3% женщин с цитологически подтвержденной CIN I маркер 16-го и 18-го типов ВПЧ был отрицательным. Вероятно, ВПЧ находился в клетке в эписомальной форме либо CIN I развивалась на фоне других высоких канцерогенных типов ВПЧ-инфекции.

Цитологические признаки папилломавирусной инфекции Четкими морфологическими признаками вирусных изменений клетки являются:

- койлоцитарная атипия с характерными для ВПЧ изменениями;
- двуядерные клетки;
- амфилия цитоплазмы с участками просветления и уплотнения по периферии;
- многоядерные клетки.



Косвенные признаки:

- паракератоз;
- дискератоз;
- прочие (неспецифические признаки) [5].

Снижение общего и локального иммунитета ассоциируется с высокими показателями ВПЧ-инфицирования, определенным микробиоценозом ВИЧ-инфицированных пациенток [61].

Исходя из выраженности неопластического процесса шейки матки и стадии ВИЧ-инфекции, выявлены разнонаправленные изменения факторов местного иммунитета у больных с тяжелыми интраэпителиальными цервикальными поражениями. При инвазии часто выявляется 16-й тип ВПЧ. Дисбиотические нарушения биоценоза влагалища являются сопутствующим фактором тяжелых цервикальных поражений [4].

Характер локальных иммунопатологических нарушений при ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии у ВИЧ-инфицированных пациенток обусловлен патогенетическими формами профретивной и инфретивной стадий ВПЧ.

При сравнении частоты возникновения рака у женщин на разных стадиях заболевания установлен рост на стадиях III–IV основного заболевания (ВИЧ-инфекция) [1].

Распределение РШМ и предрака по стадии основного заболевания

Интраэпителиальная неоплазия в 59% случаев заболевания выявлена на стадиях III–IV основного заболевания, в 12% случаев – на стадии II, в 17,4% – на стадии I, в 11,6% – на стадии карциномы *in situ*.

Как показали анализ амбулаторных карт и ретроспективное наблюдение, из 3815 ВИЧ-инфицированных пациенток у 1950 (51,1%) пациенток с РШМ и предраком выявлены нарушения биоценоза и признаки воспаления влагалища и шейки матки в течение нескольких лет до развития заболевания, рецидивирующий бактериальный вагиноз – у 518 (13,6%), рецидивирующий кандидозный кольпит – у 336 (8,8%) женщин. У 924 (24,2%) женщин выявлена ВПЧ-инфекция, у 87 (2,3%) пациенток – специфический кольпит (рис. 2).

Фоновые и предраковые заболевания шейки матки были распределены следующим образом: эктопия шейки матки, эндоцервикоз – 1428 (37,4%) случаев, реактивный кератоз эпителия шейки матки, связанный с ВПЧ-инфицированием, – 1559 (40,9%), CIN I – 561 (14,7%) CIN II – 178 (4,7%), CIN III – 89 (2,3%) случаев (рис. 3).

Результаты статистических данных исследования шейки матки ВИЧ-инфицированных пациенток показали, что предраковые состояния и РШМ значительно превышают среднероссийские и региональные показатели:

- ✓ CIN II (дисплазия) по России и региону – 0,02%;
- ✓ CIN III (дисплазия) по России и региону – 0,005%;
- ✓ РШМ по России и региону – 0,002%.

Установлена связь ВИЧ-инфекции с инфекцией, вызванной ВПЧ, и цервикальной дисплазией. Смешанная инфекция ВИЧ и ВПЧ, равно как и тяжесть иммунодепрессии, увеличивают риск генитальных интраэпителиальных неоплазий.

Заключение

Выявлен высокий уровень заболеваемости РШМ и предраком у ВИЧ-инфицированных пациенток в возрастной группе 18–29 лет (активный сексуальный и репродуктивный возраст). Развитию РШМ предшествует длительное нарушение биоценоза влагалища, ассоциированное с бактериальным вагинозом, кандидозным вагинитом, специфическим кольпитом, фоновыми и предраковыми

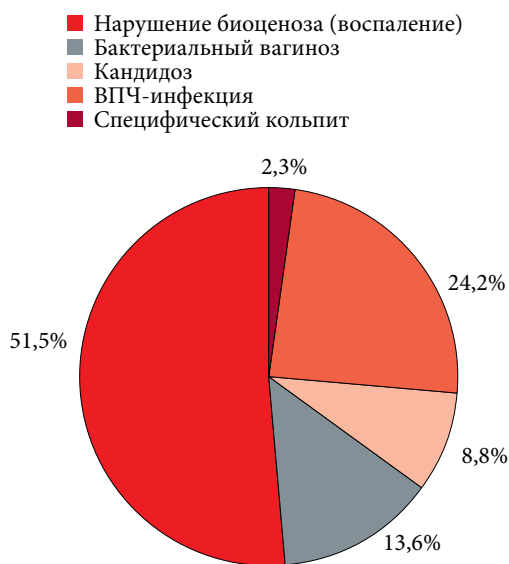


Рис. 2. Нарушения биоценоза влагалища

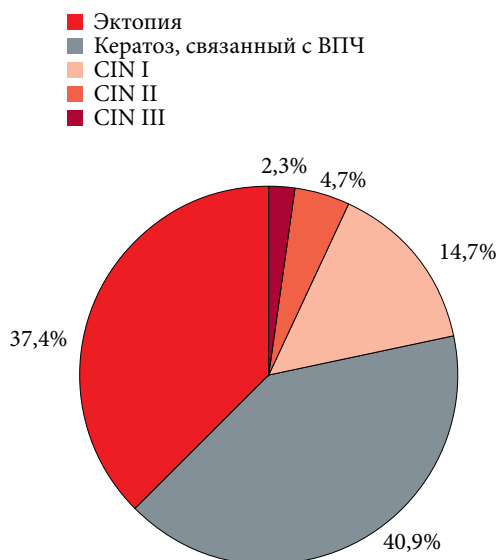


Рис. 3. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки

заболеваниями шейки матки при ВПЧ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациенток. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища и ВПЧ-инфекцию можно рассматривать как ведущие факторы цервикального канцерогенеза у ВИЧ-инфицированных пациенток.

Лабораторным показателем выраженности ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки низкой и высокой степени является экспрессия маркеров p16 и p18. Это означает, что их можно использовать в качестве дополнительных критериев оценки патологических процессов шейки матки. Заболеваемость

ВПЧ-инфекцией, которая приводит к цервикальной неоплазии, у ВИЧ-положительных женщин в 5–10 раз выше, чем у ВИЧ-негативных.

Обобщив опыт применения различных лабораторных методов исследования ВИЧ-инфекции, можно сделать вывод, что только комплексный подход к лабораторной диагностике с использованием высокотехнологичных методов дает базовые представления об этиологии и патогенезе заболеваний с высоким канцерогенным риском. ❏

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Syrjanen K.J., Gissman L., Koss L.G., eds. Papillomaviruses and Human Disease. Springer; Softcover reprint of the original 1st ed. 1987.
2. Горелова Е.В., Домакова Т.В., Щеглова В.С., Бойцова А.Г. Сопоставление востребованности и информативности ПЦР при диагностике урогенитальных инфекций различной этиологии. Проблемы медицинской микологии. 2011; 13 (4): 43–45.
3. Dillner J., Rebolj M., Birembaut P., et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ. 2008; 337: a1754.
4. Вязовая А.А., Куевда Д.А., Трофимова О.Б. Выявление вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и оценка физического статуса вирусной ДНК методом полимеразной цепной реакции при поражении цервикального эпителия. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 8: 24–26.
5. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: SOTIS, 2000.
6. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

Comprehensive Laboratory Diagnostics of Cervical Pathology in HIV-Infected Patients Based on the Materials of the Samara Regional Clinical Center for AIDS Prevention and Control

D.G. Khurtin¹, O.I. Reznikova², O.S. Zolotovitskaya³, O.Yu. Kozlova⁴, I.Yu. Dolgova¹, M.I. Beloglazova¹, Ye.V. Likhuto¹, Ye.Ye. Potyakina⁵

¹ Samara Regional Clinical Center for AIDS Prevention and Control

² Clinical Hospital 'RZD-Medicine'

³ Association of Clinical Cytologists of Russia

⁴ Volzhskaya Central District Hospital

⁵ Ministry of Health of the Samara Region

Contact person: Olga S. Zolotovitskaya, olegzolotovickij@yandex.ru

The problem of cervical pathology in HIV-infected patients remains extremely relevant. Due to the increasing incidence of cervical cancer in the reproductive age, the role of non-invasive diagnostic methods is indisputable.

The aim is to study the problem of cervical carcinogenesis on the basis of morphological studies using modern laboratory methods (polymerase chain reaction (PCR), enzyme immunoassay (ELISA)) in order to increase the effectiveness of non-invasive methods for diagnosing cervical pathology.

Material and methods. The results of studies of cytological preparations from endo- and exocervix with subsequent bacterioscopic diagnosis in 4838 patients, as well as the results of 972 studies by PCR and ELISA in HIV-infected patients with various stages of progression of the underlying disease for 2023 were provided. Statistical data processing was performed using the STATISTICA 10 program.

Results and discussion. The indicators of sensitivity and specificity of the cytological method in the diagnosis of cervical pathology in combination with high-tech laboratory methods (PCR and ELISA) are indicated, which increases the level of diagnostic significance. The incidence of HPV infection leading to cervical neoplasia is significantly higher among HIV-positive women than among HIV-negative ones.

Conclusions. Cytological examination indicators in combination with data from other modern laboratory methods serve as an important prognostic and diagnostic factor.

Keywords: HIV infection, cervix branch, cytological studies, HPV infection, PCR diagnostics

25–27 СЕНТЯБРЯ 2024

ХII ПЕТЕРБУРГСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ПМФЗ **ФОРУМ**
ЗДОРОВЬЯ
ПМФЗ-2024

**КЛЮЧЕВОЕ СОБЫТИЕ ГОДА
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**



**ВЫСТАВКА
КОНГРЕСС
ФЕСТИВАЛЬ
МОЛОДЕЖНЫЙ
ФОРУМ**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
КВЦ «ЭКСПОФОРУМ»

12+



¹ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы

² Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва

Предикторы преждевременного разрыва плодных оболочек при поздних преждевременных спонтанных родах

С.В. Апресян, д.м.н., проф.^{1,2}, З.В. Зюкина¹, Е.В. Логинова, к.м.н.¹, Л.Б. Кушхатуева¹, А.Р. Габриелян, д.м.н.²

Адрес для переписки: Зоя Викторовна Зюкина, zoya.zukina@yandex.ru

Для цитирования: Апресян С.В., Зюкина З.В., Логинова Е.В. и др. Предикторы преждевременного разрыва плодных оболочек при поздних преждевременных спонтанных родах. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 28–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-28-34

Цель – выявить предикторы преждевременного разрыва плодных оболочек при поздних преждевременных спонтанных родах.

Материал и методы. В исследование включено 100 женщин, поступивших для родоразрешения в родильное отделение № 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы». В первую (основную) группу вошли 50 пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек на сроке 34–36,6 недели. Во вторую (контрольную) – 50 женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек на сроке 37–41,6 недели.

Результаты. Истмико-цервикальная недостаточность и дисплазия соединительной ткани, преждевременные роды в анамнезе, железодефицитная анемия, инфекции мочевыводящих путей, бессимптомная бактериурия и рецидивирующий бактериальный вагиноз во время беременности, курение, наличие двух и более аборт и инструментальных вмешательств в полость матки в анамнезе, индекс массы тела выше нормы до беременности и повышенное содержание лейкоцитов в микроскопическом исследовании первого триместра беременности в цервикальном канале и влагалище являются наиболее значимыми предикторами преждевременного разрыва плодных оболочек при поздних преждевременных спонтанных родах.

Заключение. Профилактика, прогнозирование и своевременная диагностика перечисленных предикторов преждевременного разрыва плодных оболочек и поздних преждевременных спонтанных родов позволяют улучшить перинатальные и акушерские исходы беременности и родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, поздние преждевременные спонтанные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, факторы риска, недоношенность

Введение

Преждевременные роды (ПР) являются медицинской и социальной проблемой, представляют особый интерес для исследователей и практикующих специалистов и не утрачивают актуальности ввиду отсутствия на протяжении последних 50 лет тенденции к снижению частоты [1].

Обращаясь к протоколам Американской ассоциации гинекологов (ACOG, 2021) [2] и последним реко-

мендациям Всемирной организации здравоохранения (2015) [3], нельзя не заметить, что пристальное внимание при угрожающем преждевременном родоразрешении уделяется улучшению качества оказания помощи беременным до срока 34 недели. Вероятно, это обусловлено тем, что выживаемость доношенных детей отличается в большую сторону от таковой у поздних недоношенных новорожденных (ПНН) (рожденные на гестационном сроке 34–36,6 недели) не более чем



на 1% [3]. Несмотря на практически абсолютную идентичность с доношенными новорожденными по клиническим и антропометрическим параметрам, ПНН имеют более высокие показатели заболеваемости и смертности как в раннем неонатальном периоде, так и в долгосрочной перспективе [4].

Поздние преждевременные роды (ППР) (34–36,6 недели) составляют примерно 70–75% всех ПР [5].

Согласно современной классификации, ПР подразделяют на индуцированные и самопроизвольные [6]. При этом большинство ППР являются самопроизвольными (60%) и возникают либо при целом плодном пузыре в связи с развитием регулярной родовой деятельности (35%), либо из-за преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) с последующим развитием спонтанной родовой деятельности (25%) [7].

Преждевременное излитие околоплодных вод – одна из наиболее значимых проблем в акушерстве и перинатологии, которая приводит к осложненному течению беременности, родов и послеродового периода и крайне неблагоприятно влияет на организм женщины, состояние плода и дальнейшее развитие заболеваемости у новорожденного [8].

Причины ПРПО многочисленны и разнообразны, однако вопросы этиопатогенеза данного акушерского осложнения до сих пор остаются малоизученными и контраверсионными. Одним из основных этиологических факторов считается инфицирование [9, 10]. По мнению ряда авторов, в настоящее время причиной прерывания беременности на сроке 34–36,6 недели у 67,7% женщин становится персистенция условно-патогенной микрофлоры в эндометрии вне беременности [11]. Тем не менее в ряде исследований опровергается ведущая роль инфекционного фактора в возникновении ППР [12, 13]. Немаловажную роль играет биоценоз влагалища, когда ПРПО рассматривается как проявление вирусных и бактериальных инфекций, сохраняющихся во время беременности [14]. По мнению ряда авторов, при доношенной беременности ПРПО обусловлен тем, что между подлежащей частью плода и входом в малый таз не образуется пояс соприкосновения и не происходит разделения околоплодных вод на передние и задние. Как следствие, сначала происходит растяжение плодных оболочек, а затем их разрыв [15].

Цель – выявить предикторы преждевременного разрыва плодных оболочек при поздних преждевременных спонтанных родах.

Материал и методы

Выполнено аналитическое обсервационное исследование по типу «случай – контроль». В него было включено 100 женщин, поступивших для родоразрешения в родильное отделение № 1 ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы» в период 2022–2024 гг.

В зависимости от гестационного срока на момент родоразрешения женщины были распределены на две группы. Первую (основную) группу составили

50 пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек на сроке 34–36,6 недели, вторую (контрольную) – 50 женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек на сроке 37–41,6 недели.

Критерии включения пациенток в основную группу:

- поздние преждевременные роды (на сроке 34–36,6 недели);
- преждевременное излитие околоплодных вод с последующим самопроизвольным развитием родовой деятельности.

Критерии включения в контрольную группу:

- срочные роды (на сроке 37–41,6 недели);
- преждевременное излитие околоплодных вод с последующим самопроизвольным развитием родовой деятельности.

Критерии исключения:

- преждевременные роды на сроке 22–33,6 недели;
- своевременное или раннее излитие околоплодных вод;
- беременность, наступившая в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий;
- мертворождение;
- преэклампсия;
- гестационный сахарный диабет;
- индуцированные роды по медицинским показаниям со стороны матери и/или плода;
- состояние беременной и/или плода, требующее родоразрешения с помощью операции кесарева сечения до начала спонтанной родовой деятельности (тяжелая преэклампсия, эклампсия, отказ женщины от родов через естественные родовые пути, дистресс-синдром плода);
- аномалии развития плода, несовместимые с жизнью;
- декомпенсация хронических экстрагенитальных заболеваний.

Исследование было проведено путем выкопировки данных из историй родов. Кроме того, был выполнен сбор сведений о течении и осложнениях настоящей беременности из обменной карты/индивидуальной карты беременной (формы № 113/у-20 и 096/у).

Статистический анализ проводился с использованием программ Jamovi (v. 1.2.27), StatTech v. 4.1.7.

На предмет соответствия нормальному распределению все количественные показатели оценивались на основании критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении они описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (ДИ). В отсутствие нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и квартилей (Q₁–Q₃).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента. При сравнении двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, применялся U-критерий Манна – Уитни.

Для категориальных данных учитывались абсолютные значения и процентные доли.

Процентные доли сравнивали исходя из критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Предикторы ПРПО представлены в табл. 1.

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту: средний возраст в первой группе составил $30,6 \pm 5,6$ года, во второй – $31,6 \pm 7,1$ года ($p = 0,44$). У женщин основной группы средний индекс массы тела (ИМТ) оказался выше аналогичного показате-

Таблица 1. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек

Признак	Группа		p	ОШ (95% ДИ)
	первая (n = 50)	вторая (n = 50)		
Возраст, лет, M ± SD; 95% ДИ	30,6 ± 5,6 (29,0–32,2)	31,6 ± 7,1 (29,5–33,6)	0,44	–
ИМТ, кг/м ² , Me, Q ₁ –Q ₃	25,0 (23,0–26,7)	23,0 (22,0–25,0)	0,003*	–
ИЦН, абс. (%)	12 (24,0)	3 (6,0)	0,023*	4,94 (1,30–18,80)
COVID-19/ОРВИ во время беременности, абс. (%)	28 (56,0)	23 (46,0)	0,317	–
ДСТ, абс. (%)	11 (22,0)	2 (4,0)	0,015*	6,76 (1,41–32,36)
Rh ⁺ кровь, абс. (%)	6 (12,0)	6 (12,0)	1,00	–
Ожирение, абс. (%)	4 (8,0)	1 (2,0)	0,36	–
Курение, абс. (%)	7 (14,0)	0 (0,0)	0,012*	–
АГ, абс. (%)	4 (8,0)	0 (0,0)	0,11	–
Рецидивирующий БВ во время беременности, абс. (%)	17 (34,0)	7 (14,0)	0,019*	3,16 (1,17–8,51)
Заболевания ЩЖ, абс. (%)	8 (16,0)	13 (26,0)	0,22	–
ИМВП, абс. (%)	21 (42,0)	5 (10,0)	< 0,001*	6,51 (2,21–19,21)
ББ, абс. (%)	18 (36,0)	4 (8,0)	< 0,001*	6,46 (2,00–20,91)
Заболевания ЖКТ, абс. (%)	7 (14,0)	5 (10,0)	0,76	–
Аллергические состояния (поллиноз, пыль, шерсть животных), абс. (%)	10 (20,0)	12 (24,0)	0,62	–
Заболевания печени и ЖВП, абс. (%)	6 (12,0)	1 (2,0)	0,11	–
ЖДА, абс. (%)	16 (32,0)	5 (10,0)	0,007*	4,23 (1,41–12,70)
Аномалии развития матки, абс. (%)	1 (2,0)	1 (2,0)	0,9	–
Миома матки, абс. (%)	6 (12,0)	6 (12,0)	1,0	–
Эндометриоз, абс. (%)	6 (12,0)	4 (8,0)	0,74	–
ВЗОМТ, абс. (%)	4 (8,0)	4 (8,0)	0,9	–
ИППП, абс. (%)	2 (4,0)	3 (6,0)	1,0	–
<i>Streptococcus agalactiae</i> на сроке 35–37 недель беременности, абс. (%)	4 (8,0)	1 (2,0)	0,36	–
Аборты и инструментальные вмешательства в полость матки в анамнезе (более двух), абс. (%)	16 (32,0)	7 (14,0)	0,032*	0,34 (0,12–0,93)
ПР в анамнезе, абс. (%)	12 (24,0)	2 (4,0)	0,008*	7,57 (1,59–35,93)
СIN I, II (деструкция ШМ), абс. (%)	6 (12,0)	1 (2,0)	0,11	–
Травма ШМ в предыдущих родах, абс. (%)	4 (8,0)	3 (6,0)	0,9	–
Постановка на учет в ЖК после 12 недель беременности, абс. (%)	5 (10,0)	0 (0,0)	0,056	–
Повторнородящие, абс. (%)	19 (38,0)	21 (42,0)	0,68	–
Срок родов, недели, Me (Q ₁ –Q ₃)	35,6 (35,1–36,2)	39,2 (38,4–40,0)	< 0,001*	–

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. ОШ – отношение шансов. ИМТ – индекс массы тела. ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность. ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции. ДСТ – дисплазия соединительной ткани. АГ – артериальная гипертензия. БВ – бактериальный вагиноз. ЩЖ – щитовидная железа. ИМВП – инфекции мочевыводящих путей. ББ – бессимптомная бактериурия. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. ЖВП – желчевыводящие пути. ЖДА – железодефицитная анемия. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза. ИППП – инфекции, передаваемые половым путем. ПР – преждевременные роды. ШМ – шейка матки. ЖК – женская консультация.



ля в контрольной группе и был статистически значим ($p = 0,003$). Вместе с тем удельный вес ожирения в обеих группах не превышал 8,0% ($p = 0,36$).

Только у женщин основной группы встречался такой фактор риска, как курение, который был статистически значимым ($p = 0,012$).

Частота встречаемости беременных с отрицательным резус-фактором была полностью сопоставима в обеих группах (по 12%; $p = 1,00$).

У пациенток с ППР и пациенток с родоразрешением на доношенном сроке беременности обнаружено идентичное количество случаев аномалий развития матки ($p = 0,9$) и миомы матки ($p = 1,00$). Эндометриоз различной локализации выявлен у пациенток обеих групп со статистически незначимым преобладанием в первой группе ($p = 0,74$).

По сравнению со второй группой в первой в структуре экстрагенитальных заболеваний достоверно чаще преобладали железодефицитная анемия (ЖДА), дисплазия соединительной ткани (ДСТ), артериальная гипертензия, заболевания желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, но статистически значимы были только показатели ЖДА ($p = 0,007$) и ДСТ ($p = 0,015$). Аллергические состояния и заболевания щитовидной железы, напротив, чаще регистрировались во второй группе (своевременные роды). Статистически значимых различий между группами по этим критериям не зафиксировано ($p > 0,05$).

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) диагностирована у 12 (24,0%) беременных основной группы, что оказалось статистически значимо выше (в четыре раза) по сравнению с контрольной группой ($p = 0,023$). Напротив, такие факторы риска ПРПО, как деструкция шейки матки (ШМ) в анамнезе по поводу CIN I или CIN II ($p = 0,11$) и травма ШМ в предыдущих родах с ее последующей хирургической коррекцией ($p = 0,9$), статистически значимыми не были. Однако случаи деструкции ШМ в анамнезе по поводу дисплазии в основной группе выявлялись достоверно чаще, чем в контрольной, – 12 и 2,0% соответственно.

В группе ППР, очевидно, средний гестационный срок на момент родоразрешения был ниже аналогичного показателя в контрольной группе и статистически значим ($p < 0,001$).

Как показал анализ данных, одним из самых значимых факторов риска ПРПО при последующей беременности, особенно в сочетании с ПР, являются ППР в анамнезе ($p = 0,008$).

Необходимо отметить, что повторнородящие достоверно чаще встречались в контрольной группе, но без статистически значимых различий между группами ($p = 0,68$).

Интересно, что на учет в женскую консультацию после 12 недель беременности вставали лишь женщины основной группы. По этому признаку статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,056$).

Анализ инфекционного фактора риска продемонстрировал, что частота аборт и инструментальных

Таблица 2. Количество лейкоцитов в микроскопическом исследовании в первом триместре беременности (клеток в поле зрения)

Локализация	Группа				P
	первая (n = 50)		вторая (n = 50)		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Цервикальный канал	18,00	10,00–23,50	4,00	1,00–5,00	< 0,001*
Влагалище	24,50	8,00–30,00	6,00	3,00–8,00	< 0,001*

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. Использовался U-критерий Манна – Уитни.

вмешательств в полость матки в анамнезе (более двух) ($p = 0,032$), инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) ($p < 0,001$), бессимптомной бактериурии (ББ) ($p < 0,001$) и рецидивирующего бактериального вагиноза (БВ) во время беременности ($p = 0,019$) в основной группе оказалась статистически значимо выше, чем в контрольной. COVID-19 и/или острые респираторные вирусные инфекции диагностированы во время беременности у 28 (56%) пациенток первой и 23 (46%) пациенток второй групп в отсутствие статистически значимых различий между группами. Положительные результаты посева на *Streptococcus agalactiae* на сроке 35–37 недель гестации статистически незначимо преобладали в основной группе (в четыре раза; $p = 0,36$). Напротив, в контрольной группе выявлено статистически незначимо больше (в 1,5 раза) инфекций, передаваемых половым путем ($p = 1,0$). В обеих группах обнаружено равное количество случаев воспалительных заболеваний органов малого таза (статистически незначимо; $p = 0,9$). В таблице 2 представлено количественное содержание лейкоцитов в микроскопическом исследовании в первом триместре беременности в цервикальном канале (ЦК) и влагалище. Интересно, что количество лейкоцитов как в ЦК, так и во влагалище статистически значимо преобладало в основной группе (в 4,5 и 4,08 раза соответственно) ($p < 0,001$).

Обсуждение

Настоящее исследование подтвердило мировые данные [16, 17] о том, что шанс ПРПО выше на более ранних сроках беременности, чем на доношенном сроке. При этом в случае недоношенной беременности ПРПО чаще возникает у женщин с преждевременными родами в анамнезе.

D. Lin и соавт. (2024) провели крупное исследование с участием 18 174 пациенток [18]. Согласно полученным данным, при недоношенной беременности в анамнезе риск ПРПО значительно (в 7,8 раза) превышает таковой у женщин без аналогичного осложнения в предыдущих родах [18].

Социально-экономическое положение женщины и наличие вредных привычек во время беременности играют важную роль в развитии ПРПО. По данным T. Nagaria и соавт. (2022), курение во время беременности является предиктором ПРПО при недоношенной беременности. Кроме того, курение – один из факторов риска задержки внутриутробного развития плода, аномалий его развития, маловодия и кровотечения в послеродовом периоде [19].

В нашем исследовании установлено, что риск ПРПО при ППР повышается в семь раз, если женщина курит во время беременности. Вероятно, патогенез обусловлен вазоконстрикцией, вызванной никотином. Вазоконстрикция возникает в результате кадмиевого нарушения кальциевой сигнализации, измененной продукции стероидных гормонов, воздействия на сосуды монооксида углерода, нарушения синтеза простагландинов и измененных реакций на окситоцин [20]. В нашем исследовании более высокий средний ИМТ (25 кг/м^2) выявлен в основной группе. Мнения разных авторов по данному критерию расходятся. Например, А.А. Гирис и соавт. (2023) выяснили, что избыточная масса тела, ожирение и патологическая прибавка массы тела во время беременности ($\text{ИМТ} \geq 28,5 \text{ кг/м}^2$) повышают риск ПР и ПРПО [21]. В исследовании R. Ну и соавт. (2022), наоборот, сниженный ИМТ до беременности ($\leq 22 \text{ кг/м}^2$) чаще коррелировал с возникновением такого акушерского осложнения, как ПРПО [22].

Известно, что ЖДА является одним из часто встречаемых соматических заболеваний, тесно связанных с ПР и ПРПО [23–25]. Так, в нашем исследовании частота ЖДА в основной группе в 3,2 раза превышала таковую в контрольной группе.

Согласно данным отечественных и зарубежных исследований [26–28], а также клиническому федеральному протоколу [6], рецидивирующий БВ, ИМВП и ББ во время беременности являются неоспоримыми факторами риска как спонтанных ППР, так и ПРПО в сочетании с ПР. В соответствии с результатами нашего исследования, ИМВП при недоношенной беременности повышают риск ПРПО в 4,2 раза (отношение шансов (ОШ) 6,51; 95% ДИ 2,21–19,21), ББ – в 4,5 раза (ОШ 6,46; 95% ДИ 2,00–20,91) и рецидивирующего БВ во время беременности – в 2,4 раза (ОШ 3,16; 95% ДИ 1,17–8,51). Несмотря на это, в настоящее время отсутствуют убедительные данные, подтверждающие эффективность скрининговых программ в отношении указанных факторов риска [29–31]. Кроме того, не разработан единый алгоритм лечебных мероприятий и усугубляется проблема, связанная с антибиотикорезистентностью [32, 33].

Количественное содержание лейкоцитов в микроскопическом исследовании в первом триместре беременности в ЦК и влагалище, вероятно, является неспецифическим инфекционным фактором риска ПРПО. Наше исследование продемонстрировало, что средний показатель лейкоцитов в ЦК у пациенток основной группы составил 18 клеток в поле зрения, во влагалище – 24,5 клетки в поле зрения. При этом в контрольной группе данные показатели оказались намного ниже – 4 и 6 клеток в поле зрения соответственно.

В.Ф. Долгушина и соавт. (2024) изучали иммунологические предикторы ПР у женщин с ИЦН и установили, что среднее количество лейкоцитов и нейтрофильных внеклеточных ловушек, лизосомальная активность нейтрофилов, уровни макрофагального 1-бета- и ВОХ1-белка группы протеинов высокой подвижности в цервикальной слизи статистически зна-

чимо выше, чем в группе сравнения (срочные роды и ИЦН) и контрольной группе (нормальная беременность без ИЦН) [34].

ИЦН способствует инфицированию нижнего полюса плодного пузыря, что является одним из наиболее распространенных механизмов возникновения ПРПО при недоношенной беременности [35]. Согласно полученным нами данным, ИЦН в четыре раза повышает риск ПРПО при ППР.

К.Р. Бахтияров и соавт. (2024) выдвинули предположение, что изменения в цервиковагинальном микробиоме коррелируют с ПРПО, ИЦН и ПР в равных пропорциях [36]. В настоящем исследовании мы выявили значительное преобладание (в 5,5 раза) пациенток с ДСТ в группе ППР. По данным многих авторов, ИЦН – одно из клинических проявлений недифференцированной ДСТ [37, 38], поэтому последняя косвенно может выступать в качестве фактора риска ПРПО при ППР.

Немаловажным фактором риска ПРПО, исходя из результатов нашего исследования, являются аборт и инструментальные вмешательства в полость матки в анамнезе, что подтверждается многими исследованиями. М. Епјато и соавт. (2022) установили, что у 31,2% женщин с двумя хирургическими абортами и более в анамнезе роды осложняются ПРПО. Интересно, что среди женщин с одним вмешательством в полость матки по поводу прерывания беременности в анамнезе процент ПРПО значительно выше (68%) [39].

Заключение

Природа преждевременного разрыва плодных оболочек при поздних преждевременных родах многогранна и полиэтиологична. Инфекционные, экстрагенитальные и социально-экономические предикторы в сочетании с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом создают всевозможные предпосылки для досрочного родоразрешения.

Итак, истмико-цервикальная недостаточность и дисплазия соединительной ткани, инфекции мочевыводящих путей, бессимптомная бактериурия и рецидивирующий бактериальный вагиноз во время беременности, преждевременные роды в анамнезе, железодефицитная анемия, курение, наличие двух и более аборт и инструментальных вмешательств в полость матки в анамнезе, индекс массы тела выше нормы до беременности и увеличенное содержание лейкоцитов в микроскопическом исследовании первого триместра беременности в цервикальном канале и влагалище являются наиболее значимыми клинико-анамнестическими факторами риска преждевременного разрыва плодных оболочек при поздних преждевременных спонтанных родах.

На текущий момент представления об этиологии и патогенезе ПРПО не имеют единой концепции, до сих пор отсутствуют надежные современные методы его прогнозирования и профилактики. В свою очередь это способствует увеличению частоты возникновения как перинатальных, так и акушерских осложнений.



Таким образом, выявление клинико-анамнестических факторов риска преждевременного разрыва плодных оболочек при поздних преждевременных спонтанных родах считается важной задачей современной медицины для определения алгоритма своевременного диагностического поиска и лечебных

мероприятий, направленных на улучшение исходов беременности и родов. ❄

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. Российская детская офтальмология. 2021; 3.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. Obstet. Gynecol. 2021; 138 (1): e35–e39.
3. World Health Organization, WHO Library Cataloguing-in-Publication. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. 2015; 98 // apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf?sequence=1.
4. Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Щечоева Т.К. и др. Поздние недоношенные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 2. Особенности заболеваемости поздних недоношенных новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023; 11 (1): 65–75.
5. Peter S. Preterm birth. Int. J. Sci. Res. 2021; 10 (7).
6. Клинические рекомендации «Преждевременные роды». Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2020.
7. Paquette A.G., MacDonald J., Bammler T., et al. Placental transcriptomic signatures of spontaneous preterm birth. Am. J. Obstet. Gynecol. 2023; 228 (1): 73.e1–73.e18.
8. Ихтиярова Г.А., Бозоров А.Г. Роль урогенитальных инфекций беременных женщин с отхождением околоплодных вод. Central Asian Journal of Medical and Natural Science. 2023; 4 (5): 414–421.
9. Доказательная медицина. Ежегодный международный справочник. Ч. 4. М.: Медиасфера, 2019; 1234–1249.
10. Таланова И.Е., Малышкина А.И., Борзова Н.Ю. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: патогенетические механизмы и прогнозирование. Проблемы репродукции. 2022; 28 (6): 110–115.
11. Такоева М.А., Цахилова С.Г., Мурадова В.С., Еременко М.А. Современные аспекты диагностики и прогнозирования преждевременных родов. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (19): 16–19.
12. Sun H.D., Yeh C.C., Wang P.H. Additional risks for preterm delivery in highly risky women: identification and prevention. Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2020; 59 (4): 479–480.
13. Samejima T., Yamashita T., Takeda Y., Adachi T. Identifying the associated factors with onset of preterm PROM compared with term PROM – a retrospective cross-sectional study. Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2021; 60 (4): 653–657.
14. Лазарева Г.А., Ведощенко Т.В. Восходящее инфицирование как причина преждевременных родов. Научные ведомости. Серия «Фармация». 2019; 24 (25): 168.
15. Исмаилова С.С. Оптимизация методов пролонгирования беременности у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек. Журнал гуманитарных и естественных наук. 2023; 1 (1): 68–71.
16. Feduniw S., Pruc M., Ciebiera M., et al. Biomarkers for pregnancy latency prediction after preterm premature rupture of membranes – a systematic review. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (9): 8027.
17. Feduniw S., Gaca Z., Malinowska O., et al. The management of pregnancy complicated with the previable preterm and preterm premature rupture of the membranes: what about a limit of neonatal viability? A review. Diagnostics. 2022; 12 (8): 2025.
18. Lin D., Hu B., Xiu Y., et al. Risk factors for premature rupture of membranes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2024; 14 (3): e077727.
19. Nagaria T., Singh N., Punshi H., et al. The outcome of pregnancy among tobacco users in tertiary care hospital of Chhattisgarh province of India. Cureus. 2022; 14 (12): e32877.
20. Шахбазова Н.А. Современные представления о преждевременных родах и его предикторы. Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии. 2023; 10 (2): 18–26.
21. Гирис А.А. Влияние нарушения жирового обмена на беременность, роды и неонатальные исходы. Материалы LXXVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации». Минск, 2023; 24–28.
22. Hu R., Yin H., Li X. Changing trends of adverse pregnancy outcomes with maternal pre-pregnancy body mass index: a join-point analysis. Front. Med. 2022; 9: 872490.
23. Khan N., Khattak S. Frequency of maternal anemia in patients presenting with preterm premature rupture of membranes. Cureus. 2024; 16 (1): e52973.
24. Каюмова Г.М. Исследование показателей крови у беременных с преждевременными околоплодными водами. Journal of New Century Innovations. 2024; 46 (1): 222–230.

25. Зокирова Н.Р. Биохимические маркеры преждевременных родов. *Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi*. 2024; 16 (2): 323–332.
26. Werter D.E., Dehaene I., Gurney L., et al. Differences in clinical practice regarding screening and treatment of infections associated with spontaneous preterm birth: an international survey. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021; 266: 83–88.
27. Swidsinski S., Moll W.M., Swidsinski A. Bacterial vaginosis-vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2023; 120 (20): 347–354.
28. Садуакасова Ш., Базарбаева Ж., Айгырбаева А. и др. Анализ причин преждевременных родов. *Репродуктивная медицина*. 2024; 1: 34–43.
29. Yu X. Analysis on risk factors and pregnancy outcome of term premature rupture of membranes. *Mat. Child Health Care*. 2021; 36: 1243–1245.
30. Wang H. Analysis of influencing factors for premature rupture of membranes in pregnant women at 28–36 (+6) weeks of gestation. *Med. J. Chinese People's Health*. 2021; 33: 114–116.
31. Liu J., Zhao M., Liang H. Risk factors associated with Preterm premature rupture of membranes: a meta-analysis. *Chin. Prev. Med.* 2022; 23: 44–50.
32. Mikula F., Wimmer M., Farr A., et al. Vaginal microbial colonization after antibiotic treatment in women with preterm premature rupture of membranes: an observational cohort study. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (23): 7249.
33. Abu D., Abula T., Zewdu T., et al. Asymptomatic Bacteriuria, antimicrobial susceptibility pattern and associated risk factors among pregnant women attending antenatal care in Assosa General Hospital, Western Ethiopia. *BMC Microbiol.* 2021; 21 (1): 348.
34. Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Курносенко И.В. и др. Иммунологические предикторы преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности. *Доктор.ру*. 2024; 23 (2): 12–18.
35. Тошева И.И. Несвоевременное излитие околоплодных вод, как фактор развития осложнений родов. *Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi*. 2024; 18 (4): 56–68.
36. Бахтияров К.Р., Абдулаева А.Ш., Бимурзаева М.Б. и др. Изменения микробиома как один из факторов развития истмико-цервикальной недостаточности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2024; 11 (1): 49–56.
37. Мицкевич Е.А., Леонович Е.Г., Рослик Л.А., Усандра А.А. Травмы шейки матки как причина истмико-цервикальной недостаточности у беременных женщин. *Материалы конференции «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации»*. Витебск, 2024.
38. Bayramov S.D., Sultanov S.N., Urinbaeva N.A. The role of undifferentiated connective tissue dysplasia in the development of gestational complications in women with isthmic-cervical insufficiency. *Original Medicine*. 2023; 2 (2).
39. Enjamo M., Deribew A., Semagn S., Mareg M. Determinants of Premature Rupture of Membrane (PROM) among pregnant women in Southern Ethiopia: a case-control study. *Int. J. Womens Health*. 2022; 14: 455–466.

Predictors of Premature Rupture of the Fetal Membranes in Late Premature Spontaneous Labor

S.V. Apresyan, PhD, Prof.^{1,2}, Z.V. Zyukina¹, Ye.V. Loginova, PhD¹, L.B. Kushkhatueva¹, A.R. Gabrielyan, PhD²

¹ *Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia*

² *A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow*

Contact person: Zoya V. Zyukina, zoya.zukina@yandex.ru

The aim – to identify predictors of premature rupture of the fetal membranes in late preterm spontaneous labor.

Material and methods. The study involved 100 women who were admitted to the maternity ward № 1 of A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital for delivery. Group I (main group) included 50 women with premature rupture of the fetal membranes at 34–36,6 weeks of pregnancy, and group II (control group) consisted of 50 women with premature rupture of the fetal membranes at 37–41,6 weeks.

Results. The most significant predictors of premature rupture of the fetal membranes in late preterm spontaneous labor are: cervical insufficiency, connective tissue dysplasia, a history of previous preterm birth, iron deficiency anemia, urinary tract infections, asymptomatic bacteriuria, recurrent bacterial vaginosis during pregnancy, smoking, two or more previous abortions, instrumental interventions in the uterus cavity in the history, a body mass index higher than normal before pregnancy, and an increased number of white blood cells in microscopic examination of the cervical canal and vagina during the first trimester.

Conclusion. Prevention, prediction, and timely diagnosis of predictors of premature rupture of the fetal membranes and late spontaneous preterm labor will improve neonatal and obstetric outcomes of pregnancy and delivery.

Keywords: preterm birth, late premature spontaneous labor, premature rupture of membranes, risk factors, prematurity



IX Всероссийская конференция с международным участием

«РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН И МУЖЧИН»

26–27 октября 2024 года

Место проведения:

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии»
Минздрава России (г. Москва, ул. Дмитрия
Ульянова, дом 11, корпус 3).

Программа конференции базируется на междисциплинарном подходе к обсуждению ключевых направлений репродуктивной эндокринологии, эндокринной гинекологии и андрологии.

Темы конференции представляют интерес для эндокринологов, детских эндокринологов, акушеров-гинекологов и андрологов, терапевтов, врачей общей практики (семейная медицина), неонатологов, педиатров, урологов, хирургов, врачей функциональной диагностики, специалистов-генетиков, а также организаторов здравоохранения.

Формы организации работы конференции:
пленарные лекции, симпозиумы, круглые столы и научно-практические школы для врачей, семинары с демонстрацией новейших информационных технологий.

Работу конференции сопровождает выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих лекарственные средства, изделия медицинского назначения, медицинскую литературу и периодические специализированные издания.

**Приглашаем всех заинтересованных
лиц принять участие в работе
конференции!**

**Полная информация на сайте:
www.rae-org.ru**

Основные темы:

1. Непрерывное профессиональное медицинское образование. Аккредитация специалистов.
2. Управление качеством организацией персонализированной медицинской помощи женщинам и мужчинам для повышения ее доступности и качества.
3. Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях.
4. Неонатальный скрининг эндокринопатий (гипотиреоз и врожденная дисфункция коры надпочечников).
5. Междисциплинарные нерешенные вопросы репродуктивного здоровья женщин и мужчин.
6. Ультразвуковая диагностика и МРТ в эндокринной гинекологии.
7. Физиология и патология пубертатного периода.
8. Ведение девочек и женщин с нарушением формирования пола.
9. Репродуктивное здоровье женщин от пубертата до менопаузы.
10. Дифференциальная диагностика гиперандрогении овариального и надпочечникового происхождения, идиопатическая гиперандрогения у женщин и мужчин.
11. Эндокринная гинекология: гормонально зависимые заболевания репродуктивной системы; профилактика синдрома поликистозных яичников; возможности таргетной терапии в гинекологии – надежды и разочарования.
12. Миома матки, аденомиоз и гиперпластические процессы эндометрия у женщин с эндокринными заболеваниями.
13. Нарушения менструального цикла, аменорея.
14. Планирование и ведение беременности при эндокринных заболеваниях.
15. Бесплодие у женщин и мужчин репродуктивного возраста: новые достижения вспомогательных репродуктивных технологий в решении вопроса бесплодия в браке.
16. Низкий овариальный резерв: пути решения проблемы.
17. Предимплантационная генетическая диагностика наследственных эндокринопатий и хромосомных нарушений.
18. Особенности проведения вспомогательных репродуктивных технологий при обструктивной и необструктивной формах азооспермии, в том числе перкутаные биопсии придатка и ткани яичка (ПЕСА, ТЕСА, ТЕСЕ), операция по извлечению сперматозоидов из ткани яичка (микроТЕСЕ), криоконсервация и хранение гамет (ооцитов и сперматозоидов) и эмбрионов.
19. Ведение беременности высокого риска и осложненных родов.
20. Планирование и ведение беременности у больных с коморбидной эндокринной патологией.
21. Гестационный сахарный диабет: ранний скрининг, протоколы и алгоритмы ведения женщин, неонатальная тактика.
22. Инсулинозависимый сахарный диабет и беременность. Избыточная масса тела женщин и беременность, перинатальные исходы.
23. Особенности ведения и подготовки к беременности пациенток с гипогонадотропной формой гипогонадизма.
24. Сохранение репродуктивного здоровья при различных эндокринных, в том числе орфанных, заболеваниях.
25. Возможности осуществления репродуктивной функции у мальчиков с синдромом Клайнфельтера.
26. Сохранение мужского репродуктивного здоровья в разные возрастные периоды жизни.
27. Андрогендефицит у пациентов с эндокринными заболеваниями.
28. Репродуктивная и эндокринная андрология.
29. Женское и мужское сексуальное здоровье.
30. Сексуальная дисфункция у эндокринных пациентов.
31. Качество жизни в переходном и пожилом возрасте с компенсацией эстрогенной и андрогенной недостаточности.
32. Доброкачественные заболевания молочной железы в фокусе эндокринной гинекологии и андрологии.
33. Реабилитация у больных эндокринной патологией и нарушением репродуктивной функции.
34. Эндокринная хирургия в гинекологии и урологии.
35. Онкопрофилактика в гинекологии и андрологии.

Состояние аутоиммунитета у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и невынашиванием беременности в анамнезе

Е.И. Манухина, д.м.н., проф., М.С. Назарова

Адрес для переписки: Мария Сергеевна Назарова, mashanazarova93@yandex.ru

Для цитирования: Манухина Е.И., Назарова М.С. Состояние аутоиммунитета у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и невынашиванием беременности в анамнезе. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 36–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-36-39

Потери беременности являются одной из очень важных и нерешенных проблем как в России, так и за рубежом в силу прогрессивного увеличения их частоты. В структуре всех гиперандрогенных состояний на долю репродуктивных потерь в первом триместре вследствие надпочечниковой гиперандрогении приходится 30%. Успешный исход беременности и развития плода в значительной степени зависит от состояния иммунной системы матери и отчасти регулируется эмбриотропными аутоантителами иммуноглобулинов класса G. Оценка иммунореактивности позволяет выявить группу женщин, подлежащих медикаментозной коррекции иммунологических нарушений на этапе прегравидарной подготовки с целью профилактики ранних репродуктивных потерь.

Ключевые слова: невынашивание беременности, надпочечниковая гиперандрогения, аутоиммунитет, аутоантитела, прегравидарная подготовка

Введение

Потери беременности – одна из крайне важных и нерешенных проблем как в России, так и за рубежом в силу прогрессивного увеличения их частоты. Привычное невынашивание беременности, по определению Американского общества медицины, представляет собой потерю двух или более беременностей [1]. Установлено, что 1–3% пар репродуктивного возраста сталкиваются с повторяющимися выкидышами [2], 15–20% диагностированных желанных

беременностей завершаются неблагоприятно, причем 9% – в результате неразвивающейся беременности [3, 4]. В 50% случаев причину привычного невынашивания беременности не удается установить, то есть оно считается идиопатическим заболеванием. С привычным невынашиванием беременности ассоциируются некоторые патогенные механизмы, в том числе патология матки, эндокринные и метаболические нарушения, генетика, тромбофилия и иммунологические факторы [5]. По разным дан-



ным, репродуктивные потери в первом триместре вследствие гиперандрогении составляют 21–32%. Надпочечниковая гиперандрогения встречается в 30% случаев. Такие заболевания, как неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников и метаболический синдром, характеризуются надпочечниковой гиперандрогенией [6].

Многие исследователи, изучающие иммунологические нарушения (алло- и аутоиммунные), нередко называют невынашивание беременности маркером аутоиммунной патологии [4, 7]. Успешный исход беременности и развития плода в значительной степени зависит от состояния иммунной системы матери и отчасти регулируется эмбриотропными аутоантителами иммуноглобулинов (Ig) класса G.

Выделяют регуляторные (аутоантитела к белку S100) и эмбриотоксические (аутоантитела к хорионическому гонадотропину человека (анти-ХГЧ), двуспиральной ДНК, мембранному антигену сперматозоидов (Spr-06), антитела к бета-2-гликопротеину I (анти-бета-2ГПИ)) эмбриотропные аутоантитела, изменение уровней которых под воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов может стать причиной невынашивания беременности.

Тест иммуноферментного анализа (ELISA) является высокоэффективным методом выявления аутоантител. В зависимости от иммунореактивности результаты подразделяют на нормо-, гипо- и гиперреактивные. Известно, что женщины с гипореактивностью по сравнению с пациентками с нормореактивностью имеют предпосылки к невынашиванию беременности [8]. Концентрация любых антител в сыворотке крови у здоровых женщин поддерживается в узких физиологических пределах, тогда как у женщин, страдающих невынашиванием беременности, концентрация многих антител выходит за границы физиологической нормы более чем в 90% случаев. Даже небольшие отклонения (порядка 10–15% нормы) в содержании антител примерно в каждом восьмом случае приводят к остановке развития беременности или рождению ребенка с нарушениями. Стойкое двукратное превышение (или снижение) уровня антител ассоциируется с неблагоприятным исходом более чем в 60% случаев [9].

Своевременная диагностика и коррекция аутоиммунных нарушений способны предотвратить негативные исходы беременности [8, 10]. Различные аутоантитела оказывают ряд патогенетических эффектов. Есть данные о том, что аутоантитела к бета-ХГЧ предотвращают прикрепление яйцеклетки и эмбриона к эндометрию [11]. При аутосенсбилизации к ХГЧ наблюдаются нарушения процессов имплантации и плацентации, что приводит к отторжению плодного яйца, субклиническим абортam [7]. Повышенные титры аутоантител к ДНК могут вызывать воспалительные изменения в плаценте и запускать реакцию отторжения плода [7, 9, 12, 13]. Белки S100 регулируют

имплантацию эмбриона, внутриутробный рост и нормальное развитие мозга плода во время беременности. Показано, что экспрессия этих белков в эндометрии у пациенток с бесплодием регулируется в пониженном режиме. Белки S100 служат фактором успешной имплантации, эмбрионального роста и рождения физически и психически здорового ребенка [14]. В некоторых исследованиях отмечалось увеличение частоты выкидышей у женщин с антиспермальными аутоантителами. Повышение их концентраций может свидетельствовать об эндометрите или воспалительном процессе в других органах малого таза [11, 15]. Антитела против бета-2ГПИ представляют собой семейство гетерогенных антител, связанных с тромбозом и рядом неудач при беременности [7, 16].

Материал и методы

Исследовано состояние аутоиммунитета на прегравидарном этапе у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и невынашиванием беременности в анамнезе. В проспективное исследование было включено 47 женщин, планирующих беременность, в возрасте от 21 года до 35 лет с лабораторно зарегистрированной гиперандрогенией и репродуктивными потерями в анамнезе. Пациентки были разделены на две группы. В первую группу вошли 19 пациенток с неклассической врожденной дисфункцией коры надпочечников (нкВДКН), во вторую – 28 пациенток с метаболическим синдромом (МС). Группу сравнения представляли 35 практически здоровых женщин, планировавших беременность, в возрасте от 21 года до 35 лет без потерь беременности в анамнезе.

У всех пациенток определяли уровень естественных аутоантител (аутоАТ) IgG разной антигенной (органной, тканевой) специфичности в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием диагностической панели «ЭЛИ-П-Тест-12». Исследование проводилось двукратно с разницей в восемь недель для получения корректных данных и регистрации стойких изменений иммунитета. Из 12 показателей оценивали наиболее значимые в отношении исследуемой гинекологической патологии (ассоциированные с невынашиванием беременности и воспалительными заболеваниями органов малого таза): аутоАТ к анти-ХГЧ, анти-бета-2-ГП, двуспиральной ДНК (анти-ДНК), мембранному антигену сперматозоидов (анти-Spr-06), протеину S100 (анти-S100). Анализировали уровни специфических аутоАТ и средней иммунореактивности (СИР).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процент-

ных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли на основании U-критерия Манна – Уитни. Процентные доли при анализе четырехпольных таблиц сопряженности сравнивали исходя из точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), при анализе многопольных таблиц сопряженности – исходя из критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для общей оценки состояния аутоиммунитета у женщин с надпочечниковой гиперандрогенией и репродуктивными потерями в анамнезе и определения группы пациенток, подлежащих иммунокоррекции в рамках прегравидарной подготовки, изучены показатели иммунореактивности и интерпретированы согласно инструкции к диагностической панели «ЭЛИ-П-Тест-12».

В проспективном исследовании проанализированы показатели репродуктивных потерь у 19 (40,4%) пациенток с нкВДКН и 28 (59,6%) пациенток с МС. Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Женщин с одной потерей беременности в анамнезе насчитывалось 12 (25,5%; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 13,9–40,3), с двумя и более – 35 (74,5%; 95% ДИ 59,7–86,1). У одной пациентки отмечалось максимальное количество выкидышей – 7 (3,6%; 95% ДИ 0,1–11,3). Шансы развития большего количества потерь беременности (две и более) в группе нкВДКН были в 2,683 раза ниже, чем в группе МС. Различия шансов не были статистически значимыми: $p < 0,05$ (отношение шансов 0,373; 95% ДИ 0,097–1,428) (таблица).

Нормальные значения СИР (референсный предел -25--5%) определены у 15 (31,9%) пациенток. Остальные имели те или иные отклонения. У 24 (51,0%) женщин наблюдалась гипореактивная реакция иммунитета, у 8 (17,0%) – гиперреактивная. При сопоставлении СИР в зависимости от группы установлены статистически значимые различия ($p = 0,046$). Гипореактивными в первой группе оказались 5 (26,6%) пациенток, во второй – 19 (67,9%),

что скорее всего связано с тяжестью метаболических нарушений и большим количеством выкидышей во второй группе.

На основании этих данных определена группа пациенток, подлежащих иммунокоррекции. Известно, что медикаментозное воздействие с целью коррекции на звенья иммунитета необходимо в случае общей иммуносупрессии.

Проанализированы показатели уровней специфических аутоАТ. По данным литературы, аутоАТ к протеину S100 являются регуляторными, и их снижение зачастую связано с хроническими воспалительными процессами в эндометрии. В исследовании отклонение показателей в сторону гипореактивности или гиперреактивности зарегистрировано по всем типам аутоАТ.

Наиболее статистически значимые различия между клиническими группами зафиксированы в отношении АТ к S100 и АТ к бета-ХГЧ. Согласно полученным данным, при анализе АТ к S100 в зависимости от группы установлены существенные различия ($p = 0,005$) в пользу пациенток с МС. Гипореактивными оказались 23 (82,1%) пациентки, показатели 9 (39,1%) из них были ниже -20% (норма -15--+10%), что говорит о стойком снижении иммунореактивности и может указывать на развитие патологии. На основании этих данных можно предположить наличие хронического эндометрита в исследуемых клинических группах. Вероятно, выраженность иммуносупрессии свидетельствует о длительности заболевания и степени имеющихся метаболических расстройств у пациенток с изучаемой патологией. При сравнении АТ к бета-ХГЧ в зависимости от группы также выявлены статистически значимые различия ($p = 0,004$). Гиперреактивными в первой группе оказались 6 (31,6%) пациенток, гипореактивных не было. Во второй группе, напротив, гиперреактивных насчитывалось 2 (7,1%), гипореактивных – 4 (14,2). Исходя из данных литературы, повышение аутоАТ к бета-ХГЧ может ассоциироваться с нарушениями имплантации плодного яйца [12]. Кроме того, изменения иммунореактивности могут говорить о воспалительных процессах в органах малого таза. В отношении аутоАТ к анти-бета-2-ГП, анти-ДНК, анти-Spr-06 статистически значимых различий не зарегистрировано.

Необходимо также отметить, что у 6 (12,8%) пациенток из общего числа обследуемых ($n = 47$) выявлена поликлональная иммуносупрессия (снижение иммунореактивности сразу по нескольким показателям), что может отражать длительность и тяжесть патологических процессов.

Полученные результаты позволяют сформировать группу пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и репродуктивными потерями в анамнезе на основании показателей сниженной иммунореактивности по СИР. Кроме того, возможно дообследование пациенток в отношении воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе хронического эндометрита, с учетом показателей аутоАТ к бета-ХГЧ и S100.

Анализ количества потерь беременности в зависимости от группы

Показатель	Категории	Группа		p
		МС	нкВДКН	
Количество потерь беременности	1	5 (17,9%)	7 (36,8%)	0,184
	2	3 (10,7%)	6 (31,6%)	
	3	7 (25,0%)	3 (15,8%)	
	4	5 (17,9%)	2 (10,5%)	
	5	3 (10,7%)	1 (5,3%)	
	6	4 (14,3%)	0 (0,0%)	
	7	1 (3,6%)	0 (0,0%)	



Заключение

Изучение состояния аутоиммунитета у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и репродуктивными потерями в анамнезе крайне важно в рамках прегравидарной подготовки. Оценка иммунореактивности помогает определить группу женщин, подлежащих медикаментозной кор-

рекции иммунологических нарушений на этапе прегравидарной подготовки с целью снижения частоты ранних репродуктивных потерь. Данные об отклонении аутоАТ к специфическим антигенам могут указывать на наличие воспалительных заболеваний органов малого таза и позволяют углубленно обследовать таких пациенток. ❧

Литература

1. Toth B., Bohlmann M., Hancke K., et al. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2023; 83 (1): 49–78.
2. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum. Reprod. Open. 2018; 2018 (2): hoy004.
3. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
4. Чепанов С.В., Кривонос М.И., Аржанова О.Н. и др. Характеристика аутоантител, ассоциированных с невынашиванием беременности. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 72–77.
5. Унанян А.Л., Пивазян Л.Г., Закарян А.А. и др. Привычное невынашивание беременности в современном мире (обзор литературы). Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2021; 8 (1): 12–19.
6. Бектемирова Д.Р., Романова Ж.В., Душпанова А.Т. Неразвивающаяся беременность: основные абортивные причины (обзор литературы). Вестник Казахского национального медицинского университета. 2021; 2: 25–32.
7. Жигунова Н.А., Ступин Д.А. Факторы риска формирования антител к хорионическому гонадотропину человека. Естественные и медицинские науки. Студенческий научный форум. 2019; 24–26.
8. ELISA Test for the diagnosis of autoantibodies among antenatal mothers: a comprehensive overview. Int. J. Res. Public. Rev. 2023; 4 (5): 4314–4316.
9. Джуманязов С.С., Юсупова М.А. К вопросу об изменении иммунного статуса у женщин с невынашиванием беременности. Авиценна. 2019; 28: 10–13.
10. Халид Х., Оразмурадов А.А., Лопатин А.М. и др. Иммунологические аспекты невынашивания беременности. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2020; 8 (3): 15–18.
11. Shen H.-H., Lai Z.-Z., Yang H.-L., et al. Role of autoantibodies in infertility, miscarriage, and assisted reproductive technology outcomes. Reprod. Dev. Med. 2021; 5 (3): 161–173.
12. Cavalcante M.B., Cavalcante C.T.M.B., Sarno M., et al. Antinuclear antibodies and recurrent miscarriage: systematic review and meta-analysis. Am. J. Reprod. Immunol. 2020; 83 (3): e13215.
13. Reimand K., Talja I., Metsküla K., et al. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. J. Reprod. Immunol. 2001; 51 (2): 167–176.
14. Verma R., Verma P., Budhwar S., Singh K. S100 proteins: an emerging cynosure in pregnancy & adverse reproductive outcome. Indian J. Med. Res. 2018; 148 (Suppl): S100–S106.
15. Shibahara H., Wakimoto Y., Fukui A., Hasegawa A. Anti-sperm antibodies and reproductive failures. Am. J. Reprod. Immunol. 2021; 85 (4): e13337.
16. Deroux A., Dumestre-Perard C., Dunand-Faure C., et al. Female infertility and serum auto-antibodies: a systematic review. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2017; 53 (1): 78–86.

The State of Autoimmunity in Patients with Adrenal Hyperandrogenism and Miscarriage in Anamnesis

Ye.I. Manukhina, PhD, Prof., M.S. Nazarova

Russian University of Medicine

Contact person: Maria S. Nazarova, mashanazarova93@yandex.ru

Pregnancy losses are one of the very important and unresolved problems both in Russia and abroad due to the progressive increase in their frequency. In the structure of all hyperandrogenic conditions, reproductive losses in the first trimester due to adrenal hyperandrogenism account for 30%. The successful outcome of pregnancy and fetal development largely depends on the state of the mother's immune system and is partly regulated by embryotropic autoantibodies immunoglobulins of class G. The assessment of immunoreactivity makes it possible to identify a group of women who are subject to drug correction of immunological disorders at the stage of pregravidar preparation in order to prevent early reproductive losses.

Keywords: miscarriage, adrenal hyperandrogenism, autoimmunity, autoantibodies, pregravidar preparation

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

² Сибирский государственный медицинский университет

³ Российский университет медицины

Фаллопиевы трубы: сохранять или нет

А.А. Медведев¹, О.А. Тихоновская, д.м.н., проф.², С.В. Логвинов, д.м.н., проф.², А.А. Каниболоцкий, к.м.н.¹, Е.В. Клычникова, к.м.н.¹, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф.³, Е.С. Ляшко, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Александр Александрович Медведев, medvedevaa@sklif.mos.ru

Для цитирования: Медведев А.А., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. и др. Фаллопиевы трубы: сохранять или нет. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 40–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-40-44

В статье описаны анатомия и физиология фаллопиевых труб, их роль в обеспечении транспорта гамет. Рассмотрены хирургические методы лечения различной патологии органов репродуктивной системы. Показано, что профилактическая сальпингэктомия при выполнении плановых и экстренных оперативных вмешательств может стать действенным методом борьбы со злокачественными опухолями яичников, что особенно актуально для женщин с мутациями в генах BRCA-1 и BRCA-2. При этом отсутствие достаточной доказательной базы о влиянии сальпингэктомии на функцию яичников у женщин фертильного возраста требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: фаллопиевы трубы, сальпингэктомия, рак яичников

Фаллопиевы трубы являются частью женской репродуктивной системы. Они представляют собой пару полых серозно-мышечных органов, берущих начало от рогов матки [1]. Своё название они получили в 1561 г. Г. Фаллопий в работе «Анатомические исследования» (Observationes anatomicae) описал анатомию маточной трубы, назвав её tuba uteri за схожесть с музыкальным инструментом [2, 3]. Маточные трубы обеспечивают связь между яичниками и маткой, играя ключевую роль в оплодотворении и транспортировке яйцеклетки в полость матки [4–6]. Нарушения транспортной функции маточных труб различного генеза могут способствовать развитию патологии и приводить к бесплодию [5]. На сегодняшний день патология фаллопиевых труб, главным образом их непроходимость, считается основной причиной инфертильности. По данным литературы, в структуре женского бесплодия на трубно-перитонеальный фактор приходится от 29,5 до 83% [7].

С внедрением современных репродуктивных технологий интерес ученых к важности маточной трубы в репродукции человека снизился. В настоящее время наличие фаллопиевых труб не является необходимым условием для оплодотворения или имплантации. Между тем результаты исследований в области онкогинекологии показали, что серозный рак яичников (РЯ) высокой степени злокачественности возникает не из поверхностного эпителия яичника, а из эпителиальных клеток дистального устья маточной трубы, что изменило отношение специалистов к данному органу [3, 8]. Впервые к выводу о том, что эпителий фимбриального отдела маточной трубы может быть источником развития серозных карцином яичника высокой степени злокачественности, пришел J. Piek и соавт. в 2001 г. Согласно результатам исследования, в цилиндрическом эпителии фаллопиевых труб женщин с высоким риском развития РЯ часто наблюдаются диспластические изменения, сопровождающиеся измене-



ниями клеточного цикла и белков, связанных с апоптозом [9]. Учитывая новые представления о патогенезе РЯ, ученые активно обсуждают перспективы сальпингэктомии в качестве метода профилактики РЯ во время проведения различных операций на органах женской репродуктивной системы [10].

Сальпингэктомия при гистерэктомии

Гистерэктомия – одна из наиболее распространенных гинекологических операций во многих развитых странах. По частоте выполнения она занимает второе место, уступая лишь операции кесарева сечения [11–13]. Частота данной операции зависит от региона и страны, социально-медицинского уровня, менталитета [14]. В Германии в 2019 г. было проведено свыше 100 тыс. процедур [11], в США выполняется 650 тыс. операций в год [15]. В нашей стране в структуре гинекологических операций на долю гистерэктомии приходится 25–38%, в структуре акушерских операций – 5,53–11,1% [15, 16]. Основными показаниями к выполнению гистерэктомии являются симптомная лейомиома матки, anomальные маточные кровотечения, эндометриоз и пролапс тазовых органов, доброкачественные и злокачественные опухоли женской репродуктивной системы [17].

В ряде случаев гистерэктомия становится единственным способом спасения жизни женщины в родах. Как правило, данная процедура применяется для предотвращения материнской смертности от акушерских кровотечений и сепсиса [18]. Считается, что первая успешная гистерэктомия после операции кесарева сечения проведена итальянским акушером Эдуардо Порро в 1876 г. с целью снижения риска кровотечения и инфицирования [19]. Частота перипартальной гистерэктомии варьируется от 0,2 до 6,09 на каждую тысячу родов [18]. Наиболее частыми показаниями к проведению перипартальной гистерэктомии являются атония матки и аномалии плацентации [20].

После гистерэктомии маточные трубы неизбежно утрачивают физиологическую функцию, что подвергает сомнению целесообразность их сохранения в данной ситуации. Кроме того, гистерэктомия без сальпингэктомии влечет за собой риск развития ряда послеоперационных осложнений [21]. Например, у пациенток, перенесших гистерэктомию без удаления маточных труб, часто формируется гидросальпинкс. Однако, несмотря на очевидные преимущества профилактического удаления маточных труб во время выполнения гистерэктомии, отношение к данной процедуре неоднозначное, что обусловлено прежде всего малоизученностью вопроса. В настоящее время данная проблема активно изучается во всем мире. При этом результаты немногочисленных исследований носят противоречивый харак-

тер [21]. Так, основываясь на результатах собственных исследований, F. Behnamfar и H. Jabbari (2017) сделали вывод, что двусторонняя сальпингэктомия при гистерэктомии не увеличивает риск дисфункции яичников через шесть месяцев наблюдения [22]. При этом, проведя систематический обзор, целью которого было определение влияния сальпингэктомии на овариальный резерв, M. Kobayashi и соавт. (2022) сообщили о вероятном снижении овариального резерва после сальпингэктомии [23].

Сальпингэктомия при внематочной беременности

В структуре ургентной гинекологической патологии эктопическая (внематочная) беременность занимает лидирующие позиции [24]. Среди неотложных гинекологических операций частота хирургических вмешательств по поводу внематочной беременности варьируется от 8,8 до 55,0%. На долю трубной беременности приходится 96,5–98,5% случаев [25]. Точная причина внематочной беременности неизвестна. Тем не менее в большинстве случаев риск связан с вероятными повреждениями маточных труб в результате предшествующих оперативных вмешательств на органах брюшной полости или малого таза, а также с воспалительными процессами [6].

Оперативные вмешательства при внематочной беременности могут быть радикальными (сальпингэктомия) и органосохраняющими. При этом любой вид оперативного вмешательства на фаллопиевых трубах влечет за собой негативные последствия в виде нарушения репродуктивной функции и увеличения потребности в высокотехнологичных репродуктивных технологиях [26].

Данные об эффективности консервативного лечения внематочной беременности с применением метотрексата, а также органосохраняющих операций на фаллопиевых трубах (туботомия, выдавливание плодного яйца) противоречивы. По мнению Л.Е. Фетищевой и соавт. (2019), при выборе объема оперативного вмешательства при внематочной трубной беременности целесообразно применять органосохраняющую операцию – лапароскопическую сальпингостомию с келифоэктомией. Авторы отмечают, что выбор в пользу органосохраняющих методов ассоциируется с повышением риска повторных реконструктивных операций, а также рецидивов эктопической беременности в оперированной фаллопиевой трубе [27].

По данным A.F. El-Kharoubi (2023), вероятность наступления внутриматочной беременности после внематочной снижается до 52%, причем риск повторной внематочной беременности составляет 12,6% [6]. Метаанализ, проведенный M.C.H. Ozcan и соавт. (2021), показал, что сальпингэктомия имеет явные преимущества перед сальпингостомией [24].

Таким образом, вопрос об объеме оперативного вмешательства при внематочной беременности остается дискуссионным.

Сальпингофорэктомия

В последние годы отмечается рост оперативных вмешательств на органах женской репродуктивной системы, объем которых включает удаление яичников. Показаниями для выполнения подобных операций являются опухоли яичников, сочетанная патология половой системы (опухоли матки в сочетании с опухолями яичников, фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки), эндометриоз, тяжелые гнойные процессы гениталий и др. [28].

Специалисты с опаской относятся к аднекэктомии при гистерэктомии, особенно у женщин с сохраненной менструальной функцией. По мнению С.М. Мамаевой и соавт. (2018), более ранний переход к менопаузе может ускорить биологическое старение женщины и способствовать развитию множества различных заболеваний [29].

В XX в. и начале XXI в. широкое распространение получила практика плановой, случайной или профилактической двусторонней овариэктомии во время проведения операции по удалению матки. Выбор данной тактики был основан на понимании того, что яичники являются источником ооцитов и утрачивают свою значимость после завершения периода репродукции. При этом наличие у яичников эндокринной функции не учитывалось. Поскольку РЯ чаще выявляется при III и IV стадиях при наличии обширных диссеминатов-карциноидов в брюшной полости и отдаленных метастазов, профилактическое удаление яичников считалось оправданным, даже если они морфологически не были изменены. По мнению М.К. Georgakis и соавт. (2021), если бы двусторонняя овариэктомия до наступления менопаузы не влекла за собой негативных эндокринных последствий, операция характеризовалась бы отличным соотношением затрат и пользы [30], хотя уже доказано негативное влияние двусторонней овариэктомии на женское здоровье [31].

В результате двусторонней сальпингофорэктомии у женщин во время менопаузального перехода происходит более резкое снижение уровня эстрогенов, что, по мнению ряда ученых, значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и даже увеличивает смертность [32]. Так, по данным Т.М. Michelsen и соавт. (2023), женщины после гистерэктомии и/или двусторонней сальпингоовариэктомии составляли группу повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [33].

В работе С.С. Olesen и соавт. (2021) показано, что у женщин, перенесших двустороннюю овариэктомию, уровень сердечно-сосудистой

смертности на 31% выше, чем у женщин с сохраненными яичниками [34].

В исследовании М.С. Cusimano и соавт. (2021) двусторонняя сальпингофорэктомия ассоциировалась с повышением показателей смертности от всех причин у женщин в возрасте до 50 лет. При этом в возрастной категории старше 50 лет такой закономерности не прослеживалось. В группе женщин младше 50 лет увеличивалась смертность от нераковых заболеваний. К решению вопроса о проведении двусторонней сальпингофорэктомии у женщин во время менопаузального перехода без явных показаний следует подходить с осторожностью. При этом применение стратегии снижения риска развития РЯ оправданно у женщин в постменопаузе [35]. Гормоны яичников, в частности 17-бета-эстрадиол, участвуют в многочисленных нейрофизиологических и нейрохимических процессах, включая те, которые поддерживают когнитивные функции. Эстрадиол играет ключевую роль в нейробиологии старения, отчасти благодаря обширной взаимосвязи нервной и эндокринной систем. В проспективном исследовании С.С. Uldbjerg и соавт. (2022) выявлено, что частота развития деменции после двусторонней овариэктомии на 18% выше, чем у женщин с сохраненными яичниками [35].

Резкое снижение уровня эстрогенов и андрогенов в результате двусторонней овариэктомии приводит к развитию ряда эстрогендефицитных симптомов. Приливы, расстройство сна, перепады настроения, сухость во влагалище, диспареуния [9] крайне негативно влияют на качество жизни женщин [29].

Накопив существенную доказательную базу о нецелесообразности рутинной двусторонней сальпингоовариэктомии, а также изучив возможные новые патогенетические механизмы РЯ, в целях профилактики развития данного заболевания специалисты стали отдавать предпочтение удалению маточных труб, а не яичников. Однако вопрос эффективности профилактики РЯ с помощью так называемой оппортунистической сальпингэктомии остается спорным.

Пик заболеваемости РЯ приходится на период менопаузы или постменопаузы, чаще заболевают женщины в возрасте от 50 до 60 лет [36]. РЯ характеризуется неоднозначным, трудно определяемым прогнозом и самыми высокими показателями смертности среди онкологических заболеваний женской половой системы. Низкая выживаемость при РЯ обусловлена поздней диагностикой. Около 70% женщин обращаются за медицинской помощью уже на поздних стадиях заболевания, что обусловлено отсутствием на ранних стадиях специфических симптомов и четкой клинической картины [36]. Обычно РЯ носит спорадический характер, но в 5–10% случаев регистрируются семейные случаи РЯ [37]. Мутации BRCA повыша-



ют пожизненный риск развития РЯ от 40 до 60% при BRCA-1 и от 11 до 27% при BRCA-2. Мутации зародышевой линии BRCA, особенно подтипы серозного РЯ высокой степени злокачественности, могут обнаруживаться примерно у 14–18% женщин с РЯ по сравнению примерно с 1% в общей популяции.

С учетом изложенных фактов и низкой выживаемости пациенток с РЯ фокус снижения заболеваемости и смертности от данной патологии должен быть направлен на первичную профилактику. Современные данные свидетельствуют о том, что при high-grade патогенетическом варианте возможном первоисточником РЯ является цилиндрический эпителий дистальных отделов фаллопиевых труб и в качестве инструмента профилактики неоплазии целесообразно более широкое внедрение в клиническую практику оппортунистической сальпингэктомии. Между тем в настоящее время отсутствует достаточная доказательная база об эффективности и безопасности данного метода [9]. В частности, наибольшее количество вопросов вызывает при-

менение сальпингэктомии у женщин фертильного возраста. Профилактическая сальпингэктомия при выполнении плановых и экстренных оперативных вмешательств может стать действенным методом борьбы с РЯ, что особенно актуально для женщин с генетической нестабильностью (мутации в генах BRCA-1/BRCA-2, TP53, KRAS и др.) и наследственной предрасположенностью, в частности при семейных вариантах рака. Удаление фаллопиевых труб при плановой гистерэктомии у таких женщин во время менопаузального перехода, на наш взгляд, является обоснованным методом снижения риска развития РЯ. У пациенток фертильного возраста удаление маточных труб при хирургической стерилизации с профилактической целью также может быть оправданно, особенно при наличии мутаций в генах BRCA. Однако в такой ситуации необходимо быть уверенным в отсутствии влияния сальпингэктомии на функцию яичников впоследствии. Отсутствие доказательной базы относительно сальпингоофорэктомии требует дальнейших исследований. ❄

Литература

1. Han J, Sadiq N.M. Anatomy, abdomen and pelvis, fallopian tube. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, 2022.
2. Акетаева А.С. Современный взгляд на анатомию и функцию маточных труб. Клиническая медицина Казахстана. 2016; 2 (40): 14–21.
3. Hamranova N., Hocinec N., Zahumensky J., et al. Traditional and contemporary views on the functional morphology of the fallopian tubes and their importance for gynecological practice. Ceska Gynecol. 2023; 88 (1): 33–43.
4. Кобылянский В.И. Транспортная функция маточных труб, ее структура, механизмы и роль в женской репродуктивной системе (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2021; 27 (1): 13–23.
5. Лычкова А.Э., Галейся Е.Н., Пузиков А.М. Сократительная функция дна и труб матки: возможна ли бульбарная регургитация? Медицинский алфавит. 2018; 2 (31): 25–27.
6. El-Kharoubi A.F. Tubal pathologies and fertility outcomes: a review. Cureus. 2023; 15 (5): 38881.
7. Дробинина А.В., Уколова Е.С., Лихограй Л.И. Клинический случай непроходимости маточной трубы. Научный альманах. 2019; 3–3 (53): 242–245.
8. Lisio M.A., Fu L., Goyeneche A., et al. High-grade serous ovarian cancer: basic sciences, clinical and therapeutic standpoints. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20 (4): 952.
9. Piek J.M., van Diest P.J., Zweemer R.P., et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. J. Pathol. 2001; 195 (4): 451–456.
10. Kahn R.M., Gordhandas S., Godwin K., et al. Salpingectomy for the primary prevention of ovarian cancer: a systematic review. JAMA Surg. 2023; 158 (11): 1204–1211.
11. Tanaka L.F., Schoffer O., Konig J., et al. Changes in the probability of hysterectomy in the city of Mainz and Mainz-Bingen region, Germany. BMC Public Health. 2023; 23 (1): 84.
12. Barker M.A. Current issues with hysterectomy. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2016; 43 (3): 591–601.
13. Linkov F., Sanei-Moghaddam A., Edwards R.P., et al. Implementation of hysterectomy pathway: impact on complications. Womens Health Issues. 2017; 27 (4): 493–498.
14. Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е., Баркан Т.М. и др. Медико-социальная характеристика женщин молодого фертильного возраста, перенесших гистерэктомию. Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3 (4): 15–20.
15. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Синдром постгистерэктомии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
16. Шерстова Е.А., Шакеев К.Т., Шерстов С.Ю. и др. Влияние высокочастотной хирургической энергии на структуру яичников при тотальной гистерэктомии с маточными трубами (литературный обзор). Вестник Казахского национального медицинского университета. 2021; 1: 20–23.
17. Елисеев Д.Э., Холодова Ж.Л., Доброхотова Ю.Э. и др. Безопасная гистерэктомию. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 1: 61–71.
18. Oge T., Tokgoz V.Y., Cakmak Y., Velipasaoglu M. Peripartum hysterectomy: is there any difference between emergency and planned surgeries? Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2022; 44 (1): 3–9.

19. Pettersen S., Falk R.S., Vangen S., Nyflot L.T. Peripartum hysterectomy due to severe postpartum hemorrhage: a hospital-based study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2022; 101 (7): 819–826.
20. Kingdom J.C., Hobson S.R., Murji A., et al. Minimizing surgical blood loss at cesarean hysterectomy for placenta previa with evidence of placenta increta or placenta percreta: the state of play in 2020. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223 (3): 322–329.
21. Hassan H., Allen I., Sofianopoulou E., et al. Long-term outcomes of hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2024; 230 (1): 44–57.
22. Behnamfar F., Jabbari H. Evaluation of ovarian function after hysterectomy with or without salpingectomy: a feasible study. *J. Res. Med. Sci.* 2017; 22: 68.
23. Kobayashi M., Kitahara Y., Hasegawa Y., et al. Effect of salpingectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2022; 48 (7): 1513–1522.
24. Ozcan M.C.H., Wilson J.R., Frishman G.N. A systematic review and meta-analysis of surgical treatment of ectopic pregnancy with salpingectomy versus salpingostomy. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2021; 28 (3): 656–667.
25. Hao H.J., Feng L., Dong L.F., et al. Reproductive outcomes of ectopic pregnancy with conservative and surgical treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102 (17): e33621.
26. Сутугина О.Н., Шубин Л.Б. Оперативное лечение внематочной беременности: особенности различных видов хирургических вмешательств. *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* 2020; 22 (10): 68–73.
27. Фетищева Л.Е., Мозес В.Г., Мозес К.Б. Оценка фертильности после лапароскопической сальпингостомии с эвакуацией плодного яйца при органосохраняющей лечении внематочной беременности. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2019; 1 (76): 49–53.
28. Marchand G.J., Masoud A.T., King A.K., et al. Salpingectomy, tubal ligation and hysteroscopic occlusion for sterilization. *Minerva Obstet. Gynecol.* 2022; 74 (5): 452–461.
29. Мамаева С.М., Хашаева Т.Х.-М., Абусева З.А. и др. Особенности клинических данных у женщин в ранней хирургической постменопаузе. *Уральский медицинский журнал.* 2018; 5 (160): 21–23.
30. Georgakis M.K., Petridou E.T. Long-term risk of cognitive impairment and dementia following bilateral oophorectomy in premenopausal women-time to rethink policies? *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (11): 2133016.
31. Rocca W.A., Mielke M.M., Gazzuola Rocca L., Stewart E.A. Premature or early bilateral oophorectomy: a 2021 update. *Climacteric.* 2021; 24 (5): 466–473.
32. Uldbjerg C.S., Wilson L.F., Koch T., et al. Oophorectomy and rate of dementia: a prospective cohort study. *Menopause.* 2022; 29 (5): 514–522.
33. Michelsen T.M., Rosland T.E., Asvold B.O., et al. All-cause and cardiovascular mortality after hysterectomy and oophorectomy in a large cohort (HUNT2). *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2023; 102 (4): 465–472.
34. Olesen C.S., Koch T., Uldbjerg C.S., et al. Cardiovascular mortality after bilateral oophorectomy: a prospective cohort study. *Menopause.* 2021; 29 (1): 28–34.
35. Cusimano M.C., Chiu M., Ferguson S.E., et al. Association of bilateral salpingo-oophorectomy with all cause and cause specific mortality: population based cohort study. *BMJ.* 2021; 375: 067528.
36. Ощепкова С.Ю., Жилина И.П. Рак яичников. Основные аспекты клиники, диагностики и лечения. *Хирургическая менопауза. Международный студенческий научный вестник.* 2021; 6: 15
37. Gaona-Luviano P., Medina-Gaona L.A., Magana-Perez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin. Clin. Oncol.* 2020; 9 (4): 47.

Fallopian Tubes: to Keep or Not

A.A. Medvedev¹, O.A. Tikhonovskaya, PhD, Prof.², S.V. Logvinov, PhD, Prof.³, A.A. Kanibolotsky, PhD¹, Ye.V. Klychnikova, PhD¹, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof.³, Ye.S. Lyashko, PhD, Prof.³

¹ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

² Siberian State Medical University

³ Russian University of Medicine

Contact person: Aleksandr A. Medvedev, medvedevaa@sklif.mos.ru

The article describes the anatomy and physiology of the fallopian tubes, their role in ensuring the transport of gametes. Considered surgical methods of treatment of various pathologies of the organs of the reproductive system. It has been shown that preventive salpingectomy during routine and emergency surgical interventions can become an effective method of combating malignant ovarian tumors, which is especially important for women with mutations in the BRCA-1 and BRCA-2 genes. At the same time, the lack of sufficient evidence on the effect of salpingectomy on ovarian function in women of fertile age requires further research.

Keywords: fallopian tubes, salpingectomy, ovarian cancer



**27–29 ноября
2024 года**

«Рэдиссон Славянская»
гостиница и деловой центр
Москва, Площадь Европы, 2

XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС



АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ



В фокусе научной программы конгресса широкий спектр тем, каждая из которых продиктована мировыми тенденциями в медицине и является основополагающей для дальнейшего успешного развития анестезии и реанимации в акушерстве и неонатологии. Особое внимание будет уделено алгоритмам междисциплинарного взаимодействия специалистов, что способствует не только расширению профессиональных компетенций, но и решению глобальной задачи – снижению материнской, перинатальной и младенческой смертности.

Важной частью программы станут школы неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, медицинских сестер неонатологического профиля и медсестер-анестезистов, в ходе которых у участников будет возможность не только перенять опыт у лучших специалистов, но и отработать практические навыки на симуляционно-тренинговом оборудовании.

Конгресс включен в приказ Минздрава России No726 от 29 декабря 2023 года «Об утверждении плана научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2024 год».



Параллельно научной программе в дни проведения конгресса пройдет выставка ведущих отечественных и зарубежных компаний, на которой участники смогут ознакомиться с современным оборудованием, фармпрепаратами для работы врачей-анестезиологов и неонатологов, а также с профессиональной литературой ведущих медицинских издательств.

* Заявка по мероприятию будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования (НМО).



Подробная информация
и регистрация



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

¹ Долгопрудненская
центральная
городская больница

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

³ Российская
детская клиническая
больница – филиал
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский
университет
медицины

Сочетание внематочной беременности и неразвивающейся маточной беременности в естественном цикле

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3, 4}, Е.А. Волкова¹, В.В. Бдоян¹,
Л.Г. Папян¹, Е.Д. Бурханская¹

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Волкова Е.А., Бдоян В.В. и др. Сочетание внематочной беременности и неразвивающейся маточной беременности в естественном цикле. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 46–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-46-51

Представлен клинический случай гетеротопической беременности с прервавшейся трубной беременностью и неразвивающейся маточной. Обычно подобные случаи происходят в цикле экстракорпорального оплодотворения, но у данной пациентки беременность наступила в естественном цикле. Проанализированы также другие редкие клинические случаи, описанные в российской и зарубежной литературе последних лет: беременность с несколькими плодными яйцами, трубная беременность, выявленная в третьем триместре, локализация плодного яйца в цервикальном канале, роге матки, яичнике, на брюшине малого таза, рубце на матке после операции кесарева сечения и даже на большой поясничной мышце. Описаны случаи успешного вынашивания нормально протекающей маточной беременности после оперативного лечения сочетанной эктопической беременности.

Ключевые слова: клинический случай, внематочная беременность, гетеротопическая беременность, неразвивающаяся беременность

Введение

Женский организм предназначен для вынашивания и рождения здорового ребенка. Однако вследствие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза, оперативных вмешательств, пороков развития и под воздействием различных других факторов естественные процессы наступления беременности нарушаются, и случается патологическая беременность.

Внематочной называется беременность с имплантацией плодного яйца вне эндометрия полости матки, чаще в маточной трубе. Такое расположение плодного яйца представляет угрозу для жизни матери.

По данным статистики, показатель материнской смертности от внематочной беременности в России в 2017 г. составил 8,1%. В 2018 г. показатель снизился до 4,1% [1]. Вероятность наступления эктопической беременности составляет 0,8–2,4%. Редкие формы



внематочной беременности, в частности локализация в рудиментарном роге матки, шейке матки, брюшной полости, области рубца после операции кесарева сечения, гетеротопическая беременность, занимают 5–8,3% в структуре всех внематочных беременностей. Нарушение гестации характеризуется массивным кровотечением, в том числе с неблагоприятным исходом [2].

Сочетание маточной и внематочной беременности (гетеротопическая беременность) – крайне редкий случай (1 на 30 тыс.) [3]. Однако заболеваемость может быть значительно выше при использовании вспомогательных репродуктивных технологий – до 1 на 100 тыс. [3, 4].

При гетеротопической беременности имеются два плодных яйца с разной локализацией. Обычно такая беременность наступает после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или стимуляции овуляции.

Клинический случай

Пациентка К., 37 лет, поступила в приемное отделение Долгопрудненской центральной городской клинической больницы с жалобами на тянущие боли в нижних отделах живота на протяжении 18 часов, кровянистые выделения из половых путей в течение трех дней. Выявленность указанных симптомов усилилась за два часа до поступления в стационар.

Анамнез: беременность подтверждена результатами мочевого теста, ультразвукового исследования. Исходя из даты последней менструации, предполагаемый срок – 7–8 недель. Беременность вторая, самопроизвольная. Первая завершилась самопроизвольным выкидышем на малом сроке.

Состояние пациентки при госпитализации средней степени тяжести, сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Рост – 168 см, вес – 58 кг. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледной окраски, влажные. Молочные железы развиты умеренно, за счет железистой ткани, очаговые уплотнения не пальпируются. Соски чистые, пигментированы. Отеков нет, периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими ясный перкуторный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 22 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 95 в минуту, пульс – 95 в минуту. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Живот болезненный при пальпации в левой подвздошной области. Печень и селезенка при пальпации не увеличены. Стул регулярный, мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом Пастернацкого отрицательный.

Гинекологический осмотр: наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу, клитор не увеличен, гимен бахромчатый, не гиперемирован, эстрогенизирован, выделения кровянистые, умеренные. Формула полового развития: МзРз Мс13.

Осмотр в зеркалах: шейка матки конической формы, не эрозирована.

Диагностика гетеротопической беременности крайне затруднительна: беременность подтверждается реакцией на наличие хорионического гонадотропина человека и визуализацией эмбриона при ультразвуковом исследовании. Тем не менее не исключено наличие еще одного или нескольких эмбрионов, локализованных в другом месте. Возможность редкой формы внематочной беременности часто не учитывается врачами в клинической практике. Такая форма поздно диагностируется и может стать причиной высокой материнской заболеваемости и смертности

Влагалищное исследование: матка в срединном положении, несколько увеличена, плотная, подвижная, безболезненная при исследовании. Придатки с обеих сторон не увеличены, область исследования левых придатков болезненна при пальпации.

Результаты общего анализа крови при госпитализации: эритроциты – $2,48 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $5,36 \times 10^9/л$, гемоглобин – 69 г/л, тромбоциты – $83 \times 10^9/л$.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза: ЭХО-признаки неразвивающейся маточной беременности малого срока (плодное яйцо – 26 мм, эмбрион не визуализируется), левосторонней трубной беременности (?). Параовариально слева визуализируется овальное образование до 27 см с неоднородным содержимым (рис. 1). Объем свободной жидкости в малом тазу – 2000 мл.



Рис. 1. Ультразвуковая картина области левых придатков



Рис. 2. Интраоперационная картина левых придатков матки, геморрагический выпот в малом тазу

На основании осмотра, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, с учетом подозрения на внематочную беременность было принято решение о диагностической лапароскопии.

Интраоперационно: в малом тазу спаечный процесс в области придатков с двух сторон. Матка увеличена до 6–7 недель беременности. Левая маточная труба синюшно-багровая, расширена за счет плодвместилища в истмическом отделе, в месте расширения линейный разрыв, из которого продолжается кровотечение (рис. 2). В малом тазу 1200 мл крови. Проведены адгезиолизис, удаление левой маточной трубы, вакуум-аспирация содержимого полости матки (в аспирате фрагменты плодного яйца – материалы отправлены на гистологическое исследование).

В послеоперационном периоде выполнены переливание четырех доз эритроцитарной взвеси, инфузионная терапия. После лечения отмечалась стабилизация клинико-лабораторных показателей. Пациентка выписана под наблюдение гинеколога районной поликлиники.

Гистологическое заключение: трубная беременность в сочетании с неразвивающейся маточной беременностью.

Обсуждение

Частота эктопической беременности с каждым годом возрастает, что может быть обусловлено увеличением частоты поздних беременностей и применением вспомогательных репродуктивных технологий.

W. Dendas и соавт. изучили 86 случаев эктопической беременности. 69 из них возникли после ЭКО [5].

Около 70% случаев гетеротопических беременностей диагностируют на 5–8-й неделях гестации, еще 20% – на 9–10-й неделях [4].

Диагностика гетеротопической беременности крайне затруднительна: беременность подтверждается реакцией на наличие хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и визуализацией эмбриона при УЗИ. Тем не менее не исключено наличие еще одного или нескольких эмбрионов в другом месте. Наличие одновременно двух беременностей разных локализаций создает сложности для дифференциальной ди-

агностики. Возможность редкой формы внематочной беременности часто не учитывается врачами в клинической практике. Такая форма поздно диагностируется и может стать причиной высокой материнской заболеваемости и смертности [6].

Следует также отметить, что вероятность имплантации плодного яйца в истмическом отделе маточной трубы составляет 24% всех случаев эктопической беременности, что встречается нечасто и может вызывать массивное кровотечение при нарушении гестации вследствие анатомического строения этого отдела трубы [7].

В представленном клиническом случае врач приемного отделения провел дифференциальную диагностику между начавшимся выкидышем при неразвивающейся беременности и гетеротопической беременностью с нарушенной левосторонней трубной беременностью. Обращает на себя внимание выраженность клинических признаков: сильные боли внизу живота слева, слабость, бледность кожных покровов и слизистых оболочек с УЗ-признаками жидкости в малом тазу до 1000 мл, паровариально расположенным образованием. Клиническая ситуация достаточно сложная, поскольку самопроизвольная гетеротопическая беременность – крайне редкое явление, тем более у 37-летней пациентки. В литературе встречаются описания подобных случаев у пациенток более младшего возраста [8–10].

Лечение гетеротопической беременности хирургическое, предпочтителен лапароскопический доступ. В нашем случае проведены лапароскопическая тубэктомия и вакуум-аспирация содержимого полости матки под контролем гистероскопии, поскольку маточная беременность не развивалась.

Особый интерес представляют случаи донашивания прогрессирующей маточной беременности при гетеротопической беременности, описанные в литературе последних лет. Например, пациентка 28 лет поступила в стационар на седьмой неделе беременности [10] с жалобами на боли внизу живота и эпигастральной области в течение одного дня. При обследовании выявлены два плодных яйца с зарегистрированным сердцебиением в полости матки и правой маточной трубе, а также свободная жидкость в малом тазу и анемия легкой степени (результаты общего анализа крови). Выполнена лапароскопическая операция с сохранением обеих маточных труб. Маточная беременность завершилась своевременными самопроизвольными родами здоровым плодом.

Z.Y. Chen и соавт. [11] описали сочетание нормальной маточной беременности и беременности в рубце на матке после операции кесарева сечения, выполненной семь лет назад, у 34-летней женщины. Данная беременность наступила самопроизвольно. На момент осмотра срок составлял восемь недель. Пациентка не предъявляла жалоб. Учитывая настойчивое желание пациентки сохранить беременность, гинеколог поликлиники направил ее на дообследование для определения дальнейшей тактики ведения.



УЗИ органов малого таза: два плодных яйца – одно в дне матки, другое в области рубца после операции кесарева сечения. В матке скопление жидкости. Толщина миометрия в области рубца – 20 мм с обильным кровоснабжением между плодным яйцом и мочевым пузырем. Пациентка проконсультирована по поводу потенциальных осложнений оперативного лечения и сохранения беременности, в том числе риска массивного кровотечения, аборта вплоть до гистерэктомии. Принято решение о вмешательстве в объеме селективной аспирации эктопически расположенного эмбриона специальной иглой доступом через передний свод влагалища под УЗ-контролем с последующей вакуум-аспирацией и кюретажем гестационной ткани в нижнем сегменте матки. Кровопотеря в ходе операции минимальна. Диагноз подтвержден гистологически. В послеоперационном периоде профилактически проведены антибиотикотерапия и терапия, направленная на сохранение беременности, в течение двух дней. С 10 до 20 недель пациентка наблюдалась по поводу гематомы в области оперативного вмешательства. В течение восьми недель после операции у пациентки сохранялись кровянистые выделения из половых путей при нормальных параметрах роста и развития плода и плаценты в полости матки. На сроке 34–35 недель пациентке выполнена операция кесарева сечения в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек. Родился здоровый ребенок. Послеоперационный период протекал без осложнений.

По данным румынских авторов, у госпитализированной пациентки диагностирована внематочная беременность, удалена маточная труба, в послеоперационном периоде взят контрольный анализ на уровень бета-ХГЧ – показатель не снижался [12]. В ходе дообследования в полости матки – УЗ-признаки жизнеспособной маточной беременности, завершившейся родами.

Беременная, 25 лет, поступила в отделение экстренной гинекологии с жалобами на боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей в течение двух дней [13]. Беременность (на момент госпитализации срок – 5–6 недель) наступила самостоятельно. В ходе обследования выявлены плодное яйцо в полости матки, образование в области левых придатков, внутри которого гиперэхогенный участок с сосудистой активностью, небольшое количество жидкости в малом тазу. Пациентке назначены сохраняющая терапия, наблюдение в динамике. На следующее утро боль усилилась. Было принято решение о диагностической операции. Интраоперационно: левая маточная труба резко расширена за счет плодместилища – маточная труба удалена. На 34–35-й неделе пациентка родоразрешена хирургическим путем из-за разгибательного положения головки плода в родах. Родился живой ребенок – 10 баллов по шкале Апгар.

24-летняя пациентка госпитализирована по поводу тянущих болей внизу живота, больше справа, кровянистых выделений из половых путей [14]. В день

госпитализации ей выполнено УЗИ органов малого таза: диагностирована гетеротопическая беременность – 9–10 недель. Диагноз подтвержден в больнице после дообследования. Проведено хирургическое лечение, маточная труба с плодместилищем удалена. Маточная беременность сохранена, протекала без осложнений.

Пациентка поступила в больницу в состоянии геморрагического шока [15]. Диагностирована гетеротопическая беременность с нарушенной маточной беременностью, гемоперитонеум. Принято решение об экстренной лапаротомии. Разорванная маточная труба удалена, дренировано 700 мл геморрагической жидкости. На сроке 37–38 недель состоялись самопроизвольные роды.

Как видим, в представленных случаях после операции маточная беременность успешно завершилась родами.

В литературе описываются и другие редкие случаи гетеротопической беременности, например беременность с локализацией плодного яйца в яичнике [16]. Корейские врачи описали случай, когда в приемное отделение больницы поступила 32-летняя пациентка с жалобами на резкие боли в животе. Беременность (срок – 5–6 недель) в результате ЭКО. УЗИ органов малого таза помимо маточной беременности показало анэхогенное образование правых придатков, окруженное гематомой, скопление жидкости в малом тазу. Исходя из этого, было заподозрено сочетание маточной и трубной или яичниковой беременности. В ходе лапароскопии диагностирована яичниковая беременность – выполнена резекция соответствующего яичника. Маточная беременность протекала без осложнений, родоразрешение состоялось на сроке доношенной беременности с помощью операции кесарева сечения.

У 35-летней женщины из Тайваня после подсадки двух эмбрионов по программе ЭКО выявлена гетеротопическая беременность 12–13 недель с локализацией плодного яйца в роге матки (в анамнезе удаление одной маточной трубы, на другой проведена операция разделения спаек) [17]. В ходе обследования после госпитализации выявлено внутрибрюшное кровотечение неясной этиологии. Проведена диагностическая лапароскопия: эктопическая беременность в роге матки на стороне с сохраненной маточной трубой. Выполнена клиновидная резекция рога матки в пределах плодместилища, на рану наложены швы. На сроке 39 недель пациентка родоразрешена с помощью операции кесарева сечения.

Описаны также случаи беременности с шейной локализацией плодного яйца при гетеротопической беременности [18, 19]. Y. Fan и соавт. [18] описали двух пациенток, наблюдавшихся после процедуры ЭКО. При исследовании бета-ХГЧ крови у обеих пациенток показатели превышали норму при одноплодной беременности на их сроке, но были ниже, чем при двойне. На сроке 5 и 6 недель пациентки госпитализированы в гинекологическое отделение с кровотечением на фоне начавшегося выкидыша при беремен-

ности с локализацией в шейке матки и развивающейся беременностью внутри матки. В обоих случаях было решено выполнить аспирацию плодного яйца из шейки матки под контролем УЗИ. У первой пациентки беременность завершилась родами с помощью операции кесарева сечения на сроке 39 недель, без осложнений. У второй пациентки роды состоялись на сроке 27 недель после преждевременного разрыва плодных оболочек. Еще одна пациентка в возрасте 34 лет [19] доставлена в больницу с кровотечением после задержки менструации. Диагностирована маточная беременность. Пациентка приняла решение сделать медицинский аборт. В ходе операции развилось сильное маточное кровотечение. Незамедлительно выполнена эмболизация маточных артерий.

У женщины, 31 год, на четвертой неделе после переноса эмбрионов в полость матки диагностирована гетеротопическая беременность – плодное яйцо в матке и шейке матки [20]. Выполнены гистероскопия, удаление эктопически расположенного плодного яйца. На 22-й неделе проведен цервикальный серкляж по поводу цервикальной недостаточности. На сроке 38 недель родился здоровый ребенок.

Рубец после кесарева сечения относится к редкой локализации беременности [11, 21]. Описан случай, когда в ходе рутинного УЗИ на сроке 7–8 недель беременности выявлены два плодных яйца с живыми эмбрионами – в дне матки и области рубца в нижнем маточном сегменте с толщиной миометрия около 16 мм. При обсуждении тактики ведения пациентки было решено провести аспирацию амниотической жидкости в плодном яйце с патологическим расположением под контролем УЗИ. Внутрь плодного яйца ввели раствор хлорида калия с целью остановки роста и развития эмбриона. На 38-й неделе гестации пациентка была родоразрешена без осложнений [21]. У японской пациентки диагностировали нормально протекавшую маточную беременность на сроке 5–6 недель [22]. Однако двумя днями позднее она поступила в больницу с выраженной болью в животе и массивным внутрибрюшным кровотечением по данным дообследования. Проведена лапаротомия с целью поиска и устранения источника кровотечения, эктопически расположенное плодное яйцо на брюшине маточно-пузырного углубления удалено. Одна из уникальных локализаций плодного яйца

описана китайскими врачами [23]. 33-летняя женщина обратилась в больницу с болями в левой части спины после выскабливания полости матки по поводу неразвивающейся беременности. Данная беременность наступила после ЭКО, подсадки двух эмбрионов. В анамнезе у пациентки двусторонняя тубэктомия. Уровень ХГЧ оставался повышенным после выскабливания полости матки. Диагноз абдоминальной беременности с имплантацией гестационного мешка в левую большую поясничную мышцу на уровне левой лопатки был поставлен на основании данных УЗИ и компьютерной томографии. Выполнена лапаротомия, плодное яйцо выдучено, введен метотрексат в большую поясничную мышцу.

При обзоре литературы выявлены также случаи гетеротопической беременности с несколькими плодными яйцами [24]. Исследователи описали четырехплодную беременность, при которой удалена маточная труба с плодным яйцом и сохранены три живых плода в полости матки. В. Сипроса и соавт. описали случай удаления маточной трубы с эктопической беременностью. Диагностированы три живых плода в матке, но решено сохранить только два во избежание осложнений [12].

A. Kajdu и соавт. наблюдали гетеротопическую беременность, диагностированную в третьем триместре (на 26-й неделе) [25]. Беременность завершилась родами на доношенном сроке.

Заключение

Проблема гетеротопической беременности приобретает все большую актуальность. Дело в том, что сегодня социально активные женщины откладывают рождение первого ребенка на более зрелый возраст. Диагностика таких случаев крайне затруднительна. На фоне ухудшающегося репродуктивного прогноза женщины все чаще прибегают к вспомогательным репродуктивным технологиям, ЭКО, стимуляции овуляции. Как следствие – возрастает риск развития гетеротопической беременности.

В каждой конкретной клинической ситуации важно при проведении дифференциальной диагностики учитывать вероятность развития редких форм нематочной беременности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2018 году. Справочник Минздрава России. М., 2019.
2. Cheng X., Tian X., Yan Z., et al. Comparison of the fertility outcome of salpingotomy and salpingectomy in women with tubal pregnancy: a systematic review and metaanalysis. PLoS One. 2016; 11 (3): 0152343.
3. Hewlett K., Howell C.M. Heterotopic pregnancy: simultaneous viable and non-viable pregnancies. J. Am. Acad. Physician Assistants. 2020; 33 (3): 35–38.
4. Elhadidi A., Alhariri A., Hosny Garib M., et al. Ruptured heterotopic pregnancy: a rare encounter in acute surgical care settings. Cureus. 2020; 12 (11): e11782.
5. Dendas W., Schobbens J.C., Mestdagh G., et al. Management and outcome of heterotonic interstitial pregnancy: case report and review of literature. Ultrasound. 2017; 25 (3): 134–142.



6. Parker V.L., Srinivas M. Non-tubal ectopic pregnancy. Arch. Gynecol. Obstet. 2016; 294 (1): 19–27.
7. Islam A., Fawad A., Shah A.A., et al. Analysis of two years cases of ectopic pregnancy. J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2017; 29 (1): 65–67.
8. Aziz M., Arronte J. A case of spontaneous heterotopic pregnancy in natural conception complicated with hemoperitoneum. Heliyon. 2020; 6 (2): e03373.
9. Momtahan M., Kasraeean M., Faraji A., et al. Term spontaneous heterotopic pregnancy (abdominal and intrauterine): a case report. Bull. Emerg. Trauma. 2021; 9 (4): 201–203.
10. Černiauskaitė M., Vaigauskaitė B., Ramašauskaitė D., Šilkūnas M. Spontaneous heterotopic pregnancy: case report and literature review. Medicina (Kaunas). 2020; 56 (8): 365.
11. Chen Z.Y., Zhou Y., Qian Y., et al. Management of heterotopic cesarean scar pregnancy with preservation of intrauterine pregnancy: a case report. World J. Clin. Cases. 2021; 9 (22): 6428–6434.
12. Cimpoca B., Moldoveanu A., Gică N., et al. Heterotopic quadruplet pregnancy. Literature review and case report. Medicina (Kaunas). 2021; 57 (5): 483.
13. Cucinella G., Gullo G., Etrusco A., et al. Early diagnosis and surgical management of heterotopic pregnancy allows us to save the intrauterine pregnancy. Prz. Menopauzalny. 2021; 20 (4): 222–225.
14. Тлемисова М.М., Тлемисов А.С. Гетеротопическая беременность. Описание клинического случая. Наука и здравоохранение. 2020; 6.
15. Ouafidi B., Kiram H., Benaguida H., et al. Diagnosis and management of a spontaneous heterotopic pregnancy: rare case report. Int. J. Surg. Case Rep. 2021; 84: 106184.
16. Hong Y.H., Kim H., Kim S.K., Jee B.C. A case of heterotopic ovarian pregnancy after in vitro fertilization: early diagnosis and single-port access conservative laparoscopic treatment. Gynecol. Minim. Invasive Ther. 2021; 10 (1): 57–60.
17. Li Y.L., Chuang F.C., Lan K.C. Laparoscopic management of second trimester ruptured cornual heterotopic pregnancy with subsequent live birth delivery: a case report and literature review. Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2023; 62 (2): 363–368.
18. Fan Y., Du A., Zhang Y., et al. Heterotopic cervical pregnancy: case report and literature review. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2022; 48 (5): 1271–1278.
19. Mu Q., Liu Y., Wang S., et al. Cervical heterotopic pregnancy: a case report. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2021; 46 (2): 212–216.
20. Sheng S., Zhang H., Pan Z., et al. Treatment of heterotopic cervical pregnancy by ultrasound-guided hysteroscopy: a case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2022; 101 (48): e32177.
21. Authreya A.J., Agrawal P., Makam A. Ultrasound-guided procedures in the management of heterotopic caesarean scar pregnancy – a review of case reports and case series. Australas J. Ultrasound. Med. 2021; 24 (2): 70–77.
22. Ozawa N., Shibata M., Mitsui M., et al. Spontaneously conceived heterotopic pregnancy with abdominal pregnancy implanted on the vesicouterine pouch: a case report and literature review. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2021; 47 (10): 3720–3726.
23. Wang X., Ma D., Zhang Y., et al. Rare heterotopic pregnancy after frozen embryo transfer: a case report and literature review. BMC Pregnancy Childbirth. 2020; 20 (1): 542.
24. Waheed H., Masroor I., Afzal S., et al. Quadruplet heterotopic pregnancy; ectopic managed successfully with laparotomy with subsequent viable intrauterine pregnancy: a case report. Radiol. Case Rep. 2022; 17 (5): 1528–1531.
25. Kajdy A., Muzyka-Placzyńska K., Filipecka-Tyczka D., et al. A unique case of diagnosis of a heterotopic pregnancy at 26 weeks – case report and literature review. BMC Pregnancy Childbirth. 2021; 21 (1): 61.

Combination of Ectopic Pregnancy and Non-Developing Uterine Pregnancy on Natural Cycle

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3,4}, Ye.A. Volkova¹, V.V. Bdoyan¹, L.G. Papyan¹, Ye.D. Burkhanskaya¹

¹ Dolgoprudny Central City Hospital

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Russian University of Medicine

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Presented a clinical case of heterotopic pregnancy with interrupted tubal pregnancy and undeveloped uterine pregnancy. Usually, such cases occur in the cycle of in vitro fertilization, but in this patient, pregnancy occurred in a natural cycle. Analyzed other rare clinical cases described in the Russian and foreign literature of recent years: pregnancy with several fetal eggs, tubal pregnancy detected in the third trimester, localization of the fetal egg in the cervical canal, uterine horn, ovary, pelvic peritoneum, uterine scar after cesarean section and even on the large lumbar muscle. Cases of successful gestation of a normally occurring uterine pregnancy after surgical treatment of combined ectopic pregnancy are described.

Keywords: clinical case, ectopic pregnancy, heterotopic pregnancy, non-developing pregnancy

¹ Городская
клиническая больница
им. В.В. Вересаева,
Москва

² Российский
университет
медицины

³ Городская
клиническая
больница № 15
им. О.М. Филатова,
Москва

Клинический случай замены кардиостимулятора в третьем триместре беременности

Н.Т. Месхи¹, Е.С. Ляшко, д.м.н., проф.², О.В. Коньшева, к.м.н.³,
С.Г. Цахилова, д.м.н., проф.², Н.Н. Лукина, к.м.н.³

Адрес для переписки: Елена Сергеевна Ляшко, elena-lyashko@yandex.ru

Для цитирования: Месхи Н.Т., Ляшко Е.С., Коньшева О.В. и др. Клинический случай замены кардиостимулятора в третьем триместре беременности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 52–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-52-55

Статья посвящена актуальной проблеме – ведению беременности у женщин с атриовентрикулярными блокадами. Представлен клинический случай реимплантации электрокардиостимулятора у 29-летней женщины на 39-й неделе беременности. Замена электрокардиостимулятора потребовалась в связи с истощением элемента питания постоянного электрокардиостимулятора, имплантированного в 2009 г. Родоразрешение у пациентки произошло на 40-й неделе беременности через естественные родовые пути.

Ключевые слова: кардиостимулятор, беременность, атриовентрикулярная блокада, клинический случай

Введение

Нарушения ритма сердца во время беременности могут негативно влиять на ее течение и представлять угрозу для состояния плода и новорожденного, с одной стороны, а также приводить к декомпенсации сердечной деятельности и фатальным осложнениям у женщины – с другой [1]. Брадикардия вследствие полной атриовентрикулярной блокады у беременных – редкое, но серьезное заболевание [2]. Данная патология встречается с частотой 1 на 20 тыс. живорождений [3], может быть врожденной или приобретенной.

В большинстве случаев атриовентрикулярные блокады являются врожденными. При этом около 30% случаев остаются недиагностированными до совершеннолетия и, следовательно, могут впервые проявиться во время беременности. Приобретенные атриовентрикулярные блокады,

как правило, следствие перенесенного миокардита, инфекционного эндокардита, оперативных вмешательств на сердце [4]. Нередко единственным методом коррекции данной патологии является имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) [5].

Ведение беременных с установленным кардиостимулятором сопряжено с определенными трудностями, обусловленными отсутствием единого консенсуса и нормативной базы.

Клинический случай

Пациентка М., 29 лет, поступила в Городскую клиническую больницу (ГКБ) № 15 им. О.М. Филатова 19 марта 2019 г. на сроке 38 недель беременности по направлению врача женской консультации для решения вопроса о реимплантации ЭКС в связи с истощением элемента питания постоянного



ЭКС, имплантированного в 2009 г. При поступлении состояние удовлетворительное; жалобы на слабость, головокружение.

Анамнез: наследственность, аллергологический и эпидемиологический анамнезы не отягощены.

В 2009 г. в возрасте 19 лет перенесла острую ревматическую лихорадку с олигоартритом, миокардитом с нарушением проводимости сердца: атриовентрикулярной блокадой 2-й степени (Мобитц 2), переходящей атриовентрикулярной блокадой 3-й степени. 27 апреля 2009 г. в ГКБ № 4 г. Москвы пациентке был установлен постоянный ЭКС Zepher XL DR. Впоследствии состояние пациентки оставалось стабильным.

Менструальная функция без особенностей. Последняя менструация – 25 июня 2018 г. Данная беременность первая, наступила самостоятельно. При планировании беременности проведено программирование ЭКС.

Течение беременности: первый триместр – на сроке семь недель пациентка была госпитализирована в ГКБ № 15 им. О.М. Филатова для проверки работы ЭКС, рекомендована плановая проверка через 12 месяцев; второй триместр без особенностей; третий триместр – в 38 недель при внеплановой проверке ЭКС выявлено истощение батареи (12 марта 2019 г. проводилась повторная проверка ЭКС в условиях ГКБ № 4 по поводу жалоб на слабость и головокружение, выявлено истощение элемента питания, рекомендована реимплантация), в связи с чем пациентка направлена на госпитализацию для замены батареи и определения дальнейшей тактики ведения беременности.

При поступлении состояние удовлетворительное. Жалоб нет. Головной боли нет. Зрение ясное. Артериальное давление – 110/70 и 110/70 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс – 82 уд/мин. Матка овоидной формы, увеличена соответственно 38 неделям беременности, невозбудима. Шевеление плода ощущает хорошо. Сердцебиение плода – 140–144 уд/мин. Отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Данные обследования: группа крови – 0 (I), резус-фактор положительный.

RW, ВИЧ, HCV, HBS – отрицательные.

Клинический и биохимический анализы крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи в норме.

В бактериологическом анализе из шейки матки этиологически значимого роста нет.

Ультразвуковая фетометрия: размеры плода соответствуют 38–39 неделям беременности. Плацента по задней и левой боковой стенкам, 3-й степени зрелости. Количество околоплодных вод – норма, индекс амниотической жидкости – 10 см. Предполагаемая масса плода – 3560 ± 200 г. Допплерометрия: снижение кровотока в правой или левой маточной артерии 1-й степени.

Кардиотокография плода: нормальное состояние. Электрокардиография: синусовая брадикардия.

Блокада правой ножки пучка Гиса. Левограмма. Перегрузка правого желудочка.

Заключение междисциплинарного консилиума в составе заместителя главного врача О.А. Шапсиговой, заместителя главного врача О.В. Коньшевой, заведующей отделением хирургического лечения сложных нарушений ритмов сердца и электрокардиостимуляции Е.А. Горбатовой, заведующей отделением патологии беременности Н.Н. Лукиной, кардиолога О.Б. Лапочкиной: с учетом истощения батареи ЭКС показана его замена. Операция согласована на 20 марта 2019 г. 20 марта 2019 г. проведена операция: реимплантация электрокардиостимулятора Zephyr XL DR (St.Jude M.) SN 2071803 на двухкамерный частотно-адаптированный электрокардиостимулятор Essentio DR L101(Boston S.) SN 778298. После операции пациентка переведена в анестезиолого-реанимационное отделение.

При осмотре 21 марта 2019 г. жалоб нет. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Контактна. Ориентирована правильно. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет, частота дыхания – 17 в минуту, SpO₂ – 97% без кислородной поддержки. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 77 в минуту, артериальное давление – 116/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет беременной матки. Печень не пальпируется. Физиологические отправления в норме. По данным электрокардиографии, синусовый ритм с частотой 77 ударов в минуту, блокада правой ножки пучка Гиса, PR – 144 мс. В крови снижение гемоглобина до 112 г/л, тромбоцитопения – 135 × 10⁹/л, гиперхолестеринемия – 7,32 ммоль/л. Осмотр кардиологом после операции: отрицательной динамики нет. Рекомендации: родоразрешение через естественные родовые пути не противопоказано; при проведении кесарева сечения использовать биполярную коагуляцию; в послеродовом периоде показана профилактика инфекционного эндокардита, тромбоэмболических осложнений; эхокардиографический контроль через два месяца после родов; наблюдение кардиологом по месту жительства.

Консультация аритмолога 25 марта 2019 г.: параметры работы электрокардиостимулятора и электродов в пределах нормы. Послеоперационная рана без признаков нагноения и инфильтрации. Послеоперационный период протекал благоприятно. За время наблюдения состояние пациентки стабильное без гемодинамических нарушений, КМ-ритм электрокардиостимулятора чередуется с синусовым ритмом.

По заключению специалистов, в дальнейшем стационарном лечении пациентка не нуждается. Выписывается домой с прогрессирующей беременностью, в удовлетворительном состоянии.

Ведение беременных с атриовентрикулярными блокадами, требующими имплантации или реимплантации кардиостимулятора, — чрезвычайно сложная задача.

Представленный клинический случай демонстрирует возможность вынашивания и родоразрешения через естественные родовые пути у женщин с установленным электрокардиостимулятором при условии мониторинга и своевременной коррекции, в том числе замены электрокардиостимулятора во время беременности. Для минимизации риска необходимы тщательная прегравидарная подготовка и мультидисциплинарный подход

25 марта 2019 г. пациентка выписана домой с диагнозом: беременность 39 недель 1 день. Головное предлежание. Постмиокардитический кардиосклероз. Атриовентрикулярная блокада 2-й степени (Мобитц 2). Преходящая атриовентрикулярная блокада 3-й степени. Первичная имплантация постоянного ЭКС в 2009 г. Реимплантация ЭКС 20 марта 2019 г. 31 марта 2019 г. пациентка поступила в стационар с целью родоразрешения. Диагноз при поступлении: беременность 40 недель. Головное предлежание. Постмиокардитический кардиосклероз. Атриовентрикулярная блокада 3-й степени. Имплантация постоянного ЭКС Zepher XL DR в 2009 г. Реимплантация на двухкамерный частотно-адаптивный ЭКС 101 (Boston S) 20 марта 2019 г. Нарушение кровообращения – 0. С учетом рекомендаций междисциплинарного консилиума составлен план ведения родов, предполагавший родоразрешение через естественные родовые пути с применением эпидуральной анальгезии, обязательным кардиомониторным контролем за состоянием плода и профилактикой кровотечения в третьем и раннем послеродовом периодах.

3 апреля 2019 г. самостоятельно развилась регулярная родовая деятельность, которая протекала правильно. В родах проведена эпидуральная анальгезия, в конце второго периода родов – эпизиотомия. Родилась живая доношенная девочка: масса – 3000 г, рост – 50 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Длительность родов: первый период – 5 часов 40 минут, второй – 30 минут, третий – 10 минут. Кровопотеря – 250 мл.

После родов осмотрена кардиологом, рекомендовано грудное вскармливание.

Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии на шестые сутки после родов под

наблюдение врача женской консультации. Ребенок выписан с матерью в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра по месту жительства.

При гистологическом исследовании последа выявлена картина фетоплацентарной недостаточности 1-й степени.

Обсуждение

Во время беременности организм женщины претерпевает существенные физиологические изменения, обусловленные прежде всего адаптацией к метаболическим потребностям растущего плода [6]. При этом прогрессирование беременности на фоне нарушений проводимости может приводить к декомпенсации сердечной деятельности [7]. Имплантация ЭКС является эффективным методом лечения пациентов с атриовентрикулярными блокадами. В настоящее время установка кардиостимулятора рекомендована пациентам при наличии у них клинических проявлений заболевания и симптомов сердечной недостаточности [2]. Однако недиагностированные и бессимптомные атриовентрикулярные блокады у молодых женщин способны манифестировать в период беременности или родов, что может потребовать установки кардиостимулятора по неотложным показаниям. Кроме того, оперативное вмешательство может потребоваться при необходимости замены ранее установленного кардиостимулятора. Данная проблема чрезвычайно актуальна, поскольку состояние беременности существенно увеличивает риск периперационных осложнений и анестезии. У таких пациентов высок риск трудной интубации, не исключено развитие синдрома аортокавальной компрессии, повышена вероятность регургитации и аспирации, возрастает чувствительность к анестетикам [8]. Кроме того, имплантация ЭКС требует применения тератогенной рентгеноскопии.

К сожалению, информации о ведении беременности и родов у женщин с атриовентрикулярными блокадами крайне мало. Как правило, она представлена отдельными клиническими случаями [9]. Так, в публикации М.Ж. Ризаевой и Ш.Т. Уракова представлен клинический случай успешной замены кардиостимулятора женщине на 13-й неделе беременности, но отсутствует информация об исходе [10]. Р. Wang и соавт. описали клинический случай успешной установки кардиостимулятора 41-летней женщине на 15-й неделе многоплодной беременности. Спустя четыре месяца после установки кардиостимулятора пациентка родоразрешилась путем операции кесарева сечения. Родились живые мальчик и девочка [11]. Перуанскими учеными представлен случай имплантации двухкамерного ЭКС 36-летней женщине на 16-й неделе многоплодной беременности, в анамнезе у которой на протяжении года отмечались повторяющиеся



обмороки, в течение двух лет – головокружения и переутомление. После имплантации ЭКС пациентка сообщила о полном исчезновении обмороков и прекращении головокружения. Роды протекали нормально, без осложнений [12].

Заключение

Проблема ведения беременности у пациентов с атриовентрикулярными блокадами, требующими имплантации или реимплантации кардиостимулятора, чрезвычайно актуальна.

Представленный клинический случай демонстрирует возможность вынашивания и родоразрешения через естественные родовые пути у женщин с установленным ЭКС при условии мониторинга и своевременной коррекции, в том числе замены ЭКС во время беременности. Для минимизации риска необходимы тщательная прегравидарная подготовка и мультидисциплинарный подход. При этом бригада специалистов должна быть готова к любым возможным неблагоприятным явлениям. ❀

Литература

1. Ахобеков А.А., Григорьян А.М., Какиашвили Р.З. и др. Ведение беременных с нарушениями ритма и проводимости. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17 (1): 62–67.
2. Irianti S., Tjandraprawira K.D., Sumawan H., Karwiy G. Total atrioventricular block in pregnancy – case report. Ann. Med. Surg. (Lond.). 2022; 75: 103441.
3. Nakashima A., Miyoshi T., Aoki-Kamiya C., et al. Predicting postpartum cardiac events in pregnant women with complete atrioventricular block. J. Cardiol. 2019; 74 (4): 347–352.
4. Swain S., Routray S., Behera S., Mohanty S. Pregnancy with complete heart block. BMJ Case Rep. 2022; 15 (1): 244598.
5. Shah M., Hashemi A., Afriyie F., et al. The utility of leadless atrioventricular synchronous pacemaker implantation as a novel alternative to a traditional pacemaker during pregnancy. J. Innov. Card. Rhythm. Manag. 2023; 14 (8): 5558–5562.
6. Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В. Волемиические и гемодинамические изменения у беременных, рожениц и родильниц. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018; 5 (1): 4–8.
7. Aratake S., Yasuda A., Sawamura S. Cesarean section under spinal anesthesia in acquired complete atrioventricular block without a pacemaker: a case report. Clin. Case Rep. 2019; 7 (9): 1663–1666.
8. Белов А.В., Пырегов А.В., Хапчаев И.Ю. Неакушерские операции в акушерстве. Анестезия, принципы ведения, риски. Тольяттинский медицинский консилиум. 2017; 5–6: 59–62.
9. Wang K., Xin J., Huang G., et al. Pregnancy maternal fetal outcomes among pregnancies complicated with atrioventricular block. BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22 (1): 307.
10. Ризаева М.Ж., Ураков Ш.Т. Клинический случай замены кардиостимулятора у беременной с атриовентрикулярной блокадой. Новый день в медицине. 2019; 4 (28): 437–438.
11. Wang P., Wei G.S., Wang J.H., et al. EnSite NavX mapping system guided implantation of a dual-chamber permanent pacemaker in a 41-year-old pregnant woman with a 4-year follow-up. BMC Cardiovasc. Disord. 2022; 22 (1): 325.
12. Preza P.M., Guerra M., Cárdenas L.R., Armas V.C. Dual chamber pacemaker implantation in woman with twin pregnancy and Chagas cardiomyopathy guided by 2D transthoracic echocardiography. Indian Pacing Electrophysiol. J. 2022; 22 (1): 44–46.

A Clinical Case of Pacemaker Replacement in the Third Trimester of Pregnancy

N.T. Meskhi¹, Ye.S. Lyashko, PhD, Prof.², O.V. Konyshova, PhD³, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof.², N.N. Lukina, PhD³

¹ V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow

² Russian University of Medicine

³ O.M. Filatov City Clinical Hospital № 15, Moscow

Contact person: Elena S. Lyashko, elena-lyashko@yandex.ru

The article is devoted to an urgent problem – the management of pregnancy in women with atrioventricular blockade. A clinical case of pacemaker reimplantation in a 29-year-old woman at 39 weeks of pregnancy is presented. Replacement of the pacemaker was required due to the depletion of the battery of the permanent pacemaker implanted in 2009. The patient was delivered vaginally at 40 weeks' gestation.

Keywords: pacemaker, pregnancy, atrioventricular block, case report.

¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова

² Российский
университет
медицины

³ Российская детская
клиническая
больница – филиал
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

⁵ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Вспомогательные репродуктивные технологии у онкогинекологических пациенток

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1, 2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{2, 3, 4},
Л.Г. Пивазян¹, С.Г. Исаева⁵, А.А. Лаевская⁵, В.Ю. Серегина⁵, К.С. Курбатова²

Адрес для переписки: Лаура Горовна Пивазян, laurapivazyan98@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Вспомогательные репродуктивные технологии у онкогинекологических пациенток. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 56–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-56-65

Эффективность онкологического лечения в аспекте общей выживаемости повышается. В то же время актуальность приобретает проблема утраты фертильности, с которой могут столкнуться 40–80% женщин, получивших лечение по поводу онкологического заболевания. Помимо основного лечения ключевое значение имеет поддержание качества жизни пациенток, в частности сохранение репродуктивной функции.

В силу гонадотоксичности основного лечения, которое нередко должно начинаться в короткий срок с момента постановки основного диагноза, а также особенностей течения типа опухоли реализация репродуктологического этапа лечения пациенток с онкологическим заболеванием имеет ряд особенностей.

В статье рассмотрены различные подходы к стимуляции яичников для последующего забора ооцитов – актуальные протоколы стимуляции с описанием каждого, а также перспективное направление IVМ с последующей криоконсервацией ооцитов/эмбрионов. Освещены вопросы сохранения фертильности больных раком эндометрия и способов защиты яичников агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и их транспозиции во время гонадотоксического лечения.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, стимуляция яичников, онкофертильность, рак эндометрия

Введение

Онкологические заболевания остаются нерешенной проблемой мирового здравоохранения. Особую озабоченность вызывает рост онкологической заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста. Авторы американского глобального статистического исследования (2023), основанного на актуальных

популяционных данных о заболеваемости и смертности от рака, отметили, что рак шейки матки является одним из наиболее предотвратимых видов рака, но неизменно остается второй по значимости причиной смерти среди женщин в возрасте 20–39 лет [1]. В европейском исследовании (2022) оценили количество предотвращенных смертей от рака в странах



Европы за период 1989–2022 гг. Исследователи установили, что смертность от рака яичников за последнее десятилетие снизилась во всех рассматриваемых странах. Прогнозируемые в Европейском Союзе показатели составили 4,3/100 000 (-13%) для всех возрастов и 1,2/100 000 (-26%) – для возраста 20–49 лет [2].

В 2021 г. в Российской Федерации было зафиксировано 315 тыс. случаев злокачественных новообразований у женщин. Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (40,1%) [3].

Несмотря на значительное улучшение онкологического лечения в последние годы в аспекте общей выживаемости, актуальной остается проблема утраты фертильности. С ней, согласно данным статистики, могут столкнуться 40–80% женщин, получавших лечение по поводу рака [4].

Итак, помимо лечения основного заболевания огромное значение приобретает поддержание качества жизни пациенток, предполагающего сохранение репродуктивной функции, если это возможно. Перспектива сохранения фертильности у пациенток репродуктивного возраста оказывает на них благоприятное психологическое воздействие. Как следствие – повышение комплаентности, позитивный взгляд в будущее. В связи с этим крайне важно консультирование пациенток о возможности сохранения репродуктивной функции до и во время прохождения основного лечения.

Материал и методы

Поиск литературы осуществлялся независимо двумя авторами в базах данных PubMed, Google Scholar, Cochrane Library по ключевым словам early endometrial cancer, oncofertility, fertility sparing treatment, hysteroscopic resection, ovarian stimulation, oocyte cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, *in vitro* maturation, Lynch syndrome, BRCA carriers. Фильтры поиска не применялись. Кроме того, были проанализированы клинические рекомендации рабочих групп ESMO, ESGO, ESHRE. Подходящие по названию и резюме публикации оценивали исходя из полного текста. Для поиска исследований дополнительно были проанализированы списки литературы соответствующих публикаций.

Методики вспомогательных репродуктивных технологий, которые могут применяться у пациенток с опухолями репродуктивной системы

Особенности ведения и отбора онкологических пациенток для репродуктологического лечения

Основные аспекты репродуктологического лечения у пациенток с онкологическими заболеваниями представлены в гайдлайне ESHRE (2020). Подходы, направленные на сохранение репродуктивной функции, варьируются в зависимости от конкретного онкологического заболевания и ряда факторов, необходимых для отбора пациенток соответствующего профиля.

Определить, какие женщины с онкологическим заболеванием являются потенциальными кандидатами для лечения, позволяющего сохранить фертильность, оценить потенциал фертильности и помочь женщинам в зачатии после лечения можно посредством междисциплинарного сотрудничества между гинекологами-онкологами и специалистами по фертильности. Раннее привлечение специалистов-репродуктологов к планированию лечения – обязательное условие оптимизации возможностей консультирования и достижения лучших результатов.

Безусловно, необходимо учитывать состояние здоровья пациентки (хирургический и анестезиологический риск, возраст, овариальный резерв), характер и гонадотоксичность прогнозируемого лечения (высокая/средняя/низкая/неопределенная), риск наступления бесплодия, риск, связанный с беременностью, временной интервал, доступность финансовых затрат на лечение. Это подчеркивает важность персонализированного подхода к ведению пациенток с онкологическим заболеванием, желающих сохранить фертильность.

Среди методик, применяемых в рамках репродуктологического лечения онкологических больных, можно рассматривать стимуляцию яичников с последующей криоконсервацией ооцитов/эмбрионов, IVM с последующей криоконсервацией ооцитов/эмбрионов, OTO-IVM (ovarian tissue oocyte *in vitro* maturation) с последующей криоконсервацией ооцитов/эмбрионов, криоконсервацию ткани яичника, а также транспозицию яичников.

Вопросы стимуляции у онкологических пациенток

Ввиду гонадотоксичности основного лечения, которое зачастую начинается в кратчайший срок с момента постановки основного диагноза, а также особенностей течения типа опухоли реализация репродуктологического этапа лечения пациенток с онкологическим заболеванием имеет ряд особенностей.

На данный момент доступны различные подходы к стимуляции яичников для последующего забора ооцитов: стандартная, которая проводится в начале фолликулярной фазы (1–6-й день), стимуляция в поздней фолликулярной фазе (7–10-й день), стимуляция в лютеиновой фазе, а также двойная стимуляция.

Для стимуляции яичников у женщин, нуждающихся в сохранении фертильности по медицинским показаниям, рекомендуется протокол антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в силу его высокой эффективности, непродолжительного времени реализации, большей безопасности.

В исследовании J. Zhu и соавт. (2022) у пациенток, проходивших стимуляцию в протоколах с антагонистами, отмечалась более низкая частота развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), чем у пациенток из группы стимуляции агониста-

ми ГнРГ (частота возникновения умеренно-тяжелого СГЯ – 2,9 против 6,0%; $p = 0,002$). Кроме того, зафиксирована сравнимая по эффективности результативность репродуктологического лечения при меньших временных затратах [5].

В систематическом обзоре и метаанализе С.В. Lambalk и соавт. (2017) сравнивали применение протоколов с антагонистами и агонистами у пациенток с различными заболеваниями. Показано, что лечение антагонистами ГнРГ сопряжено с меньшим риском развития осложнений, в частности СГЯ, как в общей когорте пациенток, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), так и у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) при анализе по подгруппам (относительный риск (ОР) 0,63; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,81 и ОР 0,53; 95% ДИ 0,30–0,95 соответственно) [6].

Таким образом, в силу меньшего риска развития СГЯ для онкологических пациенток предложена опция с заменой агонистов антагонистами ГнРГ, поскольку они сокращают продолжительность стимуляции яичников.

В рандомизированном контролируемом исследовании (2022) с участием женщин, прошедших процедуру экстренного ЭКО, стимуляцию яичников начинали в фолликулярной, лютеиновой фазе или случайным образом в менструальном цикле независимо от характеристик рака молочной железы (РМЖ) (включая статус ER-рецепторов), которые часто недоступны в начале стимуляции яичников. Был использован стандартный протокол стимуляции яичников с антагонистом ГнРГ для подавления гипофиза и агонистом ГнРГ в качестве триггера (общепринятый протокол для минимизации риска развития СГЯ). Различий между группами по среднему количеству полученных ооцитов не выявлено: 12,5 (10,4) после стимуляции яичников плюс тамоксифен, 14,2 (9,4) – после стимуляции яичников плюс летрозол и 13,6 (11,6) – после стандартной стимуляции яичников (средняя разница – 1,13, 95% ДИ -5,70–3,43 и 0,58, 95% ДИ -4,03–5,20 для тамоксифена и летрозола по сравнению со стандартной стимуляцией яичников соответственно). Однако следует отметить, что после стандартной стимуляции яичников имел место серьезный нежелательный эффект: одну пациентку госпитализировали из-за развития СГЯ [7].

Протокол случайного старта (протокол random start)

Традиционный подход с введением гонадотропинов предполагает начало в ранней фолликулярной фазе и 4–6-недельный период на его осуществление. Иногда у пациенток нет времени для принятия решения и прохождения процедур по сохранению фертильности, таких как криоконсервация ооцитов или эмбрионов, требующей стимуляции яичников. В связи с этим предложена более гибкая опция проведения стимуляции независимо от фазы менструального

цикла в рамках протокола со случайным стартом – random start protocol.

При лечении, направленном на сохранение фертильности, забор ооцитов должен проводиться в течение двух-трех недель после обследования пациентки во избежание задержки начала лечения основного заболевания [8].

В систематическом обзоре (2021) сравнивали традиционный метод, при котором стимуляция начинается в ранней фолликулярной фазе ($n = 1012$), и метод случайного старта, когда стимуляция начинается в поздней фолликулярной и лютеиновой фазах ($n = 641$). Несмотря на незначительное отличие, при использовании метода случайного старта отмечался более длительный период стимуляции (10,4 против 10,1 дня соответственно). Кроме того, хотя количество собранных зрелых ооцитов было одинаковым, уровни эстрадиола (E2) во время триггера при методе случайного запуска были в среднем значительно ниже, чем при обычном методе (1128 против 1855 пг/мл соответственно). Это лишнее подтверждает безопасность использования метода при необходимости сохранения фертильности [9].

В систематическом обзоре R.В. Danis и соавт. сообщается об эффективности случайной стимуляции яичников для сохранения фертильности. Публикации в этот обзор включались только в том случае, если пациенткам перед началом лечения онкологического заболевания проводилась случайная стимуляция яичников. В большинстве публикаций описана эффективность случайной стимуляции яичников при РМЖ. Стимуляция методом случайного старта ассоциировалась с сокращением временного интервала между началом стимуляции яичников и криоконсервацией ооцитов или эмбрионов. Выход зрелых ооцитов и их потенциал развития в эмбрионы были сопоставимы между обычным протоколом и протоколом случайного начала, хотя в последнем использовались более высокие дозы гонадотропина. Предполагается, что случайная стимуляция яичников сокращает интервал между стимуляцией яичников и извлечением ооцитов. При этом выход ооцитов и эмбрионов сопоставим при использовании данного метода и традиционных протоколов стимуляции. Из сказанного следует, что случайная стимуляция яичников может служить лучшим вариантом сохранения фертильности у пациенток, нуждающихся в срочном лечении рака [8].

Результаты двух ретроспективных когортных исследований с участием 347 онкологических больных указывают на отсутствие значимых различий в количестве извлеченных ооцитов (11,9, 95% ДИ 10,3–13,5 против 12,9, 95% ДИ 9,6–16,2), общей дозе использованного гонадотропина (средняя 2543,4 [2328,3–2758,5] против 2811,9 [2090,8–3533,1] МЕ) или пикового уровня эстрадиола в сыворотке крови (5426,3 [4682,9–6169,7] против 4423,1 [2866,9–5979,3] моль/л) [10, 11].

Протокол двойной стимуляции (duo-stim протокол)

В целях повышения результативности репродуктивного лечения предложена опция с сочетанием двух последовательных стимуляций в фолликулярной и лютеиновой фазах одного и того же овариального цикла.

Данные независимых исследований продемонстрировали последовательность и воспроизводимость этого подхода. В исследовании А. Vaiarelli и соавт. (2020) показано, что протокол DuoStim – один из наиболее перспективных, в частности, для онкологических пациенток с плохим прогнозом, заинтересованных в лечении, направленном на сохранение фертильности [12].

Во многих клинических исследованиях, описывающих результативность внедрения данного протокола, сказано, что двойная стимуляция является оптимальным вариантом безопасного увеличения потенциального количества ооцитов/эмбрионов, полученных в одном овариальном цикле [12].

В ретроспективном двухцентровом когортном исследовании оценивали общую эффективность и качество ооцитов при стимуляции в фолликулярной и лютеиновой фазах у 79 пациенток, подвергшихся двойной стимуляции яичников (DuoStim) в период с января 2017 г. по май 2019 г. Помимо оценки исходных характеристик для определения клинического профиля пациенток анализировали фолликулярную и лютеиновую фазы относительно общей дозы полученного гонадотропина, продолжительности стимуляции, количества и зрелости ооцитов, скорости оплодотворения и образования blastocyst, количества полученных blastocyst. Исходные характеристики пациенток указывали на сниженный овариальный резерв и плохой репродуктивный прогноз. В то же время лютеиновая фаза требовала более длительной стимуляции (12 [5–19] против 11 [7–16] дней; $p < 0,001$) и несколько более высоких доз гонадотропина (2946 ± 890 против 2550 ± 970 МЕ; $p < 0,001$). Достоверных различий в скорости зрелости ооцитов, оплодотворения и образования blastocyst не выявлено.

Однако полученных ооцитов (5 [0–16] против 4 [0–15]; $p = 1/4,006$), зрелых ооцитов (4 [0–15] против 3 [0–11]; $p = 1/4,032$) и полученных blastocyst (70 против 53) было значительно больше после стимуляции лютеиновой фазы. Стратегия DuoStim у пациенток с плохим прогнозом увеличивает количество доступных ооцитов и blastocyst. Более того, количество полученных ооцитов и blastocyst после стимуляции лютеиновой фазы выше, чем после стимуляции фолликулярной фазы. Это надо учитывать не только для улучшения репродуктивных результатов, но и для сокращения времени до наступления беременности [13].

В 2023 г. было проведено ретроспективное когортное исследование эффективности модифицированного протокола DuoStim у 36 онкологических больных. Они прошли два последовательных

цикла стимуляции. Оценивали общий выход ооцитов, зрелость ооцитов метафазы стадии II, побочные эффекты стимуляции яичников. Ни у одной из 36 пациенток не зафиксировано СГЯ и временных задержек в лечении рака. Результаты исследования весьма обнадеживающие: протокол DuoStim рассматривается как эффективная стратегия сохранения фертильности у онкологических больных [14].

На основании данных рандомизированного контролируемого исследования (2023) авторы пришли к выводу, что единственным преимуществом протокола DuoStim является сокращение временного отрезка на две недели для повторного забора яйцеклеток. Вместе с тем необходимо проведение двух последовательных процессов замораживания/оттаивания (обязательный критерий), что в свою очередь увеличивает риск потери ооцитов/эмбрионов [15]. Таким образом, безусловным преимуществом данного протокола является увеличение количества зрелых ооцитов, полученных во время стимуляции яичников у онкологических больных, в условиях ограниченного времени из-за необходимости проведения лечения по поводу основного заболевания при низком риске осложнений, таких как СГЯ. Однако для оценки эффективности и безопасности протокола DuoStim необходимы исследования, предусматривающие большую выборку и более длительный период наблюдения.

Потенциально безопасный протокол

Потенциально безопасный протокол (Potentially safe protocol) был разработан с целью минимизации риска, обусловленного увеличением уровня эстрадиола. Роль «прикрытия» играет применение препаратов из группы ингибиторов ароматазы или селективных модуляторов рецепторов эстрогенов. Прием ингибиторов ароматазы возобновляется в течение нескольких дней после забора ооцитов для снижения системного уровня эстрадиола. Большинство схем химиотерапии РМЖ, за исключением протоколов, включающих только тамоксифен, гонадотоксичны для овариального резерва и требуют обсуждения вопроса о сохранении фертильности [16]. В 2016 г. S.K. Nurudeen и соавт. высказали опасения по поводу использования традиционных методов стимуляции яичников у пациенток с эстрогенчувствительным раком. Дело в том, что традиционные протоколы ассоциируются с супрафизиологическим уровнем эстрогена (> 10 раз), что может привести к прогрессированию онкологического заболевания [17]. Были разработаны протоколы стимуляции яичников с минимизацией уровня эстрогена, особенно для женщин с РМЖ. Двумя наиболее распространенными препаратами, используемыми для контролируемой стимуляции яичников у таких пациенток, являются летрозол и тамоксифен. Летрозол, ингибитор ароматазы, который используется в сочетании с гонадотропинами,

считается предпочтительным стимулятором для циклов ЭКО у женщин с РМЖ. На частоту наступления беременности влияют возраст пациентки, вид терапии рака и факторы со стороны партнера. Общий уровень наступления беременности составляет 25–35%. Преимущество стимуляции яичников ингибиторами ароматазы состоит в том, что пиковые уровни эстрадиола близки к тем, которые наблюдаются в естественных циклах.

В проспективном исследовании циклы с применением летрозолола (5 мг/сут) у женщин с РМЖ приводили к сходному количеству криоконсервированных ооцитов (10,4 против 9,1) и эмбрионов (5,5 против 3,0) [18, 19].

В ретроспективном когортном исследовании ($n = 639$) сравнивали стимуляцию яичников летрозололом у больных РМЖ и стимуляцию яичников без летрозолола у женщин, направленных на стимуляцию с последующей криоконсервацией ооцитов в связи с возрастной потерей фертильности [20]. Не выявлено существенной разницы в продолжительности стимуляции ($10,9 \pm 3,46$ против $10,4 \pm 3,69$ дня), общем количестве гонадотропинов ($3502,4 \pm 1372,1$ против $3607,8 \pm 1848,6$ МЕ). Однако пиковый уровень эстрадиола в сыворотке крови был значительно ниже у женщин, получавших летрозол ($464,5 [315,5-673,8]$ против $1696 [1058-2393]$ пг/мл). Кроме того, у женщин, применявших летрозол, было извлечено значительно больше ооцитов ($12,3 \pm 3,99$ против $10,9 \pm 3,86$) [20].

Кроме того, по мнению К.Н. Октау и V. Turban (2023), актуальные исследования указывают на то, что у женщин с РМЖ протоколы стимуляции с добавлением ингибиторов ароматазы и тамоксифена повышают уровень безопасности за счет ограничения воздействия эстрогена [21].

Созревание *in vitro*

Среди новых перспективных направлений, информация о которых все чаще появляется в литературе, можно отметить методику IVM с последующей криоконсервацией ооцитов/эмбрионов, а также ее модификацию ОТО-IVM [22]. Суть процедуры в том, что созревание ооцитов происходит *in vitro* (IVM). Это не требует стимуляции яичников. В ситуациях, когда стимуляция противопоказана или отсрочка до начала гонадотоксического лечения невозможна, такая методика имеет преимущество. IVM позволяет собирать незрелые ооциты и последующую культуру ооцитов независимо от конкретного дня менструального цикла. Процедура от сбора незрелых ооцитов до криоконсервации зрелых ооцитов занимает менее 48 часов [23]. На текущий момент данные о частоте живорождения при использовании этой методики у онкологических больных ограничены [24, 25].

A. Revel и соавт., впервые описавшие протокол ОТО-IVM, сообщали о сборе незрелых ооцитов из мелких антральных фолликулов при обработке ткани яичника [26]. С тех пор другие авторы

использовали этот протокол для поиска дополнительного пула ооцитов, который мог бы максимально сохранить генетический материал у пациенток, перенесших овариэктомию. Стандартная процедура криоконсервации ткани яичника включает удаление мозгового вещества из коркового вещества яичника и разрезание кортикальной ткани на более мелкие кусочки перед помещением их в замораживающую среду с последующим медленным замораживанием или витрификацией. Остаточное мозговое вещество обычно выбрасывают, хотя этот утилизированный раствор содержит значительный пул незрелых ооцитов, которые можно визуализировать при тщательном осмотре под стереомикроскопом [27]. Ооциты в протоколе ОТО-IVM созревали и имели хорошую морфологическую структуру, однако имело место снижение их способности к оплодотворению и дальнейшему эмбриологическому развитию. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования данной методики [28–30].

Вспомогательные репродуктивные технологии у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и ранним раком эндометрия

Распространенность рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста

Рак эндометрия считается самым распространенным в развитых странах злокачественным новообразованием женской репродуктивной системы. В большинстве случаев данный диагноз устанавливается у женщин постменопаузального возраста и только у 4% пациенток младше 40 лет [31]. Стандартным методом лечения рака эндометрия является хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки. Однако данный метод неприменим у женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию. В качестве лечения, сохраняющего фертильность, рассматривают гистероскопическую резекцию опухоли с или без установки внутриматочной спирали с левоноргестрелом с последующим назначением системных прогестинов или агонистов ГнРГ. Интересно, что использование прогестинов после лечения ассоциируется с лучшими клиническими исходами беременности [32].

При решении вопроса о тактике, направленной на сохранение фертильности, крайне важен мультидисциплинарный подход с привлечением онкогинекологов, репродуктологов, патологоанатомов. Согласно консенсусу ESMO/ESGO/ESTRO (2016), женщинам со злокачественными новообразованиями эндометрия в анамнезе рекомендовано зачатие ребенка вскоре после подтверждения регрессии опухоли. Кроме того, успешное живорождение у женщин с таким заболеванием эндометрия в анамнезе имеет протективный эффект, который может быть обусловлен снижением резистентности эндометрия к прогестинам под влиянием секретируемых эмбрионом факторов [33].

Шансы на спонтанную беременность

Факторы риска развития атипической гиперплазии и рака эндометрия во многом сходны с факторами, предрасполагающими к развитию бесплодия, что может стать существенным препятствием для наступления спонтанной беременности. Несмотря на то что в большинстве случаев рак эндометрия диагностируется в постменопаузальном периоде, в России за 2021 г. данный диагноз был установлен у 1309 женщин в возрасте до 45 лет (83% из них были старше 35 лет) [3].

В систематическом обзоре и метаанализе (2022) показано, что наибольший шанс живорождения после органосохраняющего лечения рака эндометрия имеют женщины младше 35 лет, спонтанное зачатие наблюдается менее чем в 28% случаев [34]. Кроме того, высокая вероятность живорождения в цикле вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин старше 35 лет достигается оптимальным количеством ооцитов – 9–17 [35].

Согласно клиническим рекомендациям от ESGO/ESHRE по лечению эндометриальной аденокарциномы с сохранением фертильности, перед началом терапии женщины должны быть проинформированы о том, что с возрастом их шансы на рождение живого ребенка с применением собственных яйцеклеток снижаются [36]. У большинства пациенток со злокачественными новообразованиями эндометрия в пременопаузальном периоде наблюдаются гормональные нарушения, которые могут стать причиной развития онкологического процесса и бесплодия.

В исследовании J.A. Barry и соавт. показано, что женщины с СПКЯ, при котором имеют место ановуляторные циклы и, как следствие, бесплодие, независимо от возраста находятся в группе повышенного риска развития рака эндометрия [37]. Избыточная масса тела и ожирение, сопровождающиеся гиперэстрогенией, также являются предрасполагающими факторами развития патологии эндометрия и бесплодия. Согласно рекомендациям ESGO/ESHRE, снижение веса у женщин с избыточной массой тела и ожирением ассоциируется с повышением шансов на наступление беременности (естественной или после применения ВРТ) и рождение живого ребенка [36].

Таким образом, шансы забеременеть в естественном цикле у пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия невелики, что обуславливает необходимость использования ВРТ с медикаментозной индукцией овуляции. Помимо повышения шансов на живорождение применение стимуляции яичников и последующего ЭКО позволяет сократить время до зачатия и предотвратить бесконтрольную стимуляцию эндометрия эстрогенами, а следовательно, снизить риск рецидива и прогрессирования онкологического процесса [38]. Тем не менее в исследованиях (2011) у женщин, забеременевших после применения ВРТ (n = 14), значительно чаще, чем у женщин, зачавших спонтанно или с помощью индукции

овуляции и внутриматочной инсеминации, отмечались гипертонические расстройства, преждевременные роды, многоплодная беременность и операция кесарева сечения [39].

Процедура ВРТ у данных пациенток не отличается от стандартной практики, за исключением подбора препаратов для стимуляции овуляции, и состоит из стимуляции овуляции, экстракорпорального оплодотворения или ИКСИ и трансфера эмбриона. Инициация ВРТ с последующим трансфером эмбриона рекомендована спустя три месяца после прекращения терапии прогестинами [40].

Критерии отбора пациенток для применения вспомогательных репродуктивных технологий

Одним из основных принципов выполнения стимуляции яичников является безопасность протокола, в связи с чем в аспекте применения ВРТ у онкологических больных на первый план выходит оценка прогноза основного заболевания и соотношения рисков и пользы, которые зависят от гистологической картины, степени дифференцировки и стадии процесса. Согласно данным большинства систематических обзоров, рандомизированных клинических испытаний, а также клиническим рекомендациям международных сообществ, органосохраняющее лечение может быть опцией выбора у пациенток с высокодифференцированной эндометриальной аденокарциномой стадии IA без инвазии в миометрий и факторов риска [36, 41, 42].

На данный момент опубликованы исследования, в которых оценивали возможность применения лечения, направленного на сохранение фертильности, у пациенток с умеренно-дифференцированной эндометриальной аденокарциномой и минимальной инвазией в миометрий. Однако из-за отсутствия достаточной выборки тактика лечения таких пациенток должна быть подобрана индивидуально в каждом конкретном случае, в частности с учетом результатов иммуногистохимического исследования ткани опухоли [43–46].

Согласно консенсусу ESGO/ESHRE/ESGE, полный ответ на консервативное лечение является обязательным условием для рассмотрения возможности планирования беременности [36].

По данным международных исследований, двух последовательных удовлетворительных результатов биопсии эндометрия с минимальным трехмесячным интервалом достаточно, чтобы оценить эффективность лечения. Между тем отечественные эксперты отдают предпочтение трем удовлетворительным гистологическим исследованиям материала, полученного в результате расширения цервикального канала и кюретажа [47, 48]. По достижении полного ответа на лечение пациенткам рекомендуется зачатие в максимально короткий срок [36]. Как показал систематический Кокрейновский обзор, стимуляция лишь незначительно увеличивает риск развития рака яичников. Тем не менее перед направлением пациентки на сти-

муляцию необходимо исключить наличие синхронного/метахронного рака яичников [36, 49]. Помимо минимизирования рисков рецидива или прогрессирования онкологического заболевания необходимо устранение факторов риска, снижающих вероятность наступления беременности с использованием ВРТ. Так, пациенткам с избыточным весом и ожирением настоятельно рекомендуется как можно скорее после проведенного лечения снизить вес [36].

Особенности стимуляции яичников при раке эндометрия
Согласно консенсусу ESHRE/ESGO, тип протокола стимуляции подбирается индивидуально при участии мультидисциплинарной команды [36]. На сегодняшний день четких критериев по продолжительности протокола и частоте попыток стимуляции у пациенток со злокачественными опухолями эндометрия нет. При стимуляции яичников у онкологических пациенток предпочтительно использовать протокол, не повышающий риск рецидива заболевания, но при этом направленный на достижение беременности в максимально короткий срок.

В соответствии с клиническими рекомендациями ESHRE (2020) по сохранению фертильности, для стимуляции яичников можно применять протокол с антагонистами ГнРГ и гонадотропинами, поскольку он может быть реализован в условиях ограниченного времени и характеризуется достаточным профилем безопасности, подтвержденным в ряде исследований с участием пациенток с онкологическими заболеваниями [50]. Помимо этого уже опубликованы исследования с участием пациенток с атипической гиперплазией и ранним раком эндометрия в анамнезе, у которых после лечения применялись протоколы с агонистами ГнРГ и мягкая стимуляция с низкими дозами гонадотропинов [51, 52]. Кроме того, с недавнего времени в качестве альтернативы агонистам ГнРГ для супрессии всплеска лютеинизирующего гормона рассматривается применение прогестиннов. В исследовании J. Chen и соавт. у пациенток, у которых применяли протокол стимуляции с прогестинами после органосохраняющего лечения по поводу эндометриальной аденокарциномы, качество эмбрионов было выше, чем у пациенток, у которых использовали стандартные протоколы стимуляции с агонистами и антагонистами ГнРГ [53].

Делать выводы о безопасности применения агонистов ГнРГ, протокола мягкой стимуляции и прогестиннов у больных раком эндометрия преждевременно, поскольку исследования в данном направлении немногочисленны и выборка ограничена.

В случае гормон-зависимого рака эндометрия наиболее важным фактором, определяющим безопасность протокола, является минимизация эффектов эстрадиола. Стимуляция яичников сопровождается повышенной концентрацией эстрогенов в сыворотке крови, что теоретически

способно привести к пролиферации эндометрия и рецидиву заболевания [50].

В исследовании H. Wei и соавт. пациентки с рецидивом рака эндометрия перенесли большее количество циклов стимуляции по сравнению с группой без рецидива, однако разница не была статистически значимой [54]. По данным ESHRE, при стимуляции яичников для сохранения фертильности при эстрогензависимых заболеваниях рекомендуется одновременное применение антиэстрогенной терапии, например летрозолола. Добавление ингибиторов ароматазы к гонадотропинам и антагонистам/агонистам ГнРГ позволяет снизить пиковый уровень эстрадиола, а соответственно риск рецидива [20].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RIOT (2023) с анализом 1268 ооцитов, полученных в результате стимуляции, не установлено влияния летрозолола на рекрутирование фолликулов, количество ооцитов, качество эмбрионов и показатели живорождения [55].


В исследовании R.A. Akel и соавт. (2020) с участием 23 больных раком эндометрия (семи из них выполнена стимуляция яичников с применением летрозолола) не выявлено разницы в прогнозе основного заболевания по сравнению с пациентками, которым стимуляция не проводилась [56]. В то же время авторы более поздних исследований считают, что кратковременное повышение уровня эстрадиола не влияет на прогноз заболевания и добавление ингибиторов ароматазы необязательно [57]. Однако в недавнем китайском исследовании у 16 из 67 (23,9%) пациенток с атипической гиперплазией или раком эндометрия зарегистрирован рецидив заболевания после стимуляции яичников без применения антиэстрогенных препаратов [58]. В качестве триггеров овуляции ESHRE рекомендует использование агонистов ГнРГ в протоколе с антагонистами ГнРГ в комбинации с летрозололом, что способствует снижению уровня эстрадиола к моменту забора ооцитов [59]. Вместе с тем в клиническом исследовании (2022) с участием 131 пациентки с ранним раком эндометрия, прошедшей процедуры стимуляции овуляции и ЭКО, единственным фактором, влиявшим на риск рецидива, была степень инвазии карциномы. Различные протоколы стимуляции на рецидив не влияли [60].

Итак, в научной литературе упоминается о нескольких протоколах стимуляции яичников, которые можно применять у пациенток, достигших полного ответа на органосохраняющее лечение при атипической гиперплазии и раке эндометрия. Упомянутые схемы препаратов включают в себя протоколы с антагонистами и агонистами ГнРГ, протоколы с применением ингибиторов ароматазы и стимуляцию яичников с использованием прогестиннов. Имеющиеся данные об эффективности и безопасности контролируемой стимуляции яичников у данной группы пациенток противоречивы и недостаточны, что можно объяснить опасениями, связанными с влиянием стимуляции на прогрессирование и рецидив рака. Не-

смотря на указанные риски, для определения наиболее эффективной и безопасной тактики необходимы дальнейшие клинические исследования с большей выборкой.

Заключение

Действительно, реализация репродуктологического этапа лечения пациенток с онкологическим заболеванием имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать в целях успешного лечения, направленного на сохранение фертильности. Результаты

большинства исследований подтверждают, что для минимизации рисков рецидива и прогрессирования опухолевого процесса необходимы индивидуальный подход с учетом анамнеза заболевания, репродуктивного статуса, желаний пациентки и участие мультидисциплинарной команды. 

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J. Clin.* 2023; 73 (1): 17–48.
2. Dalmartello M., La Vecchia C., Bertuccio P., et al. European cancer mortality predictions for the year 2022 with focus on ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2022; 33 (3): 330–339.
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
4. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: an overview. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2015; 8 (1): 3–13.
5. Zhu J., Xing W., Li T., et al. GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol: a retrospective cohort study on clinical outcomes and maternal-neonatal safety. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022; 13: 875779.
6. Lambalk C.B., Banga F.R., Huirne J.A., et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum. Reprod. Update.* 2017; 23 (5): 560–579.
7. Balkenende E.M.E., Dahhan T., Beerendonk C.C.M., et al. Fertility preservation for women with breast cancer: a multicentre randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols. *Hum. Reprod.* 2022; 37 (8): 1786–1794.
8. Danis R.B., Pereira N., Elias R.T. Random start ovarian stimulation for oocyte or embryo cryopreservation in women desiring fertility preservation prior to gonadotoxic cancer therapy. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2017; 18 (8): 609–613.
9. Gurbuz A.S., Gode F. Dydrogesterone-primed ovarian stimulation is an effective alternative to gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for freeze-all cycles in polycystic ovary syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020; 46 (8): 1403–1411.
10. Muteshi C., Child T., Ohuma E., Fatum M. Ovarian response and follow-up outcomes in women diagnosed with cancer having fertility preservation: comparison of random start and early follicular phase stimulation – cohort study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 230: 10–14.
11. Muteshi C.M., Ohuma E.O., Child T., Becker C.M. The effect of endometriosis on live birth rate and other reproductive outcomes in ART cycles: a cohort study. *Hum. Reprod. Open.* 2018; 2018 (4): hoy016.
12. Vaiarelli A., Cimadomo D., Petriglia C., et al. DuoStim – a reproducible strategy to obtain more oocytes and competent embryos in a short time-frame aimed at fertility preservation and IVF purposes. A systematic review. *Ups. J. Med. Sci.* 2020; 125 (2): 121–130.
13. Cecchino G.N., Roque M., Cerrillo M., et al. DuoStim cycles potentially boost reproductive outcomes in poor prognosis patients. *Gynecol. Endocrinol.* 2021; 37 (6): 519–522.
14. Puthur S.J., Tracey S., Gould D., Fitzgerald C.T. DuoStim protocol – a novel fertility preservation strategy for female oncology patients. *Hum. Fertil.* 2023; 26 (5): 1361–1367.
15. Massin N., Abdennebi I., Porcu-Buisson G., et al. The BISTIM study: a randomized controlled trial comparing dual ovarian stimulation (DuoStim) with two conventional ovarian stimulations in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 2023; 38 (5): 927–937.
16. Goldfarb S.B., Turan V., Bedoschi G., et al. Impact of adjuvant chemotherapy or tamoxifen-alone on the ovarian reserve of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2021; 185 (1): 165–173.
17. Nurudeen S.K., Douglas N.C., Mahany E.L., et al. Fertility preservation decisions among newly diagnosed oncology patients: a single-center experience. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials.* 2016; 39 (2): 154–159.
18. Garrido-Marín M., Argacha P.M., Fernández L., et al. Full-term pregnancy in breast cancer survivor with fertility preservation: a case report and review of literature. *World J. Clin. Cases.* 2019; 7 (1): 58–68.
19. Marklund A., Eloranta S., Wikander I., et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer – a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum. Reprod.* 2020; 35 (4): 929–938.
20. Pereira N., Hancock K., Cordeiro C.N., et al. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes†. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32 (10): 823–826.

21. Oktay K.H., Turan V. Ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in females with cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 2023; 35 (5): 412–419.
22. Sermondade N., Grynberg M., Comtet M., et al. Double-in vitro maturation increases the number of vitrified oocytes available for fertility preservation when ovarian stimulation is unfeasible. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 18555.
23. Creux H., Monnier P., Son W.Y., et al. Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertil. Steril.* 2017; 107 (1): 198–204.
24. Hatırnaz Ş., Ata B., Hatırnaz E.S., et al. Oocyte in vitro maturation: a systematic review. *Turkish J. Obstet. Gynecol.* 2018; 15 (2): 112–125.
25. Sabine R., Stephanie H., Ariane G., Thomas S. Successful in vitro maturation for urgent fertility preservation despite hormonal contraception by continuous progestin application. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35 (4): 298–300.
26. Revel A., Safran A., Benshushan A., et al. In vitro maturation and fertilization of oocytes from an intact ovary of a surgically treated patient with endometrial carcinoma: case report. *Hum. Reprod.* 2004; 19 (7): 1608–1611.
27. Leonel E.C.R., Corral A., Risco R., et al. Stepped vitrification technique for human ovarian tissue cryopreservation. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 20008.
28. De Roo C., Tilleman K. In vitro maturation of oocytes retrieved from ovarian tissue: outcomes from current approaches and future perspectives. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (20): 4680.
29. Segers I., Bardhi E., Mateizel I., et al. Live births following fertility preservation using in-vitro maturation of ovarian tissue oocytes. *Hum. Reprod.* 2020; 35 (9): 2026–2036.
30. Massarotti C., Kohlhepp F., Liperis G., et al. #ESHREjc report: is OTO-IVM the future fertility preservation alternative for urgent cancer patients? *Hum. Reprod.* 2021; 36 (9): 2631–2633.
31. Trojano G., Olivieri C., Tinelli R., et al. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Biomed.* 2019; 90 (4): 405–410.
32. Kudesia R., Singer T., Caputo T.A., et al. Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210 (3): 255.e1–4.
33. Sun D., Qin Z., Xu Y., et al. The IVF-generated human embryonic microenvironment reverses progestin resistance in endometrial cancer cells by inducing cancer stem cell differentiation. *Cancer Lett.* 2022; 526: 311–321.
34. Herrera Cappelletti E., Humann J., Torrejón R., Gambadauro P. Chances of pregnancy and live birth among women undergoing conservative management of early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2022; 28 (2): 282–295.
35. Zhang N., Law Y.J., Venetis C.A., et al. Female age is associated with the optimal number of oocytes to maximize fresh live birth rates: an analysis of 256,643 fresh ART cycles. *Reprod. Biomed. Online.* 2021; 42 (3): 669–678.
36. Rodolakis A., Scambia G., Planchamp F., et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2023; 33 (2): 208–222.
37. Barry J.A., Azizia M.M., Hardiman P.J. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20 (5): 748–758.
38. Floyd J.L., Campbell S., Rauh-Hain J.A., Woodard T. Fertility preservation in women with early-stage gynecologic cancer: optimizing oncologic and reproductive outcomes. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2021; 31 (3): 345–351.
39. Chao A.S., Chao A., Wang C.J., et al. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2011; 50 (1): 62–66.
40. Song Z., Liu H., Zhou R., et al. The optimal time for the initiation of in vitro fertilization and embryo transfer among women with atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma receiving fertility-sparing treatment. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022; 305 (5): 1215–1223.
41. Yang B.Y., Gulnaz Y., Du Y., et al. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial. *BJOG An. Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2020; 127 (7): 848–857.
42. Murakami I., Machida H., Morisada T., et al. Effects of a fertility-sparing re-treatment for recurrent atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a systematic literature review. *J. Gynecol. Oncol.* 2023; 34 (4): e49.
43. Giampaolino P., Cafasso V., Boccia D., et al. Fertility-Sparing Approach in Patients with Endometrioid Endometrial Cancer Grade 2 Stage IA (FIGO): a qualitative systematic review. *Biomed. Res. Int.* 2022; 2022: 4070368.
44. Lee A.J., Yang E.J., Kim N.K., et al. Fertility-sparing hormonal treatment in patients with stage I endometrial cancer of grade 2 without myometrial invasion and grade 1–2 with superficial myometrial invasion: Gynecologic Oncology Research Investigators coLLaborAtion study (GORILLA-2001). *Gynecol. Oncol.* 2023; 174: 106–113.
45. Shan W., Wu P., Yang B., et al. Conservative management of grade 2 stage IA endometrial carcinoma and literature review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2021; 47 (3): 984–991.
46. Tanos P., Dimitriou S., Gullo G., Tanos V. Biomolecular and genetic prognostic factors that can facilitate Fertility-Sparing Treatment (FST) decision making in Early Stage Endometrial Cancer (ES-EC): a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (5): 2653.
47. Giampaolino P., Di Spiezio Sardo A., Mollo A., et al. Hysteroscopic endometrial focal resection followed by levonorgestrel intrauterine device insertion as a fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a retrospective study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019; 26 (4): 648–656.

48. Novikova O.V., Nosov V.B., Panov V.A., et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021; 161 (1): 152–159.
49. Rizzuto L., Behrens R.F., Smith L.A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 6 (6): CD008215.
50. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson R.A., Amant F., Braat D., et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum. Reprod. Open.* 2020; 2020 (4): hoaa052.
51. Tsonis O., Kopeika J. Fertility preservation in patients with gynaecologic malignancy: response to ovarian stimulation and long-term outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2023; 290: 93–100.
52. Guo Y., Zong X., Li H., Qiao J. Analysis of IVF/ICSI outcomes in infertile women with early-stage endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia after conservative treatment. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2022; 39 (7): 1643–1651.
53. Chen J., Cheng Y., Fu W., et al. PPOS protocol effectively improves the IVF outcome without increasing the recurrence rate in early endometrioid endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia patients after fertility preserving treatment. *Front. Med.* 2021; 8: 581927.
54. Wei H., Pan N., Wang Y., Macorresponding C. Analysis of risk factors for recurrence in infertile endometrial cancer patients after in vitro fertilization treatment. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1224622.
55. Bülow N.S., Warzecha A.K., Nielsen M.V., et al. Impact of letrozole co-treatment during ovarian stimulation on oocyte yield, embryo development, and live birth rate in women with normal ovarian reserve: secondary outcomes from the RIOT trial. *Hum. Reprod.* 2023; 38 (11): 2154–2165.
56. Akel R.A., Guo X.M., Moravek M.B., et al. Ovarian stimulation is safe and effective for patients with gynecologic cancer. *J. Adolesc. Young Adult Oncol.* 2020; 9 (3): 367–374.
57. Moravek M.B., Confino R., Smith K.N., et al. Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Fertil. Steril.* 2018; 109 (2).
58. Yin J., Li Y., Wang H., et al. Clinical outcomes of levonorgestrel-releasing intrauterine device present during controlled ovarian stimulation in patients with early stage endometrioid adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia after fertility-sparing treatments: 10-year experience in one tertiary hospital in China. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2023; 280: 83–88.
59. Reddy J., Turan V., Bedoschi G., et al. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014; 31 (7): 927–932.
60. Guo Y., Zong X., Li H., Qiao J. Analysis of factors associated with recurrence of early-stage endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia in infertile women after in vitro fertilization treatment. *Front. Oncol.* 2022; 12: 892995.

Assisted Reproductive Technologies in Gynecologic Oncologic Patients

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{2,3,4}, L.G. Pivazyan¹, S.G. Isaeva⁵, A.A. Laevksaya⁵, V.Yu. Seregina⁵, K.S. Kurbatova²

¹ Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

² Russian University of Medicine

³ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Laura G. Pivazyan, laurapivazyan98@gmail.com

The effectiveness of cancer treatment in terms of overall survival is increasing. At the same time, the problem of fertility loss is becoming urgent, which may be faced by 40–80% of women who have received treatment for cancer. In addition to the main treatment, maintaining the quality of life of patients, in particular the preservation of reproductive function, is of key importance.

Due to the gonadotoxicity of the main treatment, which often must begin in a short time from the moment of the main diagnosis, as well as the peculiarities of the course of the tumor type, the implementation of the reproductive stage of treatment of patients with cancer has a number of features.

The article discusses various approaches to ovarian stimulation for subsequent oocyte collection – current stimulation protocols with a description of each, as well as a promising direction of IVM followed by cryopreservation of oocytes/embryos. The issues of fertility preservation in patients with endometrial cancer and ways to protect the ovaries with gonadotropin-releasing hormone agonists and their transposition during gonadotoxic treatment are highlighted.

Keywords: assisted reproductive technologies, ovarian stimulation, oncofertility, endometrial cancer

¹ Российский университет медицины

² Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁴ Долгопрудненская центральная городская больница

⁵ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Применение гистеросальпингографии при аномалиях развития матки

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3, 4}, П.О. Никифорова⁵, И.Н. Ковшова⁶, О.С. Корягина⁶, А.М. Альмяшева⁶

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Ковшова И.Н. и др. Применение гистеросальпингографии при аномалиях развития матки. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 66–69.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-66-69

Гистеросальпингография (ГСГ) под рентген-контролем в рутинной практике используется для оценки проходимости маточных труб при верификации трубно-перитонеального фактора бесплодия. Врожденные аномалии строения матки зачастую не имеют клинических проявлений. Как правило, это случайная находка в ходе выполнения ГСГ по другому поводу. Поскольку ключевым моментом диагностики врожденных аномалий матки является внешний контур дна матки, применение ГСГ в этом случае ограничено. ГСГ отображает аномалии строения полости матки, что в совокупности с дополнительными методами исследования можно использовать в повседневной практике акушера-гинеколога. В большинстве случаев требуются дополнительные методы исследования, в частности гистероскопия.

Ключевые слова: гистеросальпингография, аномалии развития мюллеровых протоков, врожденные пороки развития матки, диагностика

Введение

Гистеросальпингография (ГСГ) – рентгеноконтрастное исследование, позволяющее оценить состояние матки и маточных труб [1]. Существует два основных вида ГСГ – рентгеновская и ЭхоГСГ. Имеется опыт применения магнитно-резонансной (МР) ГСГ, виртуальной компьютерно-томографической (КТ) ГСГ, однако эти технологии широкого распространения не получили [2]. Минимально инвазивный и недорогой метод ЭхоГСГ позволяет получить информацию о шейке и полости матки, но напрямую зависит от навыков оператора [2]. Рентгеновская ГСГ визуализирует преимущественно полость матки и маточные трубы. Это инвазивное исследование вызывает дискомфорт у пациенток во время проведения процедуры. Лимитирующим фактором применения является отсутствие возможности оценить внешний контур матки [3–6].

ГСГ обычно используется при диагностике проходимости маточных труб у пациенток с бесплодием [4, 7, 8]. Кроме того, данный метод позволяет получить информацию о состоянии полости матки и используется при

диагностике аномалий ее развития. Распространенность врожденных аномалий матки у женщин оценить трудно, показатели варьируются от 5,5% в общей популяции до 24,5% у женщин с невынашиванием беременности и бесплодием [9]. Основными симптомами являются первичная аменорея, дисменорея, тазовая боль, сексуальные дисфункции [10–14]. В ряде случаев указанные клинические симптомы отсутствуют, но патология может обнаруживаться при диагностическом поиске со стороны аномалий развития органов мочевыделительной системы [15].

Согласно классификации Американского общества фертильности (ранее AFS, в настоящее время ASRM), аномалии подразделяют на семь классов:

- класс 1: сегментарная агенезия или гипоплазия;
- класс 2: однорогая матка;
- класс 3: удвоенная матка;
- класс 4: двурогая матка;
- класс 5: матка с перегородкой;
- класс 6: седловидная матка;
- класс 7: аномалии, связанные с приемом диэтилстильбэстрола (Т-образная матка) [16].

Цель обзора – оценить клиническое значение ГСГ в диагностике врожденных аномалий женских половых органов.

Поиск необходимой литературы (систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), ретро- и проспективные исследования, опубликованные в период 1973–2023 гг.) осуществлялся в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase и Google Scholar.

Результаты и обсуждение

Обнаружено 11 когортных исследований, одно РКИ и четыре систематических обзора. После анализа эти статьи были включены в обзор.

В 2016 г. на консенсусе в Солониках рентгеновская ГСГ рассматривалась как один из методов диагностики аномалий женских половых органов. Среди преимуществ были выделены широкая доступность и использование пленок, которые могут быть пересмотрены в любой момент. Еще один положительный фактор – возможность дополнительно оценить проходимость маточных труб, что актуально при бесплодии. Недостатки данного диагностического метода превалировали над преимуществами. Исследование причиняет дискомфорт, сопровождается лучевой нагрузкой и риском инфицирования [4, 17], не используется для дифференциальной диагностики аномалий матки из-за отсутствия достоверной информации о стенке матки и анатомии ее наружных контуров. Диагностическая точность ограничена ложноположительными и ложноотрицательными результатами. Пузырьки воздуха могут быть ошибочно приняты за внутриматочную патологию. При рудиментарной полости или роге применение ГСГ ограничено. Недостаточность информации об анатомии цервикального канала может быть связано с наличием инструментов, размещенных внутри шейки матки и вблизи нее [17]. В 2011 г. U.S. Acholonu и соавт. сравнили диагностическую ценность ГСГ и соногистерографии (СГГ) [18]. Был проведен ретроспективный обзор карт 149 пациенток с бесплодием, наблюдавшихся в Университетском больничном центре, отделениях репродуктивной эндокринологии и интервенционной радиологии. Пациентки проходили ГСГ или СГГ с последующим подтверждением диагноза с помощью гистероскопии. При ГСГ выявлены аномалии у 64 пациенток (чувствительность – 58,2%). Из 39 нормальных при гистероскопии полостей на ГСГ 29 описаны как имеющие аномалию (специфичность – 25,6%). На основании результатов СГГ описаны аномалии у 63 пациенток (чувствительность – 81,8%). Из 16 нормальных полостей при гистероскопии всего одна описана как аномальная при СГГ (специфичность – 93,8%). Несмотря на то что ГСГ считается стандартным методом диагностики бесплодия, СГГ более чувствительна, специфична и точна при оценке состояния полости матки [18, 19]. В исследовании 2023 г. получены аналогичные данные, подтверждающие преимущества СГГ перед ГСГ. По мнению авторов исследования, СГГ может быть многообещающим методом для оценки проходимо-

сти фаллопиевых труб и выявления аномалий развития матки [20].

А.А. Дмитриев и соавт. анализировали возможности виртуальной КТ-ГСГ в диагностике причин бесплодия и привычного невынашивания беременности. В ходе исследования виртуальная ГСГ выполнена 185 пациенткам в возрасте 23–45 лет. Показаниями к ее проведению были бесплодие, привычное невынашивание и оценка аномалий развития матки. При анализе полученных результатов патология матки и маточных труб выявлена в 72 (39%) случаях. Аномалии развития матки обнаружены у 17 (24%) пациенток и подтверждены другими методами диагностики. Авторы считают, что виртуальная ГСГ эффективнее традиционной. Основное преимущество заключается в достоверной визуализации наружных контуров матки, что позволяет четко дифференцировать аномалии развития между собой. Кроме того, данный метод менее инвазивен по сравнению с традиционной ГСГ, благодаря чему легче переносится пациентками и не требует назначения антибактериальной терапии [21, 22].

М. Volondat и соавт. в РКИ сравнивали диагностическую эффективность МР-ГСГ и традиционной ГСГ. В рандомизированном проспективном исследовании участвовали пациентки, направленные на обследование по поводу бесплодия в отделение радиологии Университетской больницы Ниццы с января 2013 г. по ноябрь 2016 г. Изначально в исследовании участвовали 40 женщин, распределенных на две равные группы, но 14 из них выбыли из исследования по техническим причинам. В результате были выявлены патологии как маточных труб, так и полости матки (13 и 3 случая соответственно). Однако при использовании обоих методов результаты совпали только у 19 пациенток из 26. Из-за возникшей во время обследования боли один из результатов традиционной ГСГ оказался недостоверным. В другом случае аномалия полости матки обнаружена только при выполнении МР-ГСГ. Авторы также указали, что традиционная ГСГ в отличие от МР-ГСГ подвергает репродуктивные органы потенциально фертильной женщины воздействию ионизирующего излучения. Соответственно, необходимо учитывать, что пациентка может быть беременна на момент обследования [23]. Многие авторы считают, что МР-ГСГ служит перспективной альтернативой традиционной рентгеновской ГСГ и может эффективно использоваться в клинической практике [4, 23–25].

В 2017 г. было опубликовано исследование, проведенное L. Wadhwa и соавт. В нем сравнивали диагностическую ценность ГСГ и гистероскопии [26]. 108 пациенткам в возрасте 20–40 лет проводили ГСГ с последующей гистероскопией. По результатам двух методов диагностики обнаружены аномалии матки, в том числе врожденные. ГСГ указывала на наличие двурогой матки у четырех (3,74%) женщин, у трех из них при гистероскопии обнаружена полная перегородка, у одной – частичная перегородка. Матка женщины, которая с помощью ГСГ определена как седловидная, при гистероскопии признана нормальной. Авторы исследования отметили, что ГСГ не яв-

ляется достоверным методом диагностики врожденных аномалий матки [26–28].

Аналогичные результаты получены в проспективном исследовании, проведенном в 2018 г. в Индии. В нем сравнивали преимущества и недостатки ГСГ и диагностической гистеролапароскопии у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и оценивали роль ГСГ в диагностике и лечении бесплодия. S.R. Panda и V. Kalpana среди преимуществ ГСГ выделили относительную дешевизну и возможность выполнения в амбулаторных условиях, несмотря на лучевую нагрузку. Гистеролапароскопия является более дорогостоящей и инвазивной методикой, но при этом позволяет не только выявлять патологии органов брюшной полости и малого таза, но и проводить лечебные манипуляции. Разница в результатах между ГСГ и гистероскопией статистически значима, при ГСГ пропущено значительное количество аномалий в полости матки (около 29,7%) [29].

В 2022 г. A. Yousif и соавт. провели ретроспективное исследование с целью определения точности диагностики седловидной матки и матки с неполной перегородкой. Пациенткам с бесплодием выполняли ГСГ, трансвагинальное 2D и 3D ультразвуковое исследование (УЗИ) с дальнейшим подтверждением с помощью гистероскопии. Диагноз установлен в 49,7% случаев при ГСГ, в 54,2% случаев – при 2D-УЗИ и в 69,5% случаев – при 3D-УЗИ. При использовании комбинации ГСГ с 2D- или 3D-УЗИ диагноз был правильным в 67,7 и 82,6% случаев соответственно. По мнению авторов, ни один из указанных визуализирующих методов в отдельности или комбинации не является достаточно точным для исключения диагноза врожденных аномалий матки [30].

Заключение

Врожденные пороки развития матки существенно различаются проявлениями и степенью функциональных

нарушений. Женщинам с выраженными клиническими симптомами, которые быстрее обращаются за помощью, диагноз верифицируют раньше. У женщин с бессимптомным течением нередко аномалии выявляют на более поздних этапах – при диагностическом поиске по поводу бесплодия, преждевременных родов или привычного невынашивания беременности. В большинстве случаев причиной бесплодия являются патологии маточных труб, а аномалии строения матки оказываются случайной находкой.

Несмотря на то что в ходе выполнения ГСГ пациентки могут испытывать дискомфорт, диагностическая ценность метода остается актуальной в силу широкой доступности и быстроты выполнения.

Цель практически всех найденных по данной теме исследований – сравнение традиционной (рентгеновской) ГСГ с другими видами ГСГ.

Традиционная ГСГ сопровождается лучевой нагрузкой и высоким риском инфекционных и аллергических осложнений, поэтому в качестве рутинной процедуры для диагностики врожденных аномалий матки не используется. ЭхоГСГ является процедурой выбора, поскольку обладает более высокой специфичностью и чувствительностью, меньшей инвазивностью.

Виртуальная КТ-ГСГ эффективна при диагностике аномалий матки, но также связана с лучевой нагрузкой, что ограничивает ее применение у пациенток с возможной беременностью.

МР-ГСГ считается перспективной альтернативой, применяется в сложных диагностических случаях и требует значительных материальных затрат.

Некоторые аномалии матки можно заподозрить уже при гинекологическом осмотре. В качестве методов дальнейшей диагностики ГСГ не рекомендуется, поскольку УЗИ, магнитно-резонансная томография и диагностическая лапароскопия более эффективны [31].

Литература

1. Гинекология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Сенча А.Н., Федоткина Е.П. Ультразвуковое исследование с применением контрастов. Эхогистеросальпингография. Медицинский оппонент. 2019; 1: 52–58.
3. Unlu B.S., Yilmazer M., Koken G., et al. Comparison of four different pain relief methods during hysterosalpingography: A randomized controlled study. *Pain Res. Manag.* 2015; 20 (2): 107–111.
4. Behr S.C., Courtier J.L., Qayyum A. Imaging of müllerian duct anomalies. *Radiographics.* 2012; 32 (6): E233–E250.
5. Zhang B., Wu S., Zhao X., et al. Diagnosis of septate uterus. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2022; 47 (11): 1479–1486.
6. Hindocha A., Beere L., O'Flynn H., et al. Pain relief in hysterosalpingography. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015 (9): CD006106.
7. Chalazonitis A., Tzovara I., Laspas F., et al. Hysterosalpingography: technique and applications. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2009; 38 (5): 199–205.
8. Дубинская Е.Д., Барабанова О.Э., Векилян О. и др. Диагностические возможности гистеросальпингографии и гистеросальпингосонографии у пациенток с бесплодием и спаечным процессом в малом тазу. *Гинекология.* 2012; 14 (2): 78–80.
9. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Zamora J., et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2011; 17 (6): 761–771.
10. Passos I.M.P.E., Britto R.L. Diagnosis and treatment of müllerian malformations. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2020; 59 (2): 183–188.
11. De França Neto A.H., Nóbrega B.V., Clementino Filho J., et al. Intrapartum diagnosis and treatment of longitudinal vaginal septum. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2014; 2014: 108973.
12. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Оперативная гистероскопия при пороках развития матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2015; 14 (3): 66–71.

13. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина абдоминального синдрома. Проблемы репродукции. 2011; 1: 28–34.
14. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Арсланян К.Н. и др. Патология развития матки и влагалища у девочек и девушек с нарушением оттока менструальной крови. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2015; 4 (10): 36–40.
15. Краснобаева Е.Н., Пантюхин Д.В., Мошкин А.С. Аномалии развития матки и аплазия почки в аспекте комплексного взаимодействия врачей акушеров-гинекологов и урологов. Наука России: цели и задачи. 2019; 72–78.
16. Pfeifer S.M., Attaran M., Goldstein J., et al. ASRM müllerian anomalies classification 2021. Fertil. Steril. 2021; 116 (5): 1238–1252.
17. Grimbizis G.F., Di Spiezo Sardo A., Saravelos S.H., et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. Hum. Reprod. 2016; 31 (1): 2–7.
18. Acholonu U.C., Silberzweig J., Stein D.E., Keltz M. Hysterosalpingography versus sonohysterography for intrauterine abnormalities. JSLS. 2011; 15 (4): 471–474.
19. Soares S.R., dos Reis M.M.B.B., Camargos A.F. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. Fertil. Steril. 2000; 73 (2): 406–411.
20. Narayanarao C.V. A prospective observational 2D/3D/4D hysterosalpingo contrast sonography using mixture of lignocaine gel and normal saline as contrast in patients undergoing infertility investigations. WFUMB Ultrasound. Open. 2023; 1 (1): 100004.
21. Дмитриев А.А., Богданова Е.О., Карпенко А.К., Карпеев С.А. Роль виртуальной гистеросальпингографии в диагностике причин бесплодия. Лучевая диагностика и терапия. 2018; 2: 46–53.
22. Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Обельчак И.С. Сравнительная оценка возможностей мультиспиральной компьютерной гистеросальпингографии в диагностике состояния органов женской репродуктивной системы. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012; 3 (43): 75–80.
23. Volondat M., Fontas E., Delotte J., et al. Magnetic resonance hysterosalpingography in diagnostic work-up of female infertility – comparison with conventional hysterosalpingography: a randomised study. Eur. Radiol. 2019; 29 (2): 501–508.
24. Сергиеня О.В., Богатырева Е.В., Горелова И.В. и др. Магнитно-резонансная гистеросальпингография: методика исследования, клиническое применение. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018; 8 (4): 165–171.
25. Адамян Л.В., Панов В.О., Степанян А.А. и др. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике аномалий матки и влагалища: алгоритм исследования и МРТ-семиотика. Медицинская визуализация. 2009; 6: 100–113.
26. Wadhwa L., Rani P., Bhatia P. Comparative prospective study of hysterosalpingography and hysteroscopy in infertile women. J. Hum. Reprod. Sci. 2017; 10 (2): 73.
27. Troiano R.N., McCarthy S.M. Mullerian duct anomalies: imaging and clinical issues. Radiology. 2004; 233 (1): 19–34.
28. Целкович Л.С., Балтер Р.Б., Богданова М.А. и др. Гистероскопия и гистеросальпингография как методы выявления внутриматочной патологии при подготовке пациенток к процедуре ЭКО. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2018; 3 (33): 112–120.
29. Panda S.R., Kalpana B. The diagnostic value of hysterosalpingography and hysterolaparoscopy for evaluating uterine cavity and tubal patency in infertile patients. Cureus. 2021; 13 (1): e12526.
30. Yousif A., Moustafa A.S.Z., Abuzeid O.M., et al. Limitations of imaging screening tests in the detection of incomplete uterine septum or arcuate uterine anomaly. Int. J. Gynecol. Obstet. 2022; 159 (2): 544–549.
31. Сибирская Е.В., Торубаров С.Ф., Папян Л.Г. и др. Новые данные ведения пациенток с пороками развития половых органов, связанными с нарушением оттока менструальной крови: обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (23): 38–43.

The Use of Hysterosalpingography in Uterine Malformations

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3,4}, P.O. Nikiforova⁵, I.N. Kovshova⁶, O.S. Koryagina⁶, A.M. Almyasheva⁶

¹ Russian University of Medicine

² Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Dolgoprudny Central City Hospital

⁵ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center

⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Hysterosalpingography (HSG) under X-ray control in routine practice is used to assess the patency of the fallopian tubes during verification of tubal-peritoneal factor of infertility. Congenital abnormalities of the uterine structure often do not have clinical manifestations. As a rule, this is an accidental finding during the implementation of the HSG for another reason. Since the key point in the diagnosis of congenital uterine abnormalities is the external contour of the uterine fundus, the use of HSG in this case is limited. HSG displays abnormalities in the structure of the uterine cavity, which, together with additional research methods, can be used in the daily practice of an obstetrician-gynecologist. In most cases, additional examination methods are required, in particular hysteroscopy.

Keywords: hysterosalpingography, malformations of the Muller ducts, congenital malformations of the uterus, diagnosis

¹ Российский университет медицины

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁴ Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Пищевое поведение и эндометриоз: существует ли взаимосвязь?

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,3,4}, Л.Г. Пивазян², Ю.Д. Давыдова⁵, С.Г. Исаева⁵

Адрес для переписки: Лаура Горовна Пивазян, laurapivazyan98@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Пищевое поведение и эндометриоз: существует ли взаимосвязь? Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 70–76.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-70-76

Эндометриоз – доброкачественное гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием ткани, подобной эндометрию, вне полости матки. Распространенность данного заболевания достигает 10–15% среди женщин репродуктивного возраста. На данный момент активно изучается связь между диетой и риском развития и прогрессирования этой патологии. Цель настоящего обзора – обобщить и проанализировать актуальные данные о влиянии потребления отдельных групп продуктов питания на основные патогенетические механизмы развития эндометриоза с целью его профилактики с помощью определенного рациона питания пациенток с эндометриозом и создания новых методов персонализированного лечения.

Ключевые слова: эндометриоз, диета, патогенез, пищевое поведение

Введение

Эндометриоз – доброкачественное гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием ткани, подобной эндометрию, вне полости матки. Распространенность данного заболевания в мире варьируется в диапазоне 10–15% среди женщин репродуктивного возраста, патология встречается у 70% пациенток с симптомом тазовой боли и у 50% пациенток с бесплодием [1–4]. Основными клиническими проявлениями эндометриоза являются дисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль, бесплодие, аномальные маточные кровотечения и др.

Этиология данного заболевания многогранна и остается предметом для изучения. Предложен ряд теорий, определяющих механизмы развития эндометриоза, среди которых генетическая и эпигенетическая, имплантационная, теории лимфогенной, гематогенной

и ятрогенной диссеминации, теория роли стволовых клеток, гормональная, иммунная, экологическая (физические упражнения и диета) и др. [3–7].

В последнее время особое внимание уделяется исследованию влияния на течение заболевания различных факторов образа жизни, таких как питание. Это связано с тем, что процессы, участвующие в патогенезе данного заболевания, в частности воспаление, окислительный стресс, метаболизм стероидных гормонов, ферроптоз, и иммунные факторы могут зависеть от потребления определенных продуктов [8–12].

В работе F. Parazzini и соавт. показано [13], что женщины с эндометриозом предпочитают меньше овощей и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, в то же время употребляют больше красного мяса, кофе и насыщенных жиров.

Установлено, что диета, богатая молочными продуктами и кальцием, снижает окислительный стресс и процесс воспаления [14–16]. Кроме того, повышенное потребление фруктов и зеленых овощей может служить защитным фактором за счет снижения уровня маркеров воспаления, например интерлейкина (ИЛ) 6, уровень которого повышен у женщин с диагнозом эндометриоза [17]. Напротив, красное мясо – один из диетических факторов, повышающих риск развития эндометриоза за счет влияния на уровень эстрогенов [18], участвующих в патогенезе эндометриоза и способствующих экспрессии и высвобождению провоспалительных факторов [19].

Цель данной работы – обобщить и проанализировать актуальные данные о связи между потреблением отдельных групп продуктов питания и риском развития и прогрессирования эндометриоза с целью создания новых методов персонализированного лечения и профилактики с помощью специального рациона питания пациенток с эндометриозом.

Материал и методы

Поиск надлежащей литературы осуществлялся в базах данных PubMed и eLibrary с помощью комбинации ключевых слов endometriosis and diet. Было найдено 213 работ – систематических обзоров, обзоров литературы и клинических исследований. В анализ включались только статьи на русском и английском языках. Публикации были проанализированы по названию и абстракту. Затем изучался полный текст исследований, соответствовавших заявленной теме (название и абстракт). В качественный анализ вошли 54 статьи (систематические обзоры, метаанализы, клинические исследования и обзоры литературы).

Результаты

Актуальные данные включенных в работу исследований о связи между потреблением отдельных групп продуктов питания и риском развития эндометриоза представлены в таблице. Патогенетические механизмы и теории влияния алиментарных факторов на течение и развитие заболевания описаны ниже.

На данный момент изучено и предложено множество гипотез о влиянии потребления продуктов питания на развитие эндометриоза. Так, согласно данным, опубликованным рядом исследователей, увеличение потребления красного мяса и уменьшение количества молочных продуктов в рационе статистически значительно повышают риск развития и прогрессирования эндометриоза [8, 9, 17]. В то же время увеличение содержания в рационе продуктов, богатых витаминами D, C, B, фитоэстрогенами, полиненасыщенными жирными кислотами, потенциально способно снизить риск развития данного заболевания.

Связь между потреблением красного мяса и риском развития эндометриоза

Согласно данным популяционных исследований, потребление красного мяса напрямую связано с повышением риска развития хронических заболеваний,

Диета, богатая молочными продуктами и кальцием, снижает окислительный стресс и процесс воспаления. На фоне повышения потребления фруктов и зеленых овощей снижается уровень маркеров воспаления, например интерлейкина 6. Напротив, красное мясо – один из диетических факторов, повышающих риск развития эндометриоза за счет влияния на уровень эстрогенов, участвующих в патогенезе эндометриоза и способствующих экспрессии и высвобождению провоспалительных факторов

таких как сахарный диабет, патология сердечно-сосудистой системы, жировой гепатоз, злокачественными новообразованиями [20].

Систематический обзор и метаанализ, проведенные А. Arab и соавт. [8], продемонстрировали статистически значимую связь между потреблением красного мяса и риском развития эндометриоза (относительный риск (ОР) 1,17; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,26; $p < 0,001$; гетерогенность $I^2 = 82,4\%$). Повышенное потребление красного мяса ассоциируется с увеличением риска развития эндометриоза примерно на 17%. Аналогичные результаты наблюдались в проспективном когортном исследовании: у женщин, потреблявших более двух порций красного мяса в день, риск развития эндометриоза был на 56% выше, чем у тех, кто потреблял одну порцию или менее в неделю [17].

Чем обусловлено повышение риска развития эндометриоза при потреблении красного мяса? Помимо прямого не исключено не прямое воздействие, обусловленное взаимосвязью с другими хроническими заболеваниями. Так, одним из возможных механизмов является влияние красного мяса на метаболизм половых гормонов [21]. Эпидемиологические исследования показали, что потребление красного мяса связано со снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и повышением концентрации эстрадиола и эстрогена сульфата [22]. Как следствие – непосредственное влияние на концентрацию циркулирующих стероидных гормонов в организме человека и поддержание заболевания [2]. Дополнительная гипотеза относительно красного мяса и повышенного риска развития эндометриоза связана с высоким содержанием железа в мясе [23]. Железо ассоциируется с окислительным стрессом и воспалением [24, 25], что способствует развитию эндометриоза. Эктопический эндометрий отличается устойчивостью к ферроптозу – процессу железоопосредованной неапоптотической запрограммированной гибели клеток [26–28], что

Влияние определенных продуктов питания на патогенетические механизмы эндометриоза

Патогенетические звенья	Продукты питания	
	молочные продукты	
	сывороточный белок	витамин D
Антиоксидантное действие		+
Противовоспалительное действие (снижение СРБ, ФНО-альфа, ИЛ-6, АФК)	+	+
Нормализация функции иммунной системы	+	
Железоопосредованное повреждение, устойчивость к ферроптозу		
Влияние на метаболизм стероидных гормонов		

Примечание. ЖЖП – жиры животного происхождения. СРБ – С-реактивный белок. ФНО – фактор некроза опухоли. ИЛ – интерлейкин. АФК – активные формы кислорода.

приводит к дисрегуляции гомеостаза железа и прогрессированию эндометриозных поражений с локализованной перегрузкой железом и воспалением [29].

Связь между потреблением овощей и фруктов и риском развития эндометриоза

Систематический обзор и метаанализ, проведенные А. Arab и соавт. [8], не выявили статистически значимой корреляции между риском развития эндометриоза и потреблением фруктов (ОР 0,97; 95% ДИ 0,92–1,02; $p = 0,209$) или овощей (ОР 0,97; 95% ДИ 0,92–1,02; $p = 0,256$). Однако следует отметить, что результаты анализа указывают на тенденцию к снижению. То же прослеживается в отдельных исследованиях, включенных в данный обзор. Например, в проспективном исследовании S. Yousefl и соавт. [30] увеличение общего потребления фруктов и овощей ассоциировалось со снижением риска развития эндометриоза в исследуемых группах, что скорее всего было связано с присутствием в их составе фитострогенов, способных влиять на уровень воспалительных факторов, циркулирующих в крови [31, 32].

V. Trabert и соавт. [33] в работе, проведенной посредством анкетирования пациенток, отметили, что увеличение потребления фруктов может быть связано с повышенным риском развития эндометриоза, в то время как увеличение потребления овощей не оказывает негативного влияния на развитие заболевания. Авторы предположили, что результаты могут быть связаны с повышенным содержанием пестицидов в употребляемых фруктах.

Связь между потреблением молочных продуктов и риском развития эндометриоза

Согласно данным систематического обзора и метаанализа, проведенных X. Qi и соавт. [9], потребление молочных продуктов в целом (все молочные продукты с низким и высоким содержанием жира) статистически значимо снижает риск развития эндометриоза. При этом авторы установили зависимость от количества потребляемых молочных продуктов (определена по результатам метаанализа): риск развития эндометриоза статистически значимо снижается при потреблении молочных продуктов в количестве 21 порция и более в неделю.

Аналогичные результаты получены при анализе риска развития эндометриоза в зависимости от процента жирности молочной продукции. Риск развития эндометриоза статистически значимо снижается при употреблении молочных продуктов с высоким содержанием жира в количестве 18 порций и более в неделю. Такие результаты могут быть связаны с тем, что молочные продукты с высоким содержанием жира, богатые кальцием и витамином D, влияют на течение воспалительного процесса, уменьшая выраженность окислительного стресса, а соответственно, риск развития эндометриоза [34].

M.V. Zemel и X. Sun на мышинной модели продемонстрировали, что употребление пищи на основе молока приводит к снижению маркеров окислительного стресса, в частности фактора некроза опухоли (ФНО) альфа и ИЛ-6 [35]. Кроме того, молочная диета, богатая магнием, не только снижает уровень маркеров воспаления, но и расслабляет гладкую мускулатуру и потенциально снижает ретроградную менструацию [34–36]. При сравнении различных категорий молочных продуктов установлено, что высокое потребление сыра может снижать риск развития эндометриоза. При этом отмечается зависимость от дозы. Однако другие специфические молочные продукты, такие как цельное или обезжиренное молоко, мороженое и йогурт, не показали статистически значимой связи с риском развития эндометриоза. Потенциальные механизмы, объясняющие обратную зависимость между потреблением молочных продуктов и риском развития этого заболевания, связывают с наличием в молочных продуктах кальция и витамина D, которые играют роль в снижении регуляции факторов, стимулирующих рост, например инсулиноподобного фактора роста 1, и повышении регуляции трансформирующего фактора роста бета [33]. Кроме того, сывороточный белок, входящий в состав молочных продуктов, оказывает противовоспалительное, антиканцерогенное и иммуномодулирующее действие [8].

Связь между потреблением насыщенных жирных кислот, трансжиров и риском развития эндометриоза
Статистически значимая положительная корреляция между потреблением насыщенных жиров, а также трансжиров и риском развития эндометри-

кальций	красное мясо		бобовые	омега-3	фитоэстрогены	витамины группы С, В, Е	овощи и фрукты
	железо	ЖЖП					
						+	
+		+	+	+			
							+
	+						
		+					

оза наблюдалась в систематическом обзоре и мета-анализе, выполненных А. Arab и соавт. (ОР 1,06; 95% ДИ 1,04–1,09; $p < 0,001$; ОР 1,12; 95% ДИ 1,02–1,23; $p = 0,019$) [8]. При анализе в зависимости от потребления мононенасыщенных жиров и полиненасыщенных жиров (омега-3 и омега-6) статистически значимых отличий между исследуемыми группами в отношении ухудшения прогноза не выявлено [8].

В проспективном исследовании S.A. Missmer и соавт. [12] потребление трансжиров ассоциировалось с повышенным риском развития эндометриоза, в то время как потребление длинноцепочечных жирных кислот омега-3 снижало подобный риск. Это объясняется тем, что употребление трансжиров повышает уровень циркулирующих маркеров воспаления, таких как ИЛ-6 и ФНО-альфа, которые играют существенную роль в патогенезе эндометриоза [37]. Для дальнейшего изучения эффектов различных методов лечения А. Акуол и соавт. [38] провели рандомизированное контролируемое слепое проспективное исследование на самках крыс. В ходе исследования ткань эндометрия имплантировали в брюшную полость крыс для воссоздания модели эндометриоза. Через четыре недели перед началом лечения провели повторную лапаротомию с оценкой объемов имплантатов и уровня цитокинов. Крыс рандомизировали на три группы: группа витамина D (42 мкг/кг/сут), группа омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (450 мг/кг/сут) и контрольная группа (физраствор 0,1 мл/особь/сут). Лечение проводили в течение четырех недель. По окончании лечения была проведена третья лапаротомия для повторной оценки уровня цитокинов и объема имплантатов (после лечения), которые полностью иссекались для гистопатологического исследования. На основании полученных данных были сделаны выводы, что потребление омега-3 способно значительно влиять на уменьшение размеров эндометриоидных образований за счет снижения уровней ИЛ-6 и ФНО-альфа.

При анализе влияния диеты, богатой омега-3 жирными кислотами, на выраженность ассоциированного с эндометриозом симптома тазовой боли статистически значимой разницы между пациентками исследуемой группы и группы плацебо не зафиксировано [39].

Связь между потреблением фитоэстрогенов и риском развития эндометриоза

Фитоэстрогены – встречающиеся в природе растительные соединения, структурно и функционально схожие с эстрогенами [40, 41].

Сравнение потребления фитоэстрогенов между группой из 78 пациенток с лапароскопически подтвержденным эндометриозом и группой из 78 здоровых женщин, проведенное S. Youseflu и соавт., показало, что уровень потребления изофлавонов и лигнанов обратно коррелирует с риском развития эндометриоза [30].

В систематическом обзоре 19 из 22 исследований отмечалась способность фитоэстрогенов оказывать проапоптотический, противовоспалительный и антипролиферативный эффекты на культивируемые клетки [42].

Связь между потреблением витаминов и риском развития эндометриоза.

Роль алиментарных антиоксидантов в предотвращении рисков развития эндометриоза

Витамины, в частности С и Е, оказывают мощное антиоксидантное действие на перекисное окисление липидов (ПОЛ) [2]. J. Jurkiewicz-Przondziono и соавт. предположили, что витамины (D, E и витамины группы В) оказывают протективное действие в отношении развития эндометриоза [43].

В когортном исследовании А.М. Darling и соавт. [44] с участием 70 617 женщин (1383 пациентки экспериментальной группы с подтвержденным эндометриозом и 69 234 – контрольной) потребление продуктов, богатых фолиевой кислотой ($p = 0,003$), витаминами С ($p = 0,02$) и Е ($p < 0,0001$), наблюдалась обратная корреляция с вероятностью развития эндометриоза. Механизмы влияния витамина D на течение воспалительного процесса также были описаны рядом исследователей. Помимо регулирующего влияния на факторы, стимулирующие рост очагов и повышающие концентрацию трансформирующего фактора роста, противовоспалительное действие витамина D ассоциировалось со снижением уровня С-реактивного белка [33, 45]. Более того, в исследованиях показано, что витамин D способен стимулировать регуляторные Т-клетки и секрецию ИЛ-10, снижая концент-

рацию провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-17, и ослаблять активацию Т-хелперов первого типа, уменьшая активность процесса воспаления [46, 47], что может оказывать протективное действие в отношении развития эндометриоза [2].

Обсуждение

В данной работе представлены доказательства роли потребления отдельных продуктов питания в развитии и прогрессировании эндометриоза. На основании результатов систематических обзоров и метаанализов можно сделать вывод о значимой корреляции между потреблением красного мяса, трансжиров и прогрессированием эндометриоза [8, 17]. Кроме того, выявлены алиментарные факторы, способствующие профилактике развития данного заболевания. Так, рядом исследователей установлена взаимосвязь между повышенным потреблением молочных продуктов и снижением риска развития эндометриоза [8, 9, 34].

Безусловно, диета является модифицируемым фактором риска не только эндометриоза, но и других заболеваний репродуктивной системы. В исследовании С.А. Tully и соавт. [48] увеличение потребления рыбы и сокращение количества напитков с высоким содержанием сахара, а также мясных продуктов и общего количества жиров в рационе благотворно влияли на мужскую фертильность. Повышенное потребление простых углеводов может привести к увеличению концентрации циркулирующей глюкозы в крови, а соответственно продукции активных форм кислорода за счет аутоокисления глюкозы и образования конечных продуктов гликирования, что снижает качество спермы [49]. В свою очередь высокое содержание омега-3 жирных кислот и цинка в морепродуктах, наоборот, способно улучшить показатели спермы, поскольку и цинк, и омега-3 жирные кислоты играют важнейшую роль в процессе сперматогенеза [50].

Систематический обзор М. Abodi и соавт. [51] показал положительное влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на параметры женской фертильности в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Установлено, что уровень эстрадиола выше у женщин, потребляющих больше линоленовой кислоты [52]. Достаточное количество в рационе докозагексаеновой кислоты связано с уменьшением риска развития ановуляторной дисфункции и повышением уровня эстрадиола [53].

Литература

1. Эндометриоз. Клинические рекомендации. Минздрав России. М., 2020.
2. Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н., Харченко Э.И. Диета и эндометриоз. Обзор литературы. Лечащий врач. 2020; 3: 30–36.
3. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2015; 21 (5): 8–16.
4. Adamyan L., Kasyan V., Pivazyan L., et al. Laser vaporization compared with other surgical techniques in women with ovarian endometrioma: a systematic review and meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2023; 308 (2): 413–425.
5. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. Fertil. Steril. 2019; 111 (2): 327–340.

В исследовании F. Gonnella и соавт. [54] продемонстрировано, что диета, богатая жирами, может усиливать процессы воспаления и окислительный стресс в фолликулах и ооцитах. Кроме того, такая диета влияет на эпигенетические механизмы. В результате aberrантного метилирования изменяется уровень экспрессии ряда генов и белков, что отражается на массе тела и нарушает созревание ооцитов, приводит к дефектам развития эмбрионов и низкому качеству ооцитов.

Заключение

Эндометриоз – доброкачественная патология женской репродуктивной системы, которая характеризуется наличием ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки. Как этиология, так и патогенез эндометриоза не до конца изучены. Тем не менее на основании имеющихся данных можно сделать вывод, что диета и употребление определенных продуктов питания способны влиять на основные патогенетические механизмы эндометриоза, воздействуя воспалительные, гормональные, иммунные и эндокринные факторы.

Несмотря на то что результаты исследований влияния диеты и употребления определенных продуктов питания на риск развития эндометриоза ограничены и нередко противоречивы, систематические обзоры и метаанализы, представленные в данном обзоре, позволяют по-новому взглянуть на эту тему, актуализировав информацию.

В результате статистического анализа установлено, что оптимальное потребление молочных продуктов в целом, а также сокращение потребления красного мяса, трансжиров и насыщенных жиров могут эффективно снизить риск развития эндометриоза.

Кроме того, использование пищевых добавок, таких как витамины D, С, В, фитоэстрогены и полиненасыщенные жирные кислоты, ассоциируется с уменьшением вероятности развития этого состояния за счет снижения маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, ФНО-альфа и ИЛ-6.

Таким образом, изучение влияния отдельных продуктов питания на развитие и прогрессирование эндометриоза может открыть новые возможности профилактики и немедикаментозного лечения, а также усовершенствовать существующие подходы к ведению пациенток с эндометриозом. ❄

6. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., et al. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2021; 71: 14–26.
7. Адамян Л.В., Кузнецова М.В., Пивазян Л.Г. и др. Генетические аспекты эндометриоза и аденомиоза: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции.* 2023; 29 (4–2): 14–22.
8. Arab A., Karimi E., Vingrys K., et al. Food groups and nutrients consumption and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr. J.* 2022; 21 (1): 58.
9. Qi X., Zhang W., Ge M., et al. Relationship between dairy products intake and risk of endometriosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Front. Nutr.* 2021; 8: 701860.
10. Huijs E., Nap A. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *Reprod. Biomed. Online.* 2020; 41 (2): 317–328.
11. Nirgianakis K., Egger K., Kalaitzopoulos D.R., et al. Effectiveness of dietary interventions in the treatment of endometriosis: a systematic review. *Reprod. Sci.* 2022; 29 (1): 26–42.
12. Missmer S.A., Chavarro J.E., Malspeis S., et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (6): 1528–1535.
13. Parazzini F., Viganò P., Candiani M., Fedele L. Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod. Biomed. Online.* 2013; 26 (4): 323–336.
14. Stancliffe R.A., Thorpe T., Zemel M.B. Dairy attenuates oxidative and inflammatory stress in metabolic syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94 (2): 422–430.
15. Zemel M.B., Sun X., Sobhani T., Wilson B. Effects of dairy compared with soy on oxidative and inflammatory stress in overweight and obese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91 (1): 16–22.
16. Pei R., DiMarco D.M., Putt K.K., et al. Premeal low-fat yogurt consumption reduces postprandial inflammation and markers of endotoxin exposure in healthy premenopausal women in a randomized controlled trial. *J. Nutr.* 2018; 148 (6): 910–916.
17. Yamamoto A., Harris H.R., Vitonis A.F., et al. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219 (2): 178.e1–178.e10.
18. Brinkman M., Baglietto L., Krishnan K., et al. Consumption of animal products, their nutrient components and postmenopausal circulating steroid hormone concentrations. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010; 64 (2): 176–183.
19. García-Gómez E., Vázquez-Martínez E.R., Reyes-Mayoral C., et al. Regulation of inflammation pathways and inflammasome by sex steroid hormones in endometriosis. *Front. Endocrinol.* 2020; 10: 935.
20. Papier K., Fensom G.K., Knuppel A., et al. Meat consumption and risk of 25 common conditions: outcome-wide analyses in 475,000 men and women in the UK Biobank study. *BMC Med.* 2021; 19 (1): 53.
21. Andersson A.M., Skakkebaek N.E. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur. J. Endocrinol.* 1999; 140 (6): 477–485.
22. Fung T.T., Schulze M.B., Hu F.B., et al. A dietary pattern derived to correlate with estrogens and risk of postmenopausal breast cancer. *Br. Cancer Res. Treat.* 2012; 132 (3): 1157–1162.
23. Hurrell R., Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91 (5): 1461s–1467s.
24. Donnez J., Binda M.M., Donnez O., Dolmans M.M. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2016; 106 (5): 1011–1017.
25. Cacciottola L., Donnez J., Dolmans M.M. Can endometriosis-related oxidative stress pave the way for new treatment targets? *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 7138.
26. Iwabuchi T., Yoshimoto C., Shigetomi H., Kobayashi H. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015: 848595.
27. Адамян Л.В., Сонова М.М., Арсланян К.Н. и др. Окислительный стресс и эндометриоз: обзор литературы. *Лечащий врач.* 2019; 12: 20–25.
28. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г., Маилова К.С. Роль ферроптоза в патогенезе и прогрессировании эндометриоза. История вопроса и новые данные. *Проблемы репродукции.* 2023; 29 (5): 92–101.
29. Ng S.W., Norwitz S.G., Taylor H.S., Norwitz E.R. Endometriosis: the role of iron overload and ferroptosis. *Reprod. Sci.* 2020; 27 (7): 1383–1390.
30. Youseflu S., Jahanian Sadatmahalleh S.H., Mottaghi A., Kazemnejad A. Dietary phytoestrogen intake and the risk of endometriosis in Iranian women: a case-control study. *Int. J. Fertil. Steril.* 2020; 13 (4): 296–300.
31. Reger M.K., Zollinger T.W., Liu Z., et al. Association between urinary phytoestrogens and C-reactive protein in the continuous national health and nutrition examination survey. *J. Am. Coll. Nutr.* 2017; 36 (6): 434–441.
32. Almeida-de-Souza J., Santos R., Lopes L., et al. Associations between fruit and vegetable variety and low-grade inflammation in Portuguese adolescents from LabMed Physical Activity Study. *Eur. J. Nutr.* 2018; 57 (6): 2055–2068.
33. Trabert B., Peters U., De Roos A.J., et al. Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. *Br. J. Nutr.* 2011; 105 (3): 459–467.
34. Mozaffarian D., Pischon T., Hankinson S.E., et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79 (4): 606–612.
35. Zemel M.B., Sun X. Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans. *J. Nutr.* 2008; 138 (6): 1047–1052.

36. Pei R., Dimarco D.M., Putt K.K., et al. Low-fat yogurt consumption reduces biomarkers of chronic inflammation and inhibits markers of endotoxin exposure in healthy premenopausal women: a randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2017; 118 (12): 1043–1051.
37. Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K., et al. Endometriosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018; 4 (1): 9.
38. Akyol A., Şimşek M., İlhan R., et al. Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2016; 55 (6): 835–839.
39. Nodler J.L., DiVasta A.D., Vitonis A.F., et al. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020; 112 (1): 229–236.
40. Piecuch M., Garbicz J., Waliczek M., et al. I am the 1 in 10-what should I eat? A research review of nutrition in endometriosis. *Nutrients.* 2022; 14 (24): 5283.
41. Habib N., Buzzaccarini G., Centini G., et al. Impact of lifestyle and diet on endometriosis: a fresh look to a busy corner. *Prz. Menopauzalny.* 2022; 21 (2): 124–132.
42. Bartiromo L., Schimberni M., Villanacci R., et al. Endometriosis and phytoestrogens: friends or foes? A systematic review. *Nutrients.* 2021; 13: 2532.
43. Jurkiewicz-Przondziona J., Lemm M., Kwiatkowska-Pamuła A., et al. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. *Ginekol. Pol.* 2017; 88 (2): 96–102.
44. Darling A.M., Chavarro J.E., Malspeis S., et al. A prospective cohort study of vitamins B, C, E, and multivitamin intake and endometriosis. *J. Endometr.* 2013; 5 (1): 17–26.
45. Kriegel M.A., Manson J.E., Costenbader K.H. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease? A systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2011; 40 (6): 512–531.e8.
46. Chambers E.S., Hawrylowicz C.M. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2011; 11 (1): 29–36.
47. Correale J., Ysraelit M.C., Gaitán M.I. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain.* 2009; 132 (Pt 5): 1146–1160.
48. Tully C.A., Alesi S., McPherson N.O., et al. Assessing the influence of preconception diet on male fertility: a systematic scoping review. *Hum. Reprod. Update.* 2024: dmad035.
49. Bonnefont-Rousselot D. Glucose and reactive oxygen species. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2002; 5 (5): 561–568.
50. Fallah A., Mohammad-Hasani A., Colagar A.H. Zinc is an essential element for male fertility: a review of Zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization. *J. Reprod. Infertil.* 2018; 19 (2): 69–81.
51. Abodi M., De Cosmi V., Parazzini F., Agostoni C. Omega-3 fatty acids dietary intake for oocyte quality in women undergoing assisted reproductive techniques: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022; 275: 97–105.
52. Hammiche F., Vujkovic M., Wijburg W., et al. Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. *Fertil. Steril.* 2011; 95 (5): 1820–1823.
53. Mumford S.L., Chavarro J.E., Zhang C., et al. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 103 (3): 868–877.
54. Gonnella F., Konstantinidou F., Di Berardino C., et al. A systematic review of the effects of high-fat diet exposure on oocyte and follicular quality: a molecular point of view. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (16): 8890.

Eating Behavior and Endometriosis: Is There a Relationship?

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,3,4}, L.G. Pivazyan², Yu.D. Davydova⁵, S.G. Isaeva⁵

¹ Russian University of Medicine

² Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Laura G. Pivazyan, laurapivazyan98@gmail.com

Endometriosis is a benign gynecologic disease characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterine cavity. The prevalence of this disease reaches 10–15 per cent among women of reproductive age. Currently, the association between dietary patterns and the risk of development and progression of this disease is being actively studied. The aim of this literature review is to summarize and analyze the relevant data on the impact of the consumption of certain food groups on the pathogenesis of endometriosis. This could be helpful in inventing new methods of prevention and personalized treatment of endometriosis based on the dietary intake.

Keywords: endometriosis, diet, pathogenesis, eating behavior



XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО

5–6 декабря 2024

Гибридный формат

«Рэдиссон Славянская» гостиница и деловой центр (г. Москва, Площадь Европы, д.2)



Подробная информация и регистрация на сайте mk.mediexpo.ru

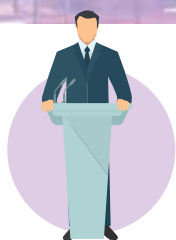
XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – «Медицина и качество – 2024» – главное итоговое мероприятие в системе здравоохранения России. Принять участие в конференции можно в двух форматах: очно или онлайн



Пленарное заседание с участием первых лиц системы здравоохранения



Секционные заседания, стратегические сессии, круглые столы, мастер-классы



Подведение итогов Премии «За качество и безопасность медицинской деятельности»



Специализированная выставка медицинских изделий, оборудования, информационных продуктов



Заявка по XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и качество – 2024» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования

По вопросам участия в программе конференции: ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора: +7 (495) 980-29-35, info@nqi-russia.ru, nqi-russia.ru



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Российский университет медицины

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Перспективы применения препаратов, содержащих наночастицы металлов, в акушерско-гинекологической практике

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2}, М.Д. Васильева³

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Васильева М.Д. Перспективы применения препаратов, содержащих наночастицы металлов, в акушерско-гинекологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 78–81.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-78-81

Ученые всего мира давно пытаются найти лекарство от рака, универсальное средство против бактерий, к которому не будет вырабатываться резистентность. Одним из перспективных направлений лечения этих заболеваний представляется применение препаратов на основе наночастиц металлов. В статье проанализированы существующие методы использования наночастиц серебра и золота в медицинской практике.

Ключевые слова: наночастицы, нанозолото, наносеребро, таргетная терапия, антибиотики, гинекология и акушерство

Введение

Наночастицы – это частицы, размеры которых варьируются в пределах от 1 до 100 нм. Их можно рассматривать как промежуточные объекты между атомами и малыми кластерами, с одной стороны, и блочными материалами – с другой. Особенность наноразмерного состояния вещества состоит в существенном влиянии поверхностных свойств на физико-химические характеристики нанообъектов. Иными словами, свойства наночастиц зависят от их размеров. Это следствие того, что в наночастицах большая доля атомов находится на поверхности.

Наночастицы металлов представляют большой интерес для современной науки, технологии и медицины, поскольку по сути являются мостом между макроскопическими материалами и атомами. В настоящее время активно исследуются физико-химические свойства и характеристики наночастиц как благородных металлов (в частности, золота, серебра, платины), так и других недргоценных металлов (меди) [1].

Наночастицы можно получать физическими, химическими и биологическими методами. Чаще применяются физико-химические методы получения наночастиц металлов – радиационно-химический, фотохимический, химическое восстановление из раствора. В результате каждого из синтезов получают частицы, отличающиеся чистотой и размером. При химическом способе получения в качестве восстановительных агентов могут использоваться глюкоза, аскорбиновая кислота, гидразин, боргидрид натрия и др. [2]. Однако необходимо отметить, что применение химических

восстановителей неизбежно приводит к образованию побочных продуктов, а следовательно, к загрязнению коллоидов, очистка которых является трудоемкой задачей и в фармацевтической промышленности почти не используется. Подобного недостатка лишены радиационно-химический и фотохимический методы получения наночастиц в водных растворах, основанные на реакции восстановления ионов Ag^+ активными частицами, образующимися под действием излучения на раствор. Так, процессы формирования наночастиц серебра в водных растворах при радиационно-химическом восстановлении ионов серебра включают генерацию гидратированных электронов в воде и их последующие реакции с ионами металла, что в конечном счете приводит к образованию коллоидов. Однако коллоидные металлы агрегативно неустойчивы, поэтому для получения наночастиц необходимо использовать различные стабилизирующие агенты, среди которых широкое распространение получили полимеры [3]. Присутствие полимера-стабилизатора предотвращает укрупнение, агрегацию и седиментацию образующихся наночастиц серебра. В нанокompозитных материалах на основе серебра полимеры выполняют роль стабилизатора, образуя на поверхности наночастиц защитную оболочку. Широко распространены нанокompозиты на основе водорастворимых синтетических полимеров: поли-N-винилпирролидона, полиэтиленгликоля, поливинилового спирта, полиамидаминовых дендримеров, поливинилтриазолов. Чаще в медицинских целях используют полиакриловую кислоту или полиэтилимин, не токсичные для человека и биосовместимые [4].

В зависимости от металлической начинки препараты могут иметь различные сферы применения. Рассмотрим применение наночастиц серебра и наночастиц золота в медицине, в частности в акушерско-гинекологической практике.

Наночастицы серебра

С развитием науки и нанотехнологий ученые пытаются найти идеальный антибиотик, к которому не будет вырабатываться резистентность бактерий. В качестве перспективных лекарственных средств рассматриваются препараты на основе наночастиц серебра.

Наночастицы серебра могут применяться как компоненты высокоэффективных противогрибковых и антимикробных препаратов. Среди металлов серебро характеризуется наиболее сильным бактерицидным действием. Фармакологическая активность обусловлена тем, что серебро является кислотой Льюиса, то есть акцептором электронной пары, веществом, способным принимать электроны.

Подробнее антибактериальный эффект наносеребра можно описать так: наночастицы прикрепляются к клеточной стенке бактерии, нарушая ее функционирование, разрушают стенку и мембрану, проникая в клетку, где впоследствии связываются с фосфор- и серосодержащими молекулами. В результате нарушается жизнедеятельность клетки, что приводит к ее гибели. Благодаря такому механизму действия наночастицы серебра активны против широкого спектра микроорганизмов и грибов.

Ионы и наночастицы серебра характеризуются различными противомикробными эффектами – от бактерицидного (убивают микробы) до бактериостатического (препятствуют размножению микробов). Следует также отметить, что, несмотря на появление различных антибиотиков, использование наночастиц серебра остается актуальным, поскольку в отличие от антибиотиков они не вызывают формирования резистентности со стороны бактерий. Кроме того, наноразмерное серебро может использоваться в ничтожно малых концентрациях без потери антимикробных свойств и с минимальным токсичным воздействием на организм человека.

Наночастицы серебра проявляют высокую бактерицидную активность в отношении как аэробных и анаэробных микроорганизмов (в том числе устойчивых к антибиотикам), так и некоторых вирусов и грибов. Патогенная микрофлора намного более чувствительна к ионам и наночастицам серебра, чем непатогенная, поэтому препараты на основе Ag действуют избирательно, в большей степени уничтожая вредные микроорганизмы. Серебро в виде как наночастиц, так и ионов обладает более мощным антимикробным эффектом, чем пенициллин, биомидин и другие антибиотики, и оказывает губительное действие на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий, в частности на *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, представляющих особый интерес для клиницистов [5–7].

Нельзя не отметить важную иммуномодулирующую функцию серебра в качестве микроэлемента. Серебро

значительно повышает специфическую защиту организма, особенно на фоне ослабленного иммунитета [8]. Возможно также использование наночастиц как бицидных добавок – в виде модификатора для создания и производства разнообразных материалов, покрытий и других видов продукции с бактерицидными свойствами.

Благодаря высокой антибактериальной/антимикробной активности коллоидное серебро можно рассматривать как антисептик, способствующий профилактике развития послеоперационных инфекций [9, 10]. Проблема резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам многих классов приобретает все более угрожающий характер. Из-за этого ученые вынуждены искать новые лекарственные формы для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний.

Обычно препараты, содержащие наночастицы серебра, применяются местно в виде мазей и кремов, например, для лечения ран и ожогов. Для более эффективного и быстрого заживления хирургических ран применяются специальные повязки, пропитанные нанокompозитами серебра [11]. К преимуществам данного терапевтического материала относится возможность комбинировать одновременно несколько компонентов без потери свойств каждого из них.

Используя гемостатические препараты на основе наносеребра, можно улучшить исход хирургического лечения пациенток с патологией матки.

И.Ю. Ильина и Ю.Э. Доброхотова изучали воздействие наночастиц серебра в растворе серебряной соли полиакриловой кислоты после выполнения экцизии шейки матки. Согласно результатам исследования, при обработке послеоперационного поля этим гемостатическим препаратом значительно уменьшается вероятность кровоизлияния и улучшается состояние микрофлоры слизистой оболочки влагалища и шейки матки, что снижает риск послеоперационных осложнений и дальнейших рецидивов [12].

Полиакрилаты серебра успешно используются для эффективной остановки кровоизлияний при обработке хирургических и других ран, в том числе паренхиматозных органов. Приоритетная задача хирурга акушера-гинеколога – сохранить репродуктивную систему женщины, поэтому вопрос эффективного гемостаза актуален как никогда. Исследования показывают, что использование средств, в состав которых входят наночастицы серебра, вместе с баллонным вагинальным катетером позволяет избежать удаления матки и других органов репродукции. У рожениц и пациенток после миомэктомии препарат предотвращает диффузную кровоточивость и развитие гематом [13, 14]. Не исключены также снижение интeроперационных повреждений тканей яичников с сохранением овариального резерва и уменьшение вероятности образования рубца после операции кесарева сечения у пациенток с избыточной массой тела во избежание накладывания гемостатических швов [13, 15].

Разработан метод хирургического лечения девочек-подростков с полной асимметричной и поперечной перегородкой влагалища с нарушением оттока менструальной

крови с помощью резектоскопии. Метод предполагает применение раствора коллоидного серебра для уменьшения и предотвращения кровотечения, что ускоряет процесс послеоперационного восстановления и реабилитации с сохранением девственной плевы [16].

Таким образом, наночастицы серебра имеют широкий спектр применения в медицине в целом и в гинекологии в частности.

Наночастицы золота

Наночастицы золота имеют ограниченную сферу применения в отличие от наночастиц серебра. Вероятно, это связано с большей атомной массой, большим количеством энергетических уровней, что обуславливает специфические физико-химические свойства золота.

Химическая стабильность, низкая токсичность, разные методы синтеза и модификации наночастиц золота способствуют их применению в различных сферах медицины, таких как диагностика, адресная доставка лекарственных средств, фототермическая и фотодинамическая терапия. Высокое соотношение площади поверхности и объема наночастиц существенно облегчает возможность получения комплексных наноплатформ, которые в перспективе можно использовать сразу в нескольких терапевтических и диагностических направлениях. Уникальные электрические и оптические свойства, мощное радиосенсибилизирующее действие наночастиц золота, известное как локализованный поверхностный плазмонный резонанс, способствуют диагностике различных заболеваний.

Показано, что наночастицы золота, равно как и наночастицы оксида металла, характеризуются минимальным сопутствующим повреждением здоровых тканей, в силу чего являются потенциальными кандидатами на использование в качестве целевых средств доставки лекарств, флуоресцентных биологических агентов, а также в лечении онкологических заболеваний [17].

Благодаря модификации наночастицы золота обладают низкой иммуногенностью, но высокой биосовместимостью. Значит, такие частицы можно использовать в качестве носителя для транспортировки вакцин [18]. Показано, что нанозолото усиливает иммунный ответ *in vivo*, особенно в отношении инфекций, вызванных вирусными возбудителями (клещевой энцефалит, вирус иммунодефицита человека, гепатит В).

По регистрации сигнала нанокompозита золота, локализованного на поверхности электрода, можно электрохимически определить уровень специфического биологического маркера повреждения ткани миокарда (тропонина I) в плазме крови [3].

Наночастицы золота активно применяются в фототермальной терапии (избирательное уничтожение патогенных микроорганизмов при нагревании). Нанокompозиты активно поглощают излучение в ближнем инфракрасном диапазоне, для которого тело человека относительно прозрачно. Например, такой способ применяют для уничтожения внутриклеточных паразитов *Toxoplasma gondii*, вызывающих токсоплазмоз. В этих целях используют наночастицы

золота в комплексе с антителами. Иммуноглобулины позволяют нанозолоту селективно связываться с агентом-мишенью, а затем под воздействием лазерного инфракрасного излучения наночастицы нагреваются, что и приводит к гибели до 83% токсоплазм. Наночастицы золота начали применять в онкологии сравнительно недавно. Однако их свойства связывают с революционным прорывом в диагностике и лечении онкологических заболеваний [18].

Нанозолото используется в качестве маркера для диагностики и терапии онкологических заболеваний. Селективность действия наночастиц на опухолевые ткани может быть также связана с особенностями строения и роста опухолевых клеток. Такие клетки делятся быстро, в их оболочке образуются полости (эффект повышенной проницаемости и удерживания), что облегчает проникновение наночастиц непосредственно в клетку. Повышенная кислотность внутри опухолевой клетки также способствует адресной и своевременной доставке лекарственных средств внутрь пораженного органа. После связывания наночастиц с опухолевыми клетками пораженный орган облучают инфракрасным лазером малой мощности. Излучение лазера, как и в случае фототермальной терапии, поглощается наночастицами золота, которые в ответ генерируют ультразвуковые и тепловые волны. Возникает локальный нагрев, вызывающий адресное высвобождение лекарственных средств, заключенных в золотую капсулу [18].

Максимальный эффект в таргетной терапии рака обеспечивают звездообразные наночастицы золота размером около 25 нм. Высокая площадь поверхности таких частиц позволяет увеличить загрузку лекарственных средств, а их остроконечная форма способствует активному поглощению света, обеспечивая адресную выгрузку связанных терапевтических агентов. Биосовместимые наночастицы золота, модифицированные молекулами, способными селективно взаимодействовать с раковыми клетками, – идеальное средство для гипертермического лечения опухолей [18].

Перспективы применения наночастиц золота в акушерстве и гинекологии связаны с диагностикой и лечением онкологических заболеваний. Благодаря уникальным электрическим и оптическим свойствам, а также способности образовывать прочные комплексы с биомолекулами наночастицы золота активно используют при разработке биосенсоров. Существуют ДНК-биосенсоры на основе оксида графена, модифицированного наночастицами золота, для обнаружения ряда маркеров, в том числе белка на поверхности клеток рака молочной железы [19].

Заключение

В настоящее время активно развиваются био- и нанотехнологии. Появляются новые препараты, синтезированные на матрице наночастиц различных металлов с уникальными физическими и химическими свойствами. В перспективе возможны создание новых универсальных антибиотиков, разработка новых методов лечения онкологических заболеваний и транспортировки лекарственных средств. ❧

Литература

1. Мамучиева М.Б., Компанцев Д.В., Саградян Г.В. Современные аспекты использования наноматериалов в бальнеологии и медицине (обзор литературы). Актуальные проблемы медицины. 2017; 19 (268): 20–22.
2. Балоян Б.М., Колмаков А.Г., Алымов М.И. Наноматериалы. Классификация, особенности свойств, применение и технологии получения. М., 2007.
3. Mkrtchyan K.V., Pigareva V.A., Zezina E.A. Preparation of biocidal nanocomposites in X-ray irradiated interpolyelectrolyte complexes of polyacrylic acid and polyethylenimine with ag-ions. *Polymers*. 2022; 14 (20): 4417.
4. Климов Д.И., Зезина Е.А., Сыбачин А.В. Радиационно-химический синтез металлических наночастиц в полимерных покрытиях. Полимеры в стратегии научно-технического развития РФ. «Полимеры-2020». М., 2020; 300–300.
5. Григорьев М.Г., Бабич Л.Н. Использование наночастиц серебра против социально значимых заболеваний. Молодой ученый. 2015; 9: 396–401.
6. Габриелян Л.С., Трчуниан А.А. Антибактериальные свойства наночастиц серебра и мембранотропные механизмы их действия. Журнал Белорусского государственного университета. Биология. 2020; 3: 64–71.
7. Бурмистров В.А., Богданчикова Н.Е., Гюсан А.О. Перспективы использования препаратов наноструктурированного серебра для борьбы с инфекционными заболеваниями, включая COVID-19. Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (5): 4–15.
8. Станишевская И.Е., Стойнова А.М., Марахова А.И. Наночастицы серебра: получение и применение в медицинских целях. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; 1: 66–69.
9. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Кадыков В.А. Современные антисептические средства в обработке операционного поля. Вестник современной клинической медицины. 2020; 13 (3): 51–58.
10. Морозов А.М., Пельтихина О.В., Пичугова А.Н. Методы обработки операционного поля (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2020; 27 (2): 51–56.
11. Майорова А.В., Сысуев Б.Б., Ханалиева И.А. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран. Фармация и фармакология. 2018; 6 (1): 4–32.
12. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Совершенствование методов хирургического лечения патологии шейки матки. РМЖ. Мать и дитя. 2022; 5 (3): 189–194.
13. Баринов С.В., Медяникова И.В., Тирская Ю.И. и др. Приращение плаценты в области рубца на матке после миомэктомии: комбинированный подход при оперативном родоразрешении. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 2: 88–91.
14. Safin D.A., Romanov D.V. Using silver poly (acrylate) matrix (Haemoblock) in children with lymphatic malformations. *J. Ped. Surg. Case Rep*. 2019; 46: 101214.
15. Савельева И.В., Блауман С.И., Бухарова Е.А. К вопросу об улучшении исходов родов при оперативном родоразрешении беременных с ожирением и избыточной массой тела. Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины. Омск, 2018; 36–40.
16. Батырова З.К., Чупрынин В.Д., Уварова Е.В. и др. Способ хирургического лечения при полной асимметричной и поперечной перегородке влагалища с нарушением оттока менструальной крови с помощью резектоскопии. Патент № RU 2778781 C1 Российская Федерация, МПК А61В 17/42.
17. Басалаева О.Г., Басалаев Ю.М. Медицинское применение нанотехнологий. Техника и технологии: пути инновационного развития. Курск, 2022; 50–54.
18. Guo J, Rahme K., He Y., et al. Gold nanoparticles enlighten the future of cancer theranostics. *Int. J. Nanomedicine*. 2017; 12: 6131–6152.
19. Kang S., Ahn S., Lee J., et al. Effects of gold nanoparticle-based vaccine size on lymph node delivery and cytotoxic T-lymphocyte responses. *J. Control. Release*. 2017; 256: 56–67.

Prospects for the Use of Preparations Containing Metal Nanoparticles in Obstetric and Gynecological Practice

Ye. V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2}, M.D. Vasilyeva³

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Russian University of Medicine

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Scientists around the world have been trying for a long time to find a cure for cancer, a universal remedy against bacteria, to which resistance will not be developed. One of the promising areas of treatment for these diseases is the use of drugs based on metal nanoparticles. The article analyzes the existing methods of using silver and gold nanoparticles in medical practice.

Keywords: nanoparticles, nanogold, nanosilver, targeted therapy, antibiotics, gynecology and obstetrics

¹ Морозовская
детская городская
клиническая больница,
Москва

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

³ Российская детская
клиническая
больница – филиал
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский
университет
медицины

Моделирование нового поколения: перспективы и возможности 3D-технологий в гинекологии

А.Ю. Курмангалеева^{1, 2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3, 4}

Адрес для переписки: Алия Юнусовна Курмангалеева, askarova -aliya@yandex.ru

Для цитирования: Курмангалеева А.Ю., Сибирская Е.В. Моделирование нового поколения: перспективы и возможности 3D-технологий в гинекологии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 82–87.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-82-87

В статье представлены новейшие достижения в области 3D-моделирования и трехмерной печати, их применение, перспективы и возможности. Сегодня медицина высоких технологий является одной из самых быстро развивающихся отраслей благодаря активному использованию инновационного оборудования, разработанного на основе последних научных и технических достижений.

Ключевые слова: 3D-моделирование, трехмерная печать, биопечать, оперативная гинекология, хирургия, репродуктивное здоровье

Современные технологии в области 3D-визуализации открывают докторам широкие возможности для использования этих инновационных методов в значимых и важных сферах гинекологии и хирургии. Создание искусственной человеческой кожи, тканей и органов может звучать как сценарий научной фантастики, однако это становится реальностью. В мировых научных лабораториях и медицинских учреждениях прогресс в технологиях 3D-печати и моделирования открывает новые перспективы для лечения пациентов и проведения научных исследований. В ближайшем будущем биопечать обещает стать значительным достижением в области здравоохранения и развития персонализированного подхода в медицине. В хирургической практике специалисты традиционно опираются на предыдущий опыт и знания, а также на визуальные данные, полученные с помощью ультразвукового исследования,

магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). Однако из-за сложности анатомического строения оперируемой области двухмерные или виртуальные изображения иногда оказываются недостаточными для точной передачи структурных деталей. Тогда трехмерная печать модели анатомии пациента будет способствовать персонализированному предоперационному планированию [1].

Вместо просмотра объемных моделей на плоском экране компьютера физические модели, созданные путем 3D-печати, предлагают реальное ощущение глубины и тактильную обратную связь. Исследования показали, что хирурги, применяющие 3D-печатные модели для предоперационного планирования, достигают лучших результатов, включая сокращение продолжительности операции, снижение кровопотери и уменьшение длины хирургического разреза [2, 3].

Глобальная стратегия Всемирной организации здравоохранения в области цифрового здравоохранения на 2020–2025 гг. направлена на улучшение глобального здоровья через интеграцию и оптимальное использование цифровых технологий [4]. Стратегия предполагает разработку стандартов, укрепление управления данными, повышение цифровой грамотности и поддержку инноваций для обеспечения доступного и качественного здравоохранения. Основная идея направлена на повышение уровня здоровья каждого человека за счет активизации разработки и внедрения доступных, экономичных, масштабируемых и эффективных цифровых инструментов в медицине.

Модели, созданные с помощью 3D-печати, имеют ряд преимуществ. Например, они улучшают тактильное понимание строения анатомических структур, позволяют с высокой точностью отрепетировать все хирургические этапы операции, создать индивидуальные импланты и протезы, облегчить доступ к операционному полю, а также улучшить контакт между хирургом и пациентом. Технология трехмерной печати – инновационная технология, набирающая популярность благодаря доступности, высокой эффективности и быстрому производству. Она позволяет создавать трехмерные объекты из CAD-моделей (Computer Aided Design – системы автоматизированного проектирования) за счет послойного нанесения материала с помощью специализированных принтеров из оригинального 3D-цифрового изображения [5, 6].

Благодаря уменьшению стоимости производства 3D-принтеров и улучшению их точности и скорости отрасль 3D-печати получила мощный импульс к развитию во многих секторах, в том числе в медицине. В медицинской сфере 3D-печать активно применяется в производстве слуховых аппаратов, протезировании конечностей, создании имплантов, изготовлении точных моделей органов. В зависимости от потребностей эти предметы могут быть изготовлены из разнообразных материалов, включая полимеры, металлы и керамику.

Создание 3D-моделей на основе МРТ или КТ происходит в три этапа: получение изображения, его обработка и 3D-печать.

Современные методы обучения и исследования в области медицины включают использование как цифровых, так и печатных моделей. Они оказываются ценным инструментом для изучения структуры женских репродуктивных органов и плода, демонстрируя как анатомические особенности, так и патологические изменения [7–10]. Возможности врачей, ученых и студентов в отношении изучения объемной анатомии человеческого эмбриона были ограничены, в том числе из-за этических аспектов. Однако новые цифровые модели, созданные для 3D-визуализации

и печати, призваны помочь в изучении процессов развития человеческого эмбриона [11].

Еще одной областью применения 3D-печати является производство инструментов для хирургических и гинекологических операций [12–14]. Такие инструменты могут быть полезны не только в рутинной клинической работе, но и при выполнении уникальных операций. 3D-печать дает возможность адаптировать и индивидуализировать существующие хирургические приспособления, а также разрабатывать новые модели с нуля. Эта технология предоставляет широкие возможности для сокращения затрат на создание новых инструментов и способствует распространению новаторских идей в области хирургического инструментария [15].

3D-моделирование как инструмент визуализации в предоперационной подготовке

М. Barbosa и соавт. [16] не только изучили применение 3D-моделирования в репродуктивной гинекологии. Разработав модели на основе изображений МРТ у пациенток с бесплодием, они сообщили, что модели обеспечили более качественное предоперационное планирование, способствовали снижению количества осложнений, травматизации во время процедуры получения ооцитов, способствуя сохранению овариального резерва.

S. Aluwee и соавт. [17] в целях улучшения хирургического планирования создали предоперационные модели матки у пяти пациенток с выявленным раком эндометрия. Результаты показали, что модели имеют высокую точность с ошибкой от 1,19 до 2,22 мм и положительно воспринимаются как хирургами для планирования операций, так и пациентами для повышения осведомленности.

A. Maskey и соавт. [18] в качестве предоперационного планирования создали трехмерную напечатанную модель матки, полученной на основе МРТ беременной пациентки с множественной миомой матки перед операцией кесарева сечения. Модель точно отображала количество, размер и расположение миомы матки и была представлена на акушерском многопрофильном совещании. Во время операции модель напрямую коррелировала с анатомией пациентки для определения оптимального доступа. Исходы матери и плода были превосходными.

C. Cooke и соавт. [19] в целях предоперационной подготовки (перед миомэктомией) напечатали 3D-модели мультифиброидной матки двух пациенток. Изучение данных моделей помогло хирургам четко спланировать объем операции, методы остановки кровотечения, продолжительность операции и оценить риск возможных осложнений. Это укрепило уверенность в разработанном хирургическом плане и положительно отразилось на исходе операции.

Интересно, что анализ экономии затрат, проведенный D. Ballard и соавт. [20], показал, что использование 3D-печатных моделей для предоперационного планирования или в качестве интраоперационных хирургических направляющих в ортопедии либо челюстно-лицевой хирургии в среднем сокращает время операции на 60 минут.

В недавнем исследовании P. Ravi и соавт. [21] были проанализированы затраты и эффективность использования 3D-печати в академической больнице в течение года: расчетное экономленное время процедуры в среднем составило 29,9 минуты.

Применение 3D-моделирования и дополненной реальности

Инновационная система навигации, основанная на принципах дополненной реальности (augmented reality – AR), – передовая технология, предоставляющая хирургам возможность визуализации структур, расположенных под поверхностью тканей, непосредственно во время просмотра эндоскопических видеозаписей. Ее ключевая функция заключается в интеграции трехмерных виртуальных моделей, созданных на основе данных КТ или МРТ, в реальный хирургический процесс в режиме реального времени. Накоплен опыт использования AR-систем при различных хирургических вмешательствах, в частности при простатэктомии, адреналэктомии, резекции печени, а также в нейрохирургии и ортопедии [22].

В Мюнхене на Международном симпозиуме смешанной и дополненной реальности (International Symposium on Mixed and Augmented Reality – ISMAR) в 2014 г. T. Collins и соавт. впервые представили систему интраоперационной навигации для гинекологов, использующую AR для визуализации миомы матки [23]. Разработка включала в себя две ключевые фазы – сегментации и слияния. На этапе сегментации происходит разделение внешней поверхности матки и миомы на отдельные сегменты с помощью предоперационной МРТ, после чего рентгенолог создает трехмерную модель органа. Далее, в фазе слияния, модель синхронизируется с лапароскопическим изображением матки, что позволяет хирургу видеть миому внутри матки как бы сквозь прозрачную поверхность. Процесс слияния проходит автоматически, обеспечивая точность позиционирования до 1 мм даже при движении матки. Система демонстрирует высокую устойчивость к различным внешним воздействиям, включая движения хирургических инструментов и камеры, а также к размытию изображения. Алгоритмы системы могут эффективно функционировать на стандартных персональных компьютерах с видеокартами, оборудованными графическими процессорами.

Впоследствии N. Bourdel и соавт. [24] провели исследование оценки дополненной реальности (AR) при выполнении миомэктомии. 3D-модель матки с смоделированными шестью миомами размером 20 мм, созданная благодаря трехмерной печати, была помещена в лапароскопический тренажер. Исследователи сравнивали точность локализации миом хирургами при использовании технологии AR и без нее, в условиях, максимально приближенных к «золотому стандарту», когда доступна только МРТ. Десять резидентов, используя инструменты на тренажере, определяли точки на поверхности модели матки, ближайшие к миоме. Результаты показали существенное улучшение точности при использовании AR: средняя точность в контрольной группе составила 16,80 мм, в группе с AR – 0,64 мм. Время выполнения задания было сопоставимо в обеих группах, а оценка сложности задания значительно ниже в группе AR. Показано, что система AR способна увеличить точность локализации миомы в 20 раз, улучшить комфорт хирургов и потенциально сделать лапароскопическую миомэктомию проще, безопаснее и эффективнее. Данная технология также позволяет заранее планировать этапы операции, например оптимизировать разрезы до начала лапароскопии и визуализировать их в реальном времени в ходе операции.

Применение персонализированных 3D-моделей в гинекологической практике

J. Hakim и соавт. [25] применили 3D-моделирование при создании вагинальных стентов и расширителей для детей и подростков после хирургических операций по поводу атрезии влагалища. Предполагается, что такой подход улучшает процесс заживления тканей: стенты и расширители адаптируются в зависимости от возраста и состояния тканей, а также степени и направления их растяжения.

L. Ravan и соавт. [26] представили модифицированную технику лечения синдрома Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера с помощью вагинопластики с гетерологичным трансплантатом и специального индивидуального расширителя, созданного 3D-принтером, из полимолочной кислоты.

В настоящее время особое внимание уделяется моделированию устройств для брахитерапии, систем для баллонной тампонады при послеродовых кровотечениях, вагинальных колец.

Брахитерапия – метод радиационного лечения, при котором радиоактивный материал (например, Ra-226, Ir-192, I-125, Cs-137, Co-60) помещается непосредственно внутрь пораженного органа. Такой подход позволяет доставлять высокие дозы радиации прямо к центру опухоли и интересующей зоне, при этом минимизируя воздействие на окружающие критические органы и ткани. Метод широко применяется в терапии рака

шейки матки, матки, простаты, влагалища, пищевода, прямой кишки, языка и др. Смоделированные устройства обычно представляют собой адаптированные аппликаторы для вагинальных цилиндров или шаблоны для игл, используемые в интерстициальной брахитерапии у больных раком влагалища, шейки матки или эндометрия (первичные, локально распространенные или рецидивирующие формы) [27].

В настоящее время доступен ряд биосовместимых материалов для 3D-печати, каждый из которых обладает различными уникальными радиологическими характеристиками, что делает их ценными для применения в медицине. Эти материалы состоят в основном из комбинации биосовместимых поликарбонатной и полипропиленовой смол. Некоторые из них обогащены тяжелыми металлами, что открывает новые возможности для точной 3D-модуляции доз облучения в тканях пациента [28].

P. Jiang и соавт. [29] оценили эффективность и безопасность высокодозной брахитерапии у 32 пациенток с помощью печати индивидуальных моделей при рецидивирующем раке шейки матки (n = 17), эндометрия (n = 4), влагалища (n = 2), яичников (n = 3), карциноме культи влагалища (n = 4), вульвы (n = 1), эндометриальной стромальной саркоме (n = 1). Индивидуальные 3D-модели, используемые в исследовании, повысили точность имплантации, упростили интраоперационную процедуру. Изучение и обучение этой технике должны быть продолжены.

В исследованиях H.V.Z. Logar и соавт. [30], а также H. Yuan и соавт. [31] в отличие от стандартных устройств использование индивидуальных аппликаторов и шаблонов для наведения при брахитерапии позволило увеличить дозу облучения на целевые области и снизить дозу на соседние органы у пациентов с гинекологическими злокачественными новообразованиями, предварительно обработанными внешним лучевым облучением.

В исследовании A. Qu и соавт. [32] применение 3D-печатных шаблонов в ходе направляемой абляционной брахитерапии с использованием йода-125 способствовало уменьшению ошибок совмещения и повышению точности прокола иглы у 38 пациенток с гинекологическими злокачественными новообразованиями.

Еще одна область применения 3D-моделирования – изготовление пессариев. Так, M. Barsky и соавт. [33] разработали индивидуальный силиконовый пессарий с помощью трехмерной печати и доказали эффективность в лечении стрессового недержания мочи в отсутствие осложнений.

S. Eder и соавт. [34] провели исследование в целях улучшения вагинальных пессариев для лечения стрессового недержания мочи с помощью 3D-печати из термопластичных полиуретанов разной твердости и гидрофильности. Особое внимание

уделялось одновременному высвобождению лекарственного вещества. Ученые достигли данного эффекта за счет погружения пессария в раствор с лекарственным средством.

Последнее десятилетие трехмерная печать активно развивается в сфере фармации, доставки лекарственных средств в виде адаптированных лекарственных форм в соответствии с потребностями каждого пациента.

M. Tiboni и соавт. [35] изготовили вагинальное кольцо, наполненное клотримазолом, путем моделирования 3D-печати методом наплавления, объединив лекарственное средство с термопластичным полиуретаном с использованием экструзии горячего расплава. Кольца были разработаны с помощью компьютера, а затем напечатаны с двумя различными концентрациями лекарственного средства (2 и 10%). Для оценки эффективности против *Candida albicans* интравагинальные кольца сначала прошли тест на диффузию в агар. Кольцо с нагрузкой 10% было выбрано для дальнейших исследований. Высвобождение лекарственного средства оценивали в двух различных средах (50%-ном этаноле и вагинальной жидкости). Отмечалось замедленное высвобождение в течение семи дней. Затем был проведен анализ времени уничтожения *in vitro* против *C. albicans* в вагинальной жидкости. Наблюдалось полное ингибирование роста через пять дней по сравнению с контролем.

Пролапс тазовых органов поражает до 50% рожавших женщин. Традиционно используемые пессарии имеют ряд недостатков: вызывают дискомфорт, эрозию, кровотечение, требуют частого применения кремов с эстрогеном.

В рамках исследования J. Long и соавт. [36] с помощью 3D-печати был разработан пессарий, высвобождающий эстриол в течение трех месяцев. Пессарий с содержанием 10%-ного эстриола обеспечивал оптимальную дозу 0,8 мг ежедневно.

S. Honh и соавт. оценили удовлетворенность лечением у восьми пациенток с пролапсом тазовых органов до и после трехнедельного испытания. Все пациентки сообщили об улучшении или отсутствии изменений, а также отметили простоту использования и комфорт.

I. Koutsamanis и соавт. [37] в целях повышения и сохранения высокого уровня комплаентности и персонализации применения лекарственных средств представили устройства длительного действия (пессарии) на основе небiorазлагаемого материала, а именно термопластичного эластомера на основе полиэстера, и сравнили с обычными имплантами на основе EVA и силиконов, высвобождающих прогестерон. Как выяснилось, изготовленные на 3D-принтере импланты, приготовленные по разработанной технологии погружения в растворитель, обеспечивают высвобождение прогестерона с фармакологически значимой скоростью, аналогичной

скорости высвобождения лекарственных средств на основе EVA и силиконов. Но термопластичный эластомер продемонстрировал исключительную способность к индивидуальной печати сложных геометрических фигур.

Немаловажным преимуществом трехмерной печати является и создание многокамерных капсульных устройств для индивидуальных комбинаций лекарственных средств, доз с учетом кинетики высвобождения. Такие капсульные устройства, способные транспортировать несовместимые лекарственные средства или разные лекарственные средства, были успешно изготовлены из термопластичных материалов А. Maroni и соавт. [38].

Заключение

Применение 3D-печати в медицине, а именно в гинекологической практике, является рево-

люционным шагом, позволяющим не только улучшить качество и доступность медицинской помощи, но и значительно расширить границы возможного в лечении и реабилитации больных. Основные направления использования этой технологии – от создания точных анатомических моделей для обучения и планирования операций до инновационного производства персонализированных лекарственных форм и имплантатов – демонстрируют ее многообещающий потенциал в обеспечении более точного, эффективного и персонализированного подхода к лечению. Перед медицинским сообществом стоит задача дальнейшего исследования и оптимизации подобных технологий, чтобы максимально раскрыть потенциал и сделать их доступными для широкого применения. 📌

Литература

1. Ganguli A., Pagan-Diaz G.J., Grant L., et al. 3D printing for preoperative planning and surgical training: a review. *Biomed. Microdevices*. 2018; 20 (3): 65.
2. Marconi S., Pugliese L., Botti M., et al. Value of 3D printing for the comprehension of surgical anatomy. *Surg. Endosc.* 2017; 31 (10): 4102–4110.
3. Punyaratabandhu T., Liacouras C., Pairojboriboon S. Using 3D models in orthopedic oncology: presenting personalized advantages in surgical planning and intraoperative outcomes. *3D Print. Med.* 2018; 4 (1):12.
4. Глобальная стратегия в области цифрового здравоохранения на 2020–2025 гг. (Global Strategy on Digital Health 2020–2025). Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. AlRawi A., Basha T., Elmeligy A.O., et al. The role of three-dimensional printed models in women's health. *Women's Health*. 2023; 19: 17455057231199040.
6. Flaxman T.E., Cooke C.M., Miguel O.X., et al. A review and guide to creating patient specific 3D printed anatomical models from MRI for benign gynecologic surgery. *3D Print. Med.* 2021; 7 (1): 17.
7. Brumpt E., Bertin E., Tatu L., Louvrier A. 3D printing as a pedagogical tool for teaching normal human anatomy: a systematic review. *BMC Med. Educ.* 2023; 23 (1): 783.1.
8. Young J.C., Quayle M.R., Adams J.W., et al. Three-dimensional printing of archived human fetal material for teaching purposes. *Anat. Sci. Educ.* 2019; 12 (1): 90–96.
9. Jones D.G. Three-dimensional printing in anatomy education: assessing potential ethical dimensions. *Anat. Sci. Educ.* 2019; 12 (4): 435–443.
10. Yuen J. What is the role of 3D printing in undergraduate anatomy education? A scoping review of current literature and recommendations. *Med. Sci. Educ.* 2020; 30 (3): 1321–1329.
11. Azkue J.J. External surface anatomy of the postfolding human embryo: computer-aided, three-dimensional reconstruction of printable digital specimens. *J. Anatomy*. 2021; 239 (6): 1438–1451.
12. George M., Aroom K., Hawes H.G., et al. 3D printed surgical instruments – the design and fabrication process. *World J. Surg.* 2017; 41 (1): 314–319.
13. Hoang D., Perrault D., Stevanovic M., Ghiassi A. Surgical applications of three-dimensional printing: a review of the current literature & how to get started. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4 (23): 456.
14. Alzoubi L., Aljabali A.A.A., Tambuwala M.M. Empowering precision medicine: the impact of 3D printing on personalized therapeutic. *AAPS PharmSciTech.* 2023; 24 (8): 228.
15. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Закуринова Е.С. и др. Ближайшие и отдаленные перспективы 3D-printing в акушерстве и гинекологии. *Уральский медицинский журнал*. 2021; 20 (1): 76–81.
16. Barbosa M.Z., Zylbersztejn D.S., Mattos L.A. Three-dimensionally-printed models in reproductive surgery: systematic review and clinical applications. *Minerva Ginecol.* 2019; 71 (3): 235–244.
17. Sayed Aluwee S.A.Z.B., Zhou X., Kato H., et al. Evaluation of pre-surgical models for uterine surgery by use of three-dimensional printing and mold casting. *Radiol. Phys. Technol.* 2017; 10 (3): 279–285.
18. Mackey A., Ng J.I., Core J., et al. Three-dimensional-printed uterine model for surgical planning of a cesarean delivery complicated by multiple myomas. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133 (4): 720–724.
19. Cooke C., Flaxman T., Sheikh A., et al. 3D Printing in gynecologic surgery – an innovative tool for surgical planning. *J. Min. Inv. Gynecol.* 2019; 26 (7 Suppl): S19–S20.

20. Ballard D.H., Mills P., Duszak R., et al. Medical 3D printing cost-savings in orthopedic and maxillofacial surgery: cost analysis of operating room time saved with 3D printed anatomic models and surgical guides. *Acad. Radiol.* 2020; 27 (8): 1103–1113.
21. Ravi P., Burch M.B., Farahani S., et al. Utility and costs during the initial year of 3D printing in an academic hospital. *J. Am. Coll. Radiol.* 2023; 20 (2): 193–204.
22. Мелкозерова О.А., Мурзин А.В. Новые технологии визуализации в оперативной гинекологии: стратегии и перспективы. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2022; 22 (1): 52–57.
23. Collins T., Pizarro D., Bartoli A., et al. Computer-assisted laparoscopic myomectomy by augmenting the uterus with pre-operative MRI data. 2014 IEEE International Symposium on Mixed and Augmented Reality (ISMAR). Munich, Germany, 2014; 243–248.
24. Bourdel N., Collins T., Pizarro D., et al. Augmented reality in gynecologic surgery: evaluation of potential benefits for myomectomy in an experimental uterine model. *Surg. Endosc.* 2017; 31 (1): 456–461.
25. Hakim J., Smith P.A., Cohn W.E., Dietrich J.E. Innovative use of 3D printers in pediatric and adolescent gynecology. *J. Ped. Adolesc. Gynecol.* 2016; 29 (2): 205–206.
26. Pavan L.L., Bourguignon G.A., Ubertazzi E.P. Vaginoplasty: modified McIndoe using xenograft and a tailored 3D-printer mold. *Int. Urogynecol. J.* 2021; 32 (8): 2283–2285.
27. Sekii S., Tsujino K., Kosaka K. Inversely designed, 3D-printed personalized template-guided interstitial brachytherapy for vaginal tumors. *J. Contemp. Brachytherapy.* 2018; 10 (5): 470–477.
28. Semeniuk O., Cherpak A., Robar J. Design and evaluation of 3D printable patient-specific applicators for gynecologic HDR brachytherapy. *Med. Phys.* 2021; 48 (7): 4053–4063.
29. Jiang P., Qu A., Wei S. The preliminary results of 3-dimensional printed individual template assisted 192Ir high-dose rate interstitial brachytherapy for central recurrent gynecologic cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2020; 19: 1533033820971607.
30. Logar H.B.Z., Hudej R., Segedin B. Development and assessment of 3D-printed individual applicators in gynecological MRI-guided brachytherapy. *J. Contemp. Brachytherapy.* 2019; 11 (2): 128–136.
31. Yuan X., Zhang Y., Miao J. Dosimetric analysis of 3D-printed minimally invasive-guided template in the combined intracavitary/interstitial brachytherapy treatment of locally advanced cervical cancer. *Int. J. Gynecologic Cancer.* 2019.
32. Qu A., Jiang P., Wei S. Accuracy and dosimetric parameters comparison of 3D-printed non-coplanar template-assisted computed tomography-guided iodine-125 seed ablative brachytherapy in pelvic lateral recurrence of gynecological carcinomas. *J. Contemp. Brachytherapy.* 2021; 13 (1): 39–45.
33. Barsky M., Kelley R., Bhora F.Y. Customized pessary fabrication using three-dimensional printing technology. *Obstet. Gynecol.* 2018; 131 (3): 493–497.
34. Eder S., Wiltschko L., Koutsamanis I., et al. Toward a new generation of vaginal pessaries via 3D-printing: concomitant mechanical support and drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2022; 174: 77–89.
35. Tiboni M., Campana R., Frangipani E. 3D printed clotrimazole intravaginal ring for the treatment of recurrent vaginal candidiasis. *Int. J. Pharm.* 2021; 596: 120290.
36. Long J., Zidan G., Seyfoddin A., et al. An estriol-eluting pessary to treat pelvic organ prolapse. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 20021.
37. Koutsamanis I., Paudel A., Alva Zúñiga C.P., et al. Novel polyester-based thermoplastic elastomers for 3D-printed long-acting drug delivery applications. *J. Control. Release.* 2021; 335: 290–305.
38. Maroni A., Melocchi A., Parietti F., et al. 3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery. *J. Control. Release.* 2017; 268: 10–18.

The Role of 3D Modeling and Printing in Gynecology: Prospects and Opportunities

A.Yu. Kurmangaleeva^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3,4}

¹ *Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow*

² *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

³ *Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University*

⁴ *Russian University of Medicine*

Contact person: Aliya Yu. Kurmangaleeva, askarova-aliya@yandex.ru

The article presents the latest advances in the field of 3D modeling and three-dimensional printing, their application, prospects, and opportunities. High-tech medicine today is one of the fastest-growing industries, thanks to the active use of innovative equipment developed based on the latest scientific and technical achievements.

Keywords: 3D modeling, three-dimensional printing, bioprinting, surgical gynecology, surgery, reproductive health

¹ Российский университет медицины

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

³ Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Применение искусственного интеллекта в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,3,4}, Л.Г. Пивазян², С.Г. Исаева⁵, С.К. Мурватова⁵, Е.Д. Нахапетян⁴

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Применение искусственного интеллекта в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 88–95.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-19-88-95

Искусственный интеллект (ИИ) активно внедряется в современное здравоохранение в качестве синергиста и помощника практикующих врачей. ИИ используется на всех этапах диагностического поиска большинства гинекологических заболеваний, при разработке наиболее эффективного плана лечения и оценке предикторов исхода терапии. Цель обзора – обобщить данные о применении ИИ в гинекологической практике. Представлена общая характеристика видов ИИ. Проанализирована эффективность применения разных методов машинного обучения в диагностике и лечении заболеваний молочной железы, шейки матки и яичников.

Ключевые слова: искусственный интеллект, диагностика, терапия, гинекология

Введение

Искусственный интеллект (ИИ) открывает широкие возможности для улучшения качества оказываемой медицинской помощи во многих странах мира. Методы машинного обучения активно применяются для разработки алгоритмов, направленных на автоматизацию процессов диагностики и подбора лечения исходя из особенностей пациента, что значительно повышает точность и скорость диагностического поиска и эффективность лечения. ИИ позволяет анализировать большие объемы данных, в частности молекулы-предикторы прогрессирования заболеваний, генетические карты и сигнальные пути патологических процессов, которые могут быть полезны для прогнозирования эффективности назначаемого лечения. Однако ИИ не следует рассматривать как единственный способ считывания и анализа полученных данных, ведь прорыв в сфере здравоохранения возможен благодаря синергизму ИИ и врача.

Типы искусственного интеллекта

В медицине выделяют и применяют два основных типа ИИ:

- 1) символический, представляющий собой систему, способную анализировать полученные медицинские данные и на их основании устанавливать связи между симптомами, заболеваниями и вероятными диагнозами;
- 2) несимволический, к которому относится машинное обучение [1].

Машинное обучение – наиболее распространенный и применяемый на сегодняшний день тип ИИ. Создание определенной программы и настройка необходимых параметров позволяют сравнить входные (загружаемые) и выходные (проанализированные программой) изображения. Первоначально данная методика была применена в лучевой диагностике, где ИИ использовался для анализа рентгенологических изображений, а также снимков, полученных при вы-

полнении компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), на основании предварительно внесенной обучающей базы [2].

Машинное обучение может быть реализовано посредством методов опорных векторов [3], нейронных сетей [4], random forest [5–11] и др. Методы опорных векторов и random forest подходят для работы с комбинациями числовых характеристик, типичных для клинических факторов, таких как возраст, индекс массы тела или вариации числа геномных копий. Обучение с помощью искусственных нейронных сетей (ANN), или глубокого обучения, в настоящее время стало доминирующим инструментом в машинном обучении. Оно включает в себя множество слоев, соединенных «нейронами». Эти слои несут информацию об объектах, описывают иерархию. Иными словами, ANN имитируют интеллект мозга с помощью различных математических уравнений, программного обеспечения или электронных схем. Важным компонентом ANN является метод нормализации, который поддерживает входные и выходные данные в заданных диапазонах, необходимые для считывания результата проведенного анализа.

Особого внимания заслуживает подтип глубоких нейронных сетей – сверточные нейронные сети (CNN), которые применяются для анализа изображений. Для реализации данных изображений, как правило, используются графические процессоры (GPU). CNN позволяют проводить обучение непосредственно на необработанных изображениях и способны извлекать расширенные представления из входных изображений. Однако, несмотря на преимущества, CNN имеет недостатки. Данная модель распознает только те изображения, с параметрами которых ознакомлена. То есть новые изображения, с которыми модель ранее не сталкивалась, плохо поддаются анализу. Именно поэтому необходимо расширять спектр обучения, тем самым создавая общий, а не специализированный алгоритм [12].

Еще одна разновидность машинного обучения – глубокое обучение, позволяющее разрабатывать множество схем автоматизированного обнаружения и диагностики. Оно генерирует новые алгоритмы обработки медицинских изображений. Модели, основанные на глубоком обучении, эффективны благодаря точности в интерпретации результатов. Кроме того, они позволяют более точно установить стадию процесса, что в свою очередь помогает врачу с выбором тактики лечения и значительно снижает риск медицинских ошибок [13].

X. Chen и соавт. описали разные виды глубокого обучения [14]. В зависимости от меток в обучающем наборе глубокое обучение подразделяют на контролируемое, неконтролируемое и полуконтролируемое [15]. Контролируемое помечает все обучающие изображения, а модель оптимизируется с использованием пар «изображение – метка». Для неконтролируемого обучения модель анализирует и изучает лежащие в основе шаблоны или скрытые структуры данных без меток. Полуконтролируемым называется обучение, когда от-

мечена только небольшая часть обучающих данных. Модель изучает взаимосвязь «ввод – вывод» на основании помеченных данных и усиливается за счет изучения семантических и мелкозернистых функций с помощью немаркированных данных [16].

Сегодня глубокое обучение широко применяется в ультразвуковом исследовании яичников. Y. Gao и соавт. в ретроспективном исследовании описали разработанную модель глубокой сверточной нейронной сети (DCNN), которая позволяет автоматизировать оценку ультразвуковых изображений, что способствует более точной диагностике рака яичников [17]. Авторы собрали ультразвуковые изображения органов малого таза из десяти больниц Китая за период с сентября 2003 г. по май 2019 г. Исследователи проанализировали данные пациентов в возрасте ≥ 18 лет с поражениями придатков при ультразвуковом исследовании (УЗИ). В ходе исследования сравнивали диагностическую ценность DCNN и мануального анализа специалистов УЗ-диагностики. Анализ показал, что более точная диагностика рака яичников проведена с помощью DCNN. Средняя точность оценок с помощью ИИ для врачей УЗ-диагностики составила 0,876 и увеличилась при использовании модели глубокой сверточной нейронной сети (DCNN; $p < 0,05$). Таким образом, авторы работы четко показали преимущество УЗИ совместно с моделью DCNN перед мануальной диагностикой рака яичников [18]. Еще одной ветвью машинного обучения является модель random forest (BiMM). Данный метод представляет собой алгоритм машинного обучения, который может применяться для разработки моделей прогнозирования кластеризованных продольных бинарных исходов. Нередко он находит применение в диагностике рака молочной железы. J.L. Spreiser и соавт. использовали указанную модель машинного обучения для создания визуального веб-сервера для прогнозирования иммунного подтипа пациентов с тройным негативным раком молочной железы (TNBC) [19]. Метод random forest послужил основой для создания веб-сервиса, позволяющего строить модель прогнозирования иммунного подтипа рака молочной железы и эффективности ИСВ.

Применение искусственного интеллекта в диагностике рака яичников

В данном случае применение ИИ основано на выявлении и дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников исходя из анализа результатов инструментальных исследований (МРТ, КТ, УЗИ) с помощью радиомикки. Этот метод позволяет анализировать количественные показатели радиологических изображений посредством поиска их отличительных особенностей и формирования из них фенотипов патологических образований, что значительно повышает чувствительность расшифровки за счет выявления недоступных человеческому глазу элементов анализируемого изображения. Интеграция автоматизированной сегментации опухолей на основе машинного обучения

необходима как минимум для диагностики рака яичников, поскольку применение более стандартизированных и специализированных подходов к интерпретации изображений способствует формированию окончательного диагноза, основанного на глубоком и послойном анализе предоставленных изображений, исключающем потенциальные ошибки, которые могли возникнуть из-за человеческого фактора.

Так, E. Amidi и соавт. использовали метод опорных векторов (алгоритм контролируемого обучения) и обобщенные линейные модели при анализе изображений, полученных с помощью фотоакустического и ультразвукового исследования, для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований яичников [20]. Авторы выяснили, что спектральные характеристики, полученные с помощью фотоакустической визуализации, могут быть использованы для классификации рака яичников. При этом именно метод опорных векторов считается наиболее прогрессивным типом машинного обучения в процессе дифференциальной диагностики новообразований яичников, поскольку связан с неструктурированными и полуструктурированными данными.

Были проведены исследования по определению стадий злокачественности [21, 22] и дифференциальной диагностике серозной карциномы высокой и низкой степени [23]. L. Qian и соавт. использовали многовариантную модель логистической регрессии в сочетании с МРТ-моделью радиомики, классической и комбинированной моделями [21]. Показано, что традиционная модель наиболее эффективна в выявлении различий между новообразованиями стадий I–II злокачественности, что является ключевым моментом в предоперативной диагностике рака яичников, ведь стадия злокачественности напрямую коррелирует с предполагаемым объемом и методом лечения.

Помимо ранее перечисленных моделей использовалась глубокая модель машинного обучения [24, 25]. F. Christiansen и соавт. проанализировали применение метода глубокого машинного обучения в дифференциальной диагностике рака яичников на основе приведенных УЗ-изображений [24]. Исходя из результатов данного исследования, можно сделать вывод, что модель глубокого обучения способна выявлять злокачественное новообразование с диагностической точностью, сравнимой с таковой мануального метода (анализ изображения врачом-экспертом), но с меньшими временными затратами. Помимо анализа изображений существуют методы, основанные на обнаружении биомаркеров-предикторов рака яичников. Например, F. Hamidi и соавт. [26] использовали регрессию Лассо и эластичную сетчатую регрессию для выявления типов микроРНК, характерных для рака яичников.

Применение искусственного интеллекта как предиктора эффективности лечения рака яичников

На данный момент можно определить опухоли яичников, которые дают положительный ответ на те-

рапию ингибиторами поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, модуляторами гормональных рецепторов, ингибиторами контрольных точек. Возможно также выявление опухолей, резистентных и чувствительных к препаратам платины. Диагностируют наличие дефицита гомологичной рекомбинации, мутаций BRCA1 и BRCA2 соматических генов и генов зародышевой линии. ИИ может быть использован в целях обнаружения предикторов эффективности химиотерапии, ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы. При этом определить эффективность бевацизумаба при раке яичников на данный момент невозможно [27].

S. Negro и соавт. применяли модель глубокого машинного обучения classify the whole slide (CLAM) совместно с методом whole slide imaging для выявления мутации в генах BRCA1/2 [28]. С учетом наличия/отсутствия дефекта указанных генов онкологи подбирают терапию.

J. Ma и соавт. описали применение модели в качестве предиктора эффективности химиотерапии препаратами платины при раке яичников [29]. Использовалась нормальная логистическая модель регрессии для анализа представленных параметров (возраст, размер опухоли, стадия по FIGO и т.д.), которые в дальнейшем включались в анализ, проводимый с помощью мультивариантной модели регрессии. Показано, что стадия по FIGO, класс, количество циркулирующих опухолевых клеток и уровень СА-125 – независимые факторы в прогнозировании исхода лечения рака яичников.

Применение искусственного интеллекта в диагностике рака молочной железы

Модели машинного обучения и радиомикю можно применять и для дифференциальной диагностики новообразований молочной железы. Именно раннее выявление онкологического заболевания способно предотвратить его прогрессирование и повысить шансы на эффективность терапии [30]. На данный момент используются различные методы скрининга рака молочной железы: маммография, МРТ, КТ, УЗИ. K.E. Oh и соавт. в 2023 г. опубликовали метаанализ, в котором описали применение радиомики для дифференциальной диагностики образований молочной железы [31]. На текущий момент золотым стандартом выявления типа новообразования молочной железы является биопсия. На основании результатов данного метаанализа можно сделать вывод, что применение радиомики в качестве неинвазивного метода первой линии скрининга позволяет извлечь количественные характеристики опухоли и провести ее послойный анализ. В дальнейшем это может ускорить процесс определения типа исследуемой опухоли. Еще одним преимуществом радиомики является возможность обнаружения редких, трудно диагностируемых типов рака молочной железы, например инвазивного микропапиллярного рака, с более точным определением глубины инвазии [32]. Применение ИИ помогает выявить вовлечение

лимфатических узлов в процесс метастазирования. Y.-L. Tang и соавт. использовали модель глубокого машинного обучения для обнаружения метастазов в подмышечных лимфатических узлах на основании анализа УЗ-изображений [33]. Одновременно с автоматической детекцией метастазов два специалиста вручную оценивали состояние лимфатических узлов. Установлено, что ИИ с большей точностью определяет наличие патологических образований ($p < 0,05$). Кроме того, машинное обучение помогает хирургам-онкологам определиться с объемом оперативного вмешательства.

J. Ma и соавт. сгенерировали модель для определения иммунного окружения опухоли, чтобы решить вопрос о проведении органосохраняющей операции [34]. ИИ выявляет положительные и отрицательные края резекции, что помогает установить степень риска (высокая, низкая) подобного оперативного вмешательства.

Применение искусственного интеллекта в качестве предиктора эффективности лечения рака молочной железы

Рак молочной железы – крайне гетерогенное заболевание. Подобрать адекватную терапию непросто, это кропотливый и трудоемкий процесс. Разные фенотипы опухолей неодинаково реагируют на цитотоксические агенты, которые считаются главными составляющими лечения рака молочной железы. С помощью ИИ можно прогнозировать результаты ПЦР-диагностики до начала неoadъювантной химиотерапии. Это может помочь онкологам максимально персонализировать применяемые схемы лечения и повысить ответ на лечение [35].

L. Stetson и соавт. описали применение мультиномики в совокупности с алгоритмами машинного обучения (random forest; support vector machines – метод опорных векторов) в качестве предиктора результативности химиотерапии таксаном при раке молочной железы [36].

Применение искусственного интеллекта в диагностике дисплазии и рака шейки матки

Модели ИИ применяются при диагностике рака шейки матки и внутриэпителиальной неоплазии шейки матки. С помощью машинного обучения оцениваются результаты кольпоскопии, МРТ, КТ, цитологического исследования шейки матки.

Опубликовано множество исследований, посвященных применению машинного обучения в кольпоскопии в процессе скрининга рака шейки матки. Например, Р. Хуе и соавт. проанализировали эффективность работы ИИ в отношении ручной расшифровки специалистами 19 000 кольпоскопических образцов [37]. Показано, что метод машинного обучения в 82,2% случаев (мануальный скрининг – 65,9%) выявляет аномальную кольпоскопическую картину (АКК), показывая при этом минимальные ложноположительные результаты. Помимо выявления дисплазии средней (CIN II) и тяжелой степени

(CIN III) была построена шкала рисков (какие пациентки в большей степени подвержены предраковым заболеваниям), а также описан процесс подбора места прицельной биопсии шейки матки при условии нормальной кольпоскопической картины у пациенток с положительным ВПЧ высокого онкогенного типа и LSIL/HSIL в мазках на онкоцитологию из шейки матки.

Р. Хуе и соавт. применяли модель глубокого машинного обучения (U-Net, YOLO) для выявления АКК [38]. С помощью ИИ были проанализированы изображения, полученные с использованием кольпоскопа, у 19 435 пациенток. Помимо выявления HSIL/LSIL степеней были предложены участки, из которых предполагался забор материала на биопсию. Достоверность результатов, полученных на основании диагностики изображений с помощью модели машинного обучения, оказалась выше, чем достоверность традиционного анализа изображений специалистами (82,2 против 65,9%). Однако остаются сложности с дифференциальной диагностикой стадий патологического процесса шейки матки.

Учитывая результаты исследований, можно предположить, что применение машинного обучения в кольпоскопии снизит количество ложноположительных результатов и сократит время врачей на выявление АКК. Однако на данный момент не разработано таких алгоритмов, которые полностью самостоятельно могли бы проводить дифференциальную диагностику патологических процессов шейки матки с указанием точной стадийности процесса.

Помимо рутинного анализа данных, полученных при кольпоскопии, в 2017 г. был разработан новый алгоритм – цервикография с применением Fast R-CNN для выявления аномальных клеток экзоцервикса после предварительной фокусировки оптического прибора на определенном участке шейки матки с точностью до 91% [38]. Вместе с тем данная модель глубокого машинного обучения была построена таким образом, что объединяла дисплазию средней и тяжелой степени (CIN II, CIN III), а также рак шейки матки в единую группу. Поэтому проводить дифференциальную диагностику предраковых состояний и рака с помощью данного алгоритма не представляется возможным. Следует отметить, что цервикография – метод, который не применяется в рутинной практике в странах с высоким уровнем развития медицины.

Применение ИИ при анализе цитологических мазков из шейки матки, как и при машинном анализе любых изображений, предполагает пять этапов: получение изображения, предварительную обработку, сегментацию, выделение клеточного ядра и цитоплазмы, извлечение признаков, а также их классификацию. Машинное обучение применяется на этапах сегментации и классификации для автоматического анализа мазков, что помогает повысить эффективность скрининга.

F.H. Araújo и соавт. применяли ИИ для дифференциальной диагностики LSIL или ASCUS стадий, используя изображения клеток шейки матки, полученные

после проведения PAP-теста [39]. Однако подобный метод требовал мануальной ассистенции для обнаружения и получения изображений отдельных клеточек. В свою очередь С.-W. Wang и соавт. разработали алгоритм на основе глубокого машинного обучения по автоматическому анализу HSIL стадии и рака шейки матки с использованием техники whole slide imaging [40].

Говоря об эффективности ИИ при анализе цитологической картины шейки матки, можно предположить, что технология машинного обучения способна с высокой точностью выявлять поражение стадии HSIL и выше. За короткий период времени автоматизированная система способна выявлять и маркировать атипичные клетки. Это призвано помочь цитологам быстрее проводить скрининг дисплазии шейки матки тяжелой степени. Однако существуют и ограничения. ИИ не выявляет атипичные клетки на размытых участках изображения. Если резкость и четкость изображения в области анализируемой клетки снижены или одна клетка перекрывает другую, программа с трудом проводит скрининг данного элемента. Поэтому сегодня автономно (без привлечения цитологов) проводить скрининг дисплазии и рака шейки матки на основании PAP-теста невозможно.

Применение искусственного интеллекта в диагностике синдрома поликистозных яичников

ИИ используется не только для диагностики онкологических заболеваний или как предиктор результативности лечения. ИИ применяется и на этапах выявления гинекологических эндокринопатий. Так, в настоящее время ИИ активно внедряется в процесс диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [41]. С помощью ИИ анализируются УЗ-изображения [42, 43], физикальные и гормональные параметры [43–45], экспрессируемые ДНК и РНК [46, 47]. Впоследствии делается вывод о наличии/отсутствии у пациенток данной патологии.

В настоящее время чаще применяются модели машинного обучения для анализа предполагаемого диагноза СПКЯ на основе УЗ-изображений. Однако из-за возможной нечеткой визуализации яичников в ходе УЗИ и человеческого фактора на этапе интерпретации результатов исследования разрабатываются новые методы анализа инструментальных и лабораторных данных пациенток с подозрением на СПКЯ.

Способы применения ИИ в диагностике СПКЯ, исходя из результатов УЗ-исследований, можно разделить на две группы:

- 1) автоматизированная обработка изображений с последующей сегментацией, выделением ключевых признаков и классификацией предварительно обработанных изображений;
- 2) метод глубокого машинного обучения на основании предоставленных УЗ-изображений в отсутствие этапа обработки, который хотя и достигает высокого уровня точности в анализе и классифи-

кации изображений, но имеет ограничение – существенные временные затраты на обучение и вычисления.

Соответственно внедрение изолированной техники глубокого машинного обучения в повседневную врачебную и диагностическую практику не совсем целесообразно [48]. При диагностике СПКЯ необходимо обратить внимание на расширенное машинное обучение.

S. Suha и соавт. изучали различия четырех типов машинного обучения в постановке данного диагноза [49]. Они сравнили обычную технику машинного обучения (анализ УЗ-изображения, классификация проанализированного изображения с использованием наивного байесовского классификатора, модели дерева решений, модели опорных векторов и метода k-ближайших соседей), обычную технику машинного обучения с уменьшением признаков (определяется оптимальный и сокращенный набор признаков из заданного изображения после его предварительной обработки методом главных компонент и автоматического установления взаимодействий Chi-square), технику глубокого обучения (анализ изображения с проведением тонкой настройки слоев) и расширенную технику (комбинация глубокого машинного обучения и стекинга – алгоритм ансамблирования). Согласно результатам данного исследования, два первых метода, основанных на традиционных алгоритмах машинного обучения, гораздо менее эффективны, в частности из-за большого количества признаков, анализируемых на УЗ-изображении или выявляемых для их последующего сокращения. Третий метод, в основе которого лежит глубокое машинное обучение, требует больше времени для вычислительных манипуляций. Гибридный метод обеспечивает максимальную точность – 99,89%. При этом временные затраты на выполнение анализа относительно небольшие. Однако одного изучения УЗ-снимков при постановке диагноза СПКЯ недостаточно. Гиперандрогения, нарушение менструального цикла, поликистоз – триада симптомов, которые должны быть выявлены для постановки данного диагноза [50]. При учете только результатов УЗИ диагноз СПКЯ неправилен.

Неверные интерпретации данных искусственным интеллектом

Несмотря на все преимущества и удобства использования ИИ, необходимо помнить, что ИИ не заменит врача. Применение ИИ требует соблюдения этики и конфиденциальности, что и является одной из самых больших проблем. Для обучения алгоритмов ИИ необходимы высококачественные данные, которые зачастую недоступны.

Как уже отмечалось, несмотря на все преимущества, ИИ способен совершать ошибки и не дает стопроцентной гарантии адекватности анализа и последующего результата. Поэтому ИИ не может полностью заменить оценку врачей.

В многочисленных исследованиях, в частности мета-анализах, авторы рекомендуют обращать внимание на процент эффективности и чувствительности моделей машинного обучения в предварительной постановке диагноза. Исследователи не отрицают, что нередко классические методы диагностики преобладают над стремительно развивающимися моделями машинного обучения. Так, в PubMed мы обнаружили статью А.К. Clift и соавт., в которой сравнивали эффективность машинного обучения и регрессионных методов для разработки модели, способной оценить десятилетний риск смертности от рака молочной железы любой стадии [51]. В популяционном когортном исследовании участвовали 141 765 женщин в возрасте 20 лет и старше с диагнозом инвазивного рака молочной железы (период – с 1 января по 31 декабря 2020 г.). Среди методов машинного обучения в исследовании использовались XGBoost и искусственная нейронная сеть. Регрессионный подход заключался в применении регрессии пропорциональных рисков Кокса и конкурирующих рисков. Модель оценивали с помощью внутренней/внешней перекрестной валидации. Для оценки производительности модели, транспортабельности и клинической ценности использовали метаанализ случайных эффектов, объединяющий оценки показателей дискриминации и калибровки, калибровочные графики и анализ кривой принятия решений [51]. Анализ кривой принятия решений показал, что модели регрессии Сох и конкурирующих рисков имеют более высокую клиническую ценность, чем упомянутые выше модели машинного обучения. Метод XGBoost, как и нейросетевые подходы, показал неустойчивую калибровку по группам стадий рака, особенно при опухолях стадий III–IV. По мнению авторов данного исследования, машинное обучение не всегда является самым эффективным и точным методом диагностики злокачественных новообразований [51].

На неверные интерпретации ИИ указывают Н.С. Dong и соавт. [52]. Исследователи проверяли точность ИИ при определении глубины инвазии миометрия методом глубокого обучения на МР-изображениях. Авторы получили 4896 увеличенных контрастом T1-взвешенных изображений (T1w) и T2-взвешенных изображений (T2w) от 72 пациенток с диагнозом патологической карциномы эндометрия стадии I. Изображения 24 (33,3%) пациенток использовались для обучения ИИ, а изображения 48 (66,7%) – для оценки точности модели. В качестве ИИ применялась глубокая нейронная сеть U-Net. ИИ проанализировал все случаи и отсортировал их по стадиям IA и IB. Про-

центный уровень точности интерпретации ИИ при T1w с контрастированием был выше (79,2%), при T2w – ниже (70,8%). Точность диагноза, предпологаемого рентгенологами, составила 77,8%. Несмотря на успех применения ИИ, авторы пришли к выводу, что наличие у пациенток сопутствующей лейомиомы создает препятствие для ИИ в точной диагностике степени инвазии миометрия. Именно по этой причине ИИ с большой долей вероятности неверно интерпретировал данные по сравнению с оценкой рентгенологов. Подобную ошибку в анализе авторы объяснили так: опухоль способна сдавливать миометрий, что в свою очередь приводит к нечетким границам между опухолью и миометрием. Это явно усложняет расчет глубины инвазии для ИИ. Таким образом, несмотря на все преимущества и удобства использования ИИ, он не всегда ставит точный диагноз [52].

Заключение

В цифровую эпоху ИИ заслуживает пристального внимания во всех сферах медицины. Применение ИИ открывает новые возможности в диагностике различных заболеваний. В настоящее время ИИ широко применяется в гинекологии, а именно в диагностике рака яичников, молочной железы, дисплазии и рака шейки матки, синдрома поликистозных яичников. ИИ не только помогает врачам в постановке диагноза, но и позволяет определить точную стадию процесса, что в свою очередь облегчает врачам-экспертам выбор тактики лечения, а также значительно снижает количество врачебных ошибок.

ИИ подразумевает использование компьютерных технологий для создания модели разумного поведения с минимальным вмешательством человека. Однако, несмотря на огромный потенциал ИИ, а также учитывая результаты многочисленных исследований, можно сделать вывод, что сегодня ИИ не может заменить врача. Риск ошибок при использовании компьютерных технологий не исключен, хотя и маловероятен. Не стоит забывать, что ИИ решает только ту задачу, которой обучен. Иными словами, ИИ применяется в определенных границах. ИИ также способен совершать ошибки и выдавать неправильные результаты.

Изучение возможностей ИИ – одна из актуальнейших тем. И пока ИИ находится в стадии активного изучения, не стоит пренебрегать синергизмом ИИ и врачей.

*Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.*

Литература

1. Dhombres F, Bonnard J, Bailly K., et al. Contributions of artificial intelligence reported in obstetrics and gynecology journals: systematic review. J. Med. Internet. Res. 2022; 24 (4): e35465.
2. Dembrower K., Crippa A., Colón E., et al. Artificial intelligence for breast cancer detection in screening mammography in Sweden: a prospective, population-based, paired-reader, non-inferiority study [published correction appears in Lancet Digit Health. 2023 Oct; 5 (10): e646]. Lancet Digit. Health. 2023; 5 (10): e703–e711.
3. Louis J., Muhlenberg G., Verbeke G., et al. A machine model of support vectors using the least squares method with mixed effects for the classification of longitudinal data. Computational Statistics and Data Analysis. 2012; 56 (3): 611–628.

4. Xiong Y., Kim H.J., Singh V. Mixed Effects Neural Networks (MeNets) With Applications to Gaze Estimation, 2019 IEEE/ CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Long Beach, CA, USA, 2019; 7735–7744.
5. Neuhaus J.M. Statistical methods for longitudinal and clustered designs with binary responses. *Stat. Methods Med. Res.* 1992; 1 (3): 249–273.
6. Ciampi A., Lin Q., Yousif G. GLIMTREE: RECPAM Trees with the Generalized Linear Model. In: Momirović K., Mildner V. (eds). *Compstat. Physica-Verlag HD*.
7. Aertsen W., Kint V., De Vos B., et al. Predicting forest site productivity in temperate lowland from forest floor, soil and litterfall characteristics using boosted regression trees. *Plan Soil.* 2012; 354: 157–172.
8. Sammel M., Lin X., Ryan L. Multivariate linear mixed models for multiple outcomes. *Stat. Med.* 1999; 18 (17–18): 2479–2492.
9. Eo S.-H., Cho H.J. Tree-structured mixed-effects regression modeling for longitudinal data. *Journal of Computational and Graphical Statistics.* 2014; 23 (3): 740–760.
10. Fokkema M., Smits N., Zeileis A., et al. Detecting treatment-subgroup interactions in clustered data with generalized linear mixed-effects model trees. *Behav. Res. Methods.* 2018; 50 (5): 2016–2034.
11. Lohrmann D., Jayawardene W., Torabi M. Factors associated with changes in fruit intake during young adulthood: a classification and regression tree analysis of longitudinal data. *J. Nutr. Educ. Behav.* 2017; 49 (5): 427–434.e1.
12. Shrestha P., Poudyal B., Yadollahi S., et al. A systematic review on the use of artificial intelligence in gynecologic imaging – background, state of the art, and future directions. *Gynecol. Oncol.* 2022; 166 (3): 596–605.
13. He K., Zhang X., Ren S., Sun J. Deep residual learning for image recognition, 2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Las Vegas, NV, USA, 2016; 770–778.
14. Chen X., Wang X., Zhang K., et al. Recent advances and clinical applications of deep learning in medical image analysis. *Med. Image Anal.* 2022; 79: 102444.
15. LeCun Y., Bengio Y., Hinton G. Deep learning. *Nature.* 2015; 521 (7553): 436–444.
16. Van Engelen J.E., Hoos H.H. A survey on semi-supervised learning. *Machine Learning.* 2020; 109 (2): 373–440.
17. Gao Y., Zeng S., Xu X., et al. Deep learning-enabled pelvic ultrasound images for accurate diagnosis of ovarian cancer in China: a retrospective, multicentre, diagnostic study. *Lancet Digit. Health.* 2022; 4 (3): e179–e187.
18. Hosny A., Parmar C., Quackenbush J., et al. Artificial intelligence in radiology. *Nat. Rev. Cancer.* 2018; 18 (8): 500–510.
19. Speiser J.L. A random forest method with feature selection for developing medical prediction models with clustered and longitudinal data. *J. Biomed. Inform.* 2021; 117: 103763.
20. Amidi E., Mostafa A., Nandy S., et al. Classification of human ovarian cancer using functional, spectral, and imaging features obtained from in vivo photoacoustic imaging. *Biomed. Opt. Express.* 2019; 10 (5): 2303–2317.
21. Qian L., Ren J., Liu A., et al. MR imaging of epithelial ovarian cancer: a combined model to predict histologic subtypes. *Eur. Radiol.* 2020; 30 (11): 5815–5825.
22. Li J., Li X., Ma J., et al. Computed tomography-based radiomics machine learning classifiers to differentiate type I and type II epithelial ovarian cancers. *Eur. Radiol.* 2023; 33 (7): 5193–5204.
23. An H., Wang Y., Wong E.M.F., et al. CT texture analysis in histological classification of epithelial ovarian carcinoma. *Eur. Radiol.* 2021; 31 (7): 5050–5058.
24. Christiansen F., Epstein E.L., Smedberg E., et al. Ultrasound image analysis using deep neural networks for discriminating between benign and malignant ovarian tumors: comparison with expert subjective assessment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2021; 57 (1): 155–163.
25. Wang R., Cai Y., Lee I.K., et al. Evaluation of a convolutional neural network for ovarian tumor differentiation based on magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.* 2021; 31 (7): 4960–4971.
26. Hamidi F., Gilani N., Belaghi R.A., et al. Exploration of potential miRNA biomarkers and prediction for ovarian cancer using artificial intelligence. *Front. Genet.* 2021; 12: 724785.
27. Colombo N., Sessa C., du Bois A., et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (5): 672–705.
28. Nero C., Boldrini L., Lenkiewicz J., et al. Deep-learning to predict BRCA mutation and survival from digital H&E slides of epithelial ovarian cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (19): 11326.
29. Ma J., Yang J., Jin Y., et al. Artificial intelligence based on blood biomarkers including CTCs predicts outcomes in epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Onco Targets Ther.* 2021; 14: 3267–3280.
30. Адамян Л.В., Родионов В.В., Шешко Е.Л., Долгушина Н.В. Лоброкачественная дисплазия молочной железы с позиции BI-RADS: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции.* 2023; 29 (5): 119–124.
31. Oh K.E., Vasandani N., Anwar A. Radiomics to differentiate malignant and benign breast lesions: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Cureus.* 2023; 15 (11): e49015.
32. Verras G.I., Tchabashvili L., Mulita F., et al. Micropapillary breast carcinoma: from molecular pathogenesis to prognosis. *Breast Cancer (Dove Med. Press).* 2022; 14: 41–61.
33. Tang Y.L., Wang B., Ou-Yang T., et al. Ultrasound radiomics based on axillary lymph nodes images for predicting lymph node metastasis in breast cancer. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1217309.
34. Ma J., Chen K., Li S., et al. MRI-based radiomic models to predict surgical margin status and infer tumor immune microenvironment in breast cancer patients with breast-conserving surgery: a multicenter validation study. *Eur. Radiol.* 2023.

35. Tran W.T., Jerzak K., Lu F.I., et al. Personalized breast cancer treatments using artificial intelligence in radiomics and pathomics. *J. Med. Imaging Radiat. Sci.* 2019; 50 (4 Suppl 2): S32–S41.
36. Computational identification of multi-omic correlates of anticancer therapeutic response. *BMC Genomics.* 2014; 15 (Suppl 7): S2.
37. Xue P, Tang C., Li Q., et al. Development and validation of an artificial intelligence system for grading colposcopic impressions and guiding biopsies. *BMC Med.* 2020; 18 (1): 406.
38. Wang P, Wang L., Li Y., et al. Automatic cell nuclei segmentation and classification of cervical Pap smear images. *Biomed. Signal Process. Control.* 2019; 48: 93–103.
39. Araújo F.H., Silva R.R.V., Ushizima D.M., et al. Deep learning for cell image segmentation and ranking. *Comput. Med. Imaging Graph.* 2019; 72: 13–21.
40. Wang C.W., Liou Y.A., Lin Y.J., et al. Artificial intelligence-assisted fast screening cervical high grade squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma diagnosis and treatment planning. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 16244.
41. Barrera F.J., Brown E.D.L., Rojo A., et al. Application of machine learning and artificial intelligence in the diagnosis and classification of polycystic ovarian syndrome: a systematic review. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1106625.
42. Nazarudin A.A., Zulkarnain N., Mokri S.S., et al. An implementation of Otsu thresholding and the Chan–Vese method on the PCO segmentation of ultrasound images. In: 2020 2nd International Conference on Electrical, Control and Instrumentation Engineering (ICECIE), 2020; 1–9.
43. Gopalakrishnan C., Iyapparaja M. Multilevel thresholding based follicle detection and classification of polycystic ovary syndrome from the ultrasound images using machine learning. *Int. J. System Assur. Eng. Manage.* 2021.
44. Prapty A.S., Shitu T.T. An efficient decision tree establishment and performance analysis with different machine learning approaches on polycystic ovary syndrome. 2020. 23rd International Conference on Computer and Information Technology (ICCIT), DHAKA, Bangladesh, 2020; 1–5.
45. Vedpathak S., Thakre V. PCOCare: PCOS detection and prediction using machine learning algorithms. *Biosci. Biotechnol. Res. Commun.* 2020; 13: 240–244.
46. Ho C.H., Chang C.M., Li H.Y., et al. Dysregulated immunological and metabolic functions discovered by a polygenic integrative analysis for PCOS. *Reprod. BioMed. Online.* 2020; 40 (1): 160–167.
47. Dapas M., Lin F.T.J., Nadkarni G.N., et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: an unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med.* 2020; 17 (6): e1003132.
48. Zhou Z., Liao H., Gu B., et al. Robust mobile crowd sensing: when deep learning meets edge computing. *IEEE Network.* 2018; 32 (4): 54–60.
49. Suha S.A., Islam M.N. An extended machine learning technique for polycystic ovary syndrome detection using ovary ultrasound image. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 17123.
50. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2012; 97 (1): 28–38.e25.
51. Clift A.K., Dodwell D., Lord S., et al. Development and internal-external validation of statistical and machine learning models for breast cancer prognostication: cohort study. *BMJ.* 2023; 381: e073800.
52. Dong H.C., Dong H.K., Yu M.H., et al. Using deep learning with convolutional neural network approach to identify the invasion depth of endometrial cancer in myometrium using MR images: a pilot study. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2020; 17 (16): 5993.

Artificial Intelligence in Diagnostic and Treatment of Gynecological Diseases

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,3,4}, L.G. Pivazyan², S.G. Isaeva⁵, S.K. Murvatova⁵, Ye.D. Nakhapetyan⁴

¹ Russian University of Medicine

² Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

³ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Artificial intelligence (AI) is being introduced into healthcare system as a synergist and assistant to practitioners. AI is used at all stages of the diagnostics for various gynecological diseases, helps to generate the most effective treatment strategy and analyze therapy outcomes. This review examines data on artificial intelligence usage in gynecology. The general characteristics of the types of artificial intelligence are presented. The effectiveness of various machine learning methods in diagnosis and treatment of breast, cervix, and ovaries pathology is discussed.

Keywords: artificial intelligence, diagnostics, therapy, gynecology



Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>

Эффективный и надежный метод контрацепции при меньшей дозировке этинилэстрадиола¹

99,1%

Эффективный и надежный^а метод контрацепции для женщин вне зависимости от их образа жизни^{b,1,2}



Хорошая переносимость и низкая частота возникновения эстроген-ассоциированных* **побочных эффектов^{2,3}**



Способствует регуляции менструального цикла и снижению обильности и болезненности менструаций⁴



Удобный и простой^с способ применения^{4,5}



^а Эффективность и надежность определяли по частоте не наступления беременности; ^б При отсутствии противопоказаний. Для женщин репродуктивного возраста (18-40 лет); ^с Простой — легкость самостоятельного введения и удаления вагинального кольца женщинами. Удобный — применение 1 раз в месяц. *нагрубание молочных желез и тошнота: в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с частотой «часто» (≥1/100 и <1/10). Список литературы: 1. Madden T., Blumenthal P. Contraceptive Vaginal Ring Clinical Obstetrics and Gynecology. 2007; Volume 50, Number 4, 878-885 2. Diaben Thom O.M. et al. Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. Obstetrics and Gynecology 2002; 100 585-593 3. Odsson K et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. 2005; 71(3):176-82. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Новаринг® S. Novak A. et al. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing with an international study of user acceptability Contraception. 2003; 67: 187-194

КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА НОВАРИНГ® (этинилэстрадиол + этоногестрел) ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Венозный тромбоз или тромбоз эмболия (ВТЭ), в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе. · Артериальный тромбоз или тромбоз эмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда и инсульт, или протромботические состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе. · Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела [антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт]. · Наличие множественных факторов высокого риска ВТЭ или АТЭ, или наличие одного такого серьезного фактора риска, как сахарный диабет с диабетической ангиопатией, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая дислипидемия, тяжелая дислипидемия. · Объемные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией или обширная травма. · Панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе. · Острые или хронические заболевания печени тяжелой степени (до нормализации показателей функции печени). · Наличие опухолей печени (злокачественных или доброкачественных) в настоящее время или в анамнезе. · Наличие гормонозависимых злокачественных заболеваний, в том числе в анамнезе (например, молочной железы или матки), или подозрение на них. · Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе. · Кровотечения из влагалища неясной этиологии. · Гиперчувствительность к этоногестрелу, этинилэстрадиолу и/или к какому-либо из вспомогательных веществ в составе препарата. · Беременность, в том числе предполагаемая. · Период грудного вскармливания. · Возраст до 18 лет [в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности у девочек-подростков в возрасте до 18 лет]. · Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитапсавир/паритапсавир/ритонавир и дасабувир. В случае выявления или развития впервые какого-либо из этих заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения Новаринга®, вагинальное кольцо должно быть немедленно удалено. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ · факторы риска развития тромбоза и тромбоз эмболии; наследственная предрасположенность (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у братьев/сестер или у родителей), курение, ожирение, дислипидемия; адекватно контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, заболевания клапанов сердца, нарушения сердечного ритма; · тромбоблебит поверхностных вен; · сахарный диабет без сосудистых осложнений; · хронические заболевания печени при нормальных показателях функции печени; · желтуха и/или зуд, вызванные холестазом; · желчекаменная болезнь; · порфирия; · системная красная волчанка; · гемолитико-уремический синдром; · хорея Сиденгама (малая хорея); · потеря слуха вследствие отосклероза; · (наследственный) ангионевротический отек; · хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит); · серповидноклеточная анемия; · хлоазма; · послеродовой период; · состояния, которые могут затруднить применение вагинального кольца: выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Риск развития ВТЭ и АТЭ. Риск развития опухолей. Ангионевротический отек и анафилаксия. Гепатит С. Применение Новаринга® следует прекратить до начала терапии комбинацией препаратов омбитапсавир/паритапсавир/ритонавир с дасабувиром или без него и может быть возобновлено приблизительно через 2 недели после завершения лечения комбинацией этих лекарственных препаратов. Другие состояния: гипертриглицеридемия (или наличие в семейном анамнезе), развитие стойкого клинически значимого повышения АД. Состояния, которые развиваются или ухудшаются во время беременности, болезнь Крона и язвенный колит, острые или хронические заболевания печени, рецидив холестатической желтухи и/или зуда, вызванного холестазом, хлоазма. Состояния женщины, при которых она не сможет правильно ввести кольцо или при которых кольцо может выпасть, непреднамеренное введение Новаринга® в уретру, в мочевой пузырь, вагинит. Требуется медицинское обследование / консультация. Новаринг® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передаваемых половым путем. Снижение эффективности, изменения характера менструаций, повреждение, выпадение кольца. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Наиболее часто встречающиеся/клинически значимые нежелательные явления: вагинальная инфекция, депрессия, снижение либидо, головная боль, мигрень, боль в животе, тошнота, акне, нагрубание и болезненность молочных желез, генитальный зуд у женщин, болезненные менструальноподобные кровотечения, боль в области малого таза, выделение из влагалища, дискомфорт при применении вагинального кольца, выпадение вагинального кольца. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Контрацепция. Препарат Новаринг® предназначен для женщин репродуктивного возраста (безопасность и эффективность препарата изучалась у женщин в возрасте от 18 до 40 лет). Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. ООО «ОРГАНОН» не рекомендует применять указанные препараты способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. ООО «ОРГАНОН» не рекомендует применять указанные препараты способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ЦЕРВИКОН®-ДИМ

суппозитории вагинальные

НОВАЯ
УПАКОВКА

Единственный в России
лекарственный препарат
с прямым показанием – лечение
дисплазии шейки матки^{1,3}



- Ускоряет элиминацию ВПЧ-инфицированных клеток¹
- Обладает противоопухолевой активностью в отношении ВПЧ-инфицированных клеток²
- Значительно повышает вероятность регрессии дисплазии шейки матки²



ОСТАНОВИТЬ РАЗВИТИЕ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ В ВАШИХ РУКАХ!

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦЕРВИКОН®-ДИМ. Регистрационное удостоверение: ЛП-004939-290121. Торговое наименование: ЦЕРВИКОН®-ДИМ. Международное непатентованное или группировочное наименование: дииндолилметан. Лекарственная форма: суппозитории вагинальные. Состав: один суппозиторий содержит действующее вещество – дииндолилметан 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: прочие противоопухолевые препараты. Код АТХ: L01XX. Показания к применению: лечение дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) шейки матки (независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом ПЦР). Противопоказания: индивидуальная непереносимость любого из компонентов препарата. Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Противопоказано применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и рекомендуемые дозы. Интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. Побочное действие: препарат обычно хорошо переносится пациентами. В некоторых случаях могут возникать обычно обратимые нежелательные явления: нарушения со стороны иммунной системы – крапивница, зуд; нарушения со стороны сердца – укорочение атриовентрикулярного проведения; нарушения со стороны сосудов – повышение артериального давления; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея. Условия отпуска: по рецепту.

1. Инструкция по медицинскому применению Цервикон®-ДИМ РУ № ЛП-004939-290121 от 29.01.2021. 2. Сухих Г.Т. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной неоплазией (CIN –II). Акушерство и гинекология, 2018; 9: 91–98. 3. Адаптировано из источника: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Дииндолилметан&m=mnп> на день обращения 26.05.2021.

Номер регистрационного удостоверения ЛП-004939-290121

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ООО «Алцея», Россия, 129110, г. Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 6, помещение I
Тел. +7 (495) 502-92-47. E-mail: medinfo@alceapharma.ru, safety@alceapharma.ru, quality@alceapharma.ru
www.alceapharma.ru

 **алцея**

CER/RU/122023/811

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ