

18+

ISSN 1727-2378 (Print)
ISSN 2713-2994 (Online)
journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU
GYNECOLOGY**

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 8 (2021)

D.YU. TROFIMOV

For an interview with
professor at the Russian
Academy of Science, Head
of the Reproductive Genetics
Institute at Kulakov National
Medical Scientific Centre of
Obstetrics, Gynaecology and
Perinatal Medicine of the Ministry
of Health of Russia,
see pages 4–6

Трофимов Дмитрий Юрьевич

Интервью с профессором РАН,
руководителем Института
репродуктивной генетики
Национального медицинского
исследовательского
центра акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 20, № 8 (2021)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гинекология.
Том 20, № 8 (2021)

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2020 — 0,630

Редактор выпуска
«Доктор.Ру» Гинекология. Том 20, № 8 (2021)
Баранов И.И., д. м. н., профессор

Научные редакторы и рецензенты

Бибнева Т.Н., к. м. н.
Глинкина Ж.И., д. б. н.
Готов А.С., д. б. н.
Косовцова Н.В., д. м. н.
Новикова Е.Г., д. м. н., профессор
Оразов М.Р., д. м. н., профессор
Пашов А.И., д. м. н.
Протасова А.Э., д. м. н.
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор
Чернова Н.И., д. м. н.

Медицинский советник

Елисова О.В., к. м. н., proekt@journaldoctor.ru

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Литературные редакторы

Гагальский О.П., Куртик Е.Г., Правдикова П.С.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г., перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU. Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ»: на полугодие — 18413; на год — 80366. Цена свободная

Дата выхода в свет: 20.09.2021

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2.

Периодичность: 11 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 17 500 адр.

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 20, № 8 (2021)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 **Профессор РАН Трофимов Д.Ю.:** «Сегодня технологический прорыв в генетике значительно опережает готовность общества принять ее достижения...»

РЕПРОДУКТИВНАЯ ГЕНЕТИКА

- 7–11 **Полимеразная цепная реакция в реальном времени как метод быстрого генотипирования пациенток с миомой матки на примере трех генетических полиморфизмов**
Кузнецова М.В., Свирипова К.А., Согоян Н.С., Никифорова А.И., Трофимов Д.Ю.
- 12–18 **Современные методы оценки имплантационного потенциала эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий**
Савостина Г.В., Перминова С.Г., Тимофеева А.В., Веюкова М.А.
- 19–22 **Влияние терапии низкомолекулярными гепаринами на уровень плодовой ДНК при проведении неинвазивного пренатального ДНК-скрининга**
Барков И.Ю., Тетрашвили Н.К., Булатова Ю.С., Ким Л.В., Парсаданян Н.Г., Шубина Е.С., Гольцов А.Ю., Трофимов Д.Ю.

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 23–27 **Гинекологическая заболеваемость девочек в Московской области в период проведения программы вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции**
Зароченцева Н.В., Белая Ю.М.
- 28–35 **Аногенитальные бородавки: современный взгляд на проблему**
Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Добровольская Д.А., Пронина В.А., Андреев А.О., Малиновская В.В., Шувалов А.Н.
- 36–40 **Гиалуроновая кислота: перспективы использования в гинекологии**
Соколова А.В., Аполихина И.А.
- 41–47 **Преимущества ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии — большие возможности при минимальных рисках**
Апетов С.С., Апетова В.В.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

- 48–58 **Поиск маркеров при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии**
Аттоева Д.И., Стародубцева Н.Л., Назарова Н.М., Токарева А.О., Чаговец В.В., Кукаев Е.Н., Франкевич В.Е., Сухих Г.Т.
- 59–63 **Диагностическая значимость лимфаденэктомии и биопсии сторожевого лимфоузла у пациенток с I и II стадией рака тела матки**
Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ригер А.Н., Мамурова Г.А.

НА СТЫКЕ ДИСЦИПЛИН

- 64–69 **Фетальные тахикардии: современное состояние проблемы**
Бокерия Е.Л.
- 70–78 **Иммунизация женщины в разные возрастные периоды**
Зароченцева Н.В., Баранов И.И., Костинов М.П., Башанкаева Ю.Н.

Doctor.Ru

GYNECOLOGY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 8 (2021)

INTERVIEW

- 4–6 **Professor at the Russian Academy of Science D.Y. Trofimov:** “The technology breakthrough in genetics is way ahead of the public readiness to admit its achievements...”

REPRODUCTIVE GENETICS

- 7–11 **Real-Time Polymerase Chain Reaction as a Method of Express Genetic Typing of Patients with Uterine Leiomyoma: An Example of Three Genetic Polymorphisms**
M.V. Kuznetsova, K.A. Svirepova, N.S. Sogoyan, A.I. Nikiforova, D.Yu. Trofimov
- 12–18 **Modern Methods for Assessment of the Implantation Potential of Embryos in Assisted Reproductive Programs**
G.V. Savostina, S.G. Perminova, A.V. Timofeeva, M.A. Veyukova
- 19–22 **Effect of the Low Molecular Heparin Therapy on Foetal DNA Level in Non-Invasive Prenatal DNA Screening**
I.Yu. Barkov, N.K. Tetrushvili, Yu.S. Bulatova, L.V. Kim, N.G. Parsadanyan, E.S. Shubina, A.Yu. Goltsov, D.Yu. Trofimov

GYNECOLOGY

- 23–27 **Gynaecological Morbidity in Girls in Moscow Region Within the Context of the Preventive Vaccination Against Papilloma Viral Infection**
N.V. Zarochentseva, Yu.M. Belaya
- 28–35 **Anogenital Warts: A Modern Idea of the Problem**
G.R. Bayramova, I.I. Baranov, D.A. Dobrovolskaya, V.A. Pronina, A.O. Andreev, V.V. Malinovskaya, A.N. Shuvalov
- 36–40 **Hyaluronic Acid: Prospective Use in Gynaecology**
A.V. Sokolova, I.A. Apolikhina
- 41–47 **Advantages of the Ultralow-dose Hormonal Menopausal Therapy: An Ample Opportunity with Minimal Risks**
S.S. Apetov, V.V. Apetova

GYNECOLOGIC ONCOLOGY

- 48–58 **Search for Markers in HPV-Associated Cervical Lesions Using the Chromatography-Mass Spectrometry**
D.I. Attoeva, N.L. Starodubtseva, N.M. Nazarova, A.O. Tokareva, V.V. Chagovets, E.N. Kukaev, V.E. Frankevich, G.T. Sukhikh
- 59–63 **Diagnostic Significance of Lymphadenectomy and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Stage I and II Endometrial Cancer**
I.B. Antonova, O.I. Aleshikova, A.N. Riger, G.A. Mamurova

CROSS-DISCIPLINARY APPROACH

- 64–69 **Foetal Tachyarrhythmias: A Modern State of the Problem**
E.L. Bokeriya
- 70–78 **Female Immunisation During Various Age Periods**
N.V. Zarochentseva, I.I. Baranov, M.P. Kostinov, Yu.N. Bashankaveva

A Peer-Reviewed Journal of Research and Clinical Medicine
Doctor.Ru Gynecology.
Vol. 20, No. 8 (2021)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2020): 0.630

Doctor.Ru Gynecology. Vol. 20, No. 8 (2021):
Issue Editor

I.I. Baranov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors and Reviewers:

T.N. Bebneva, Candidate of Medical Science
Zh.I. Glinkina, Doctor of Biological Sciences
A.S. Glotov, Doctor of Biological Sciences
N.V. Kosovtsova, Doctor of Medical Sciences
E.G. Novikova, Professor, Doctor of Medical Sciences
M.R. Orazov, Professor, Doctor of Medical Sciences
A.I. Pashov, Doctor of Medical Sciences
A.E. Protasova, Doctor of Medical Sciences
V.N. Serov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences
N.I. Chernova, Doctor of Medical Sciences

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences,
proekt@journaldoctor.ru

Editor-in-chief

Doctor.Ru

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Literary Editors

O.P. Gagalchiy, E.G. Kurtik, P.S. Pravdikova

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription index of the journal in the United Catalogue “The Russian Press”:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 20.09.2021

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 17,500 emails

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Архвов В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Гепле Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцовой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карлова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия

Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малявин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартынов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизыкина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьников М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Associate Member of the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evssegnee, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia
Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia

Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduyrina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyayeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protsenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Студеникин В.М., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Сегодня технологический прорыв в генетике значительно опережает готовность общества принять ее достижения...»



Трофимов Дмитрий Юрьевич — профессор РАН, д. б. н., руководитель Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Опубликовал около 400 научных работ, в том числе 6 монографий, имеет 45 патентов на изобретения. Под его руководством защищены 19 кандидатских и 1 докторская диссертация. Награжден почетной грамотой Минздрава РФ «За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд», дипломом национальной премии лучшим врачам России «Призвание». Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

— **Уважаемый Дмитрий Юрьевич, давайте погрузимся немного в прошлое: когда зарождалась репродуктивная генетика у нас в стране? Кто ее основатели?**

— Лаборатория клинической генетики Центра акушерства и гинекологии основана в 1967 году под руководством профессора Иосифа Соломоновича Розовского. В дальнейшем на протяжении многих лет лабораторию возглавлял профессор Владимир Анатольевич Бахарев. Под его руководством начали применять инвазивные методы пренатальной диагностики хромосомной и генной патологии в I и II триместрах беременности. Совместно с доктором медицинских наук Наталией Александровной Каретниковой в конце 70-х годов он впервые внедрил в широкую практику разработанный в лаборатории метод биопсии ворсин хориона, получивший мировое признание. Наталия Александровна, автор более 160 научных работ, до сих пор работает в нашем Центре.

В 1987 году лаборатория пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней была создана в Санкт-Петербурге на базе НИИ аку-

шерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Ее возглавил член-корреспондент РАН Владислав Сергеевич Баранов. В настоящее время лаборатория стала отделом геномной медицины, руководит которым доктор биологических наук Андрей Сергеевич Готов.

Репродуктивная генетика до сих пор не выделена в отдельную научную дисциплину, однако многие аспекты генетики напрямую связаны с решением задач репродукции и планирования семьи, с проблемами наследственных заболеваний в целом и генетически обусловленных нарушений формирования и функционирования репродуктивной системы в частности.

— **Как случилось, что Вы стали заниматься репродуктивной генетикой?**

— По образованию я молекулярный генетик, окончил Московский физико-технический институт, факультет физико-химической биологии. Так сложилось, что почти сразу после окончания института я в основном занимался решением прикладных задач, связанных с внедрением достижений молекулярной генетики в практику. Более

12 лет назад академик РАН Геннадий Тихонович Сухих пригласил меня в Центр для развития молекулярно-генетического направления. Я с удовольствием откликнулся на его предложение и ни разу об этом не пожалел.

— **Что должен знать каждый акушер-гинеколог о наследственных генетических заболеваниях?**

— Есть миф, что если раньше в семье не было генетических заболеваний, то риски рождения больного ребенка отсутствуют. Это не так. Большинство наследственных заболеваний развиваются у детей, родители которых здоровы. Самым распространенным примером являются хромосомные нарушения, связанные с наследованием неправильного числа хромосом. В данном случае от родителей с нормальной генетикой ребенок получает не по две копии каждой из хромосом, а три или одну, при этом основным фактором риска является возраст матери. После 35 лет у женщины резко увеличивается риск рождения ребенка с хромосомными нарушениями.

В нашей стране введен пренатальный комбинированный скрининг на хромосомные нарушения, такие как синдромы

Дауна (трисомия по хромосоме 21), Эдвардса (трисомия по хромосоме 18), Патау (трисомия по хромосоме 13). В настоящее время активно обсуждается введение в практику более современного варианта скрининга, основанного на анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери.

Другой пример — моногенные рецессивные заболевания (такие как муковисцидоз, фенилкетонурия, спинальная мышечная атрофия и многие другие), они возникают, если оба родителя являются носителями дефекта в одной из копий одного и того же гена, причем вторая копия данного гена у каждого из них нормальная, и поэтому они здоровы. До тех пор, пока носитель дефектного гена не создаст семью с человеком, у которого тоже одна из копий этого гена повреждена, в семье никто болеть не будет. Как только такая встреча произойдет, то с вероятностью 25% ребенок может унаследовать от родителей обе копии гена с дефектом, что приведет к развитию заболевания. Таким образом, осторожность в отношении генетических заболеваний при планировании беременности должна присутствовать всегда.

В недалеком будущем диагностика наследственных заболеваний будет состоять из полного цикла: преконцепционной (обследование родителей на носительство генетических дефектов при планировании беременности), преимплантационной (в случае применения вспомогательных репродуктивных технологий — ВРТ/ЭКО), пренатальной (во время беременности) и неонатальной (сразу после рождения). При этом неонатальное генетическое обследование сможет служить основой преконцепционной подготовки для следующего поколения. Такой подход позволит достичь максимальной эффективности профилактики и ранней диагностики наследственных заболеваний.

— Сейчас активно развивается преимплантационный генетический скрининг в рамках ЭКО. О каких достижениях в этом направлении можно говорить, как меняется тактика ведения женщин в прегравидарном периоде?

— Преимплантационная диагностика может быть направлена на решение двух принципиально разных задач. Первая — предотвращение переноса эмбрионов с неправильным набором хромосом. Это исследование основано на самых современных генетических

технологиях, но оно относительно простое и не требует длительной подготовки. Генетикам передают несколько клеток той части эмбриона, которая в дальнейшем станет плодовой оболочкой или плацентой. Во время анализа проверяется численный набор хромосом. Если он правильный, эмбрион рекомендуется к переносу, при этом последнее слово всегда остается за эмбриологами и репродуктологами.

Вторая ситуация — работа с семьями с отягощенным наследственным анамнезом. Чаще всего они обращаются к ВРТ, если в семье уже есть один больной ребенок. Может понадобиться достаточно длительное время для обследования обоих родителей и определения генетических нарушений на молекулярном уровне. После этого для каждого конкретного случая индивидуально прорабатывается методика обследования эмбриональных клеток. В данном случае цель диагностики — исключить передачу эмбриону конкретной мутации от родителей. Иногда на это уходит несколько месяцев, что принципиально меняет тактику ведения таких семей в рамках программы ВРТ. К сожалению, врачи и пациенты часто об этом не задумываются, используя одни и те же термины «преимплантационная диагностика» или «преимплантационное тестирование» для обеих описанных ситуаций, что приводит к неправильной оценке временных и финансовых затрат на осуществление диагностики. Чтобы избежать путаницы, согласно новой номенклатуре, после словосочетания «преимплантационное тестирование» используют дополнительные буквы: А — «анеуплоидии» (численные хромосомные нарушения), М — «моногенное заболевание», СП — «структурные перестройки».

— Неинвазивный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери (НИПС) очень хорошо зарекомендовал себя. Скажите, пожалуйста, заменит ли он в ближайшем будущем традиционную УЗИ-диагностику?

— Нет, не заменит, а дополнит. Дело в том, что неинвазивный ДНК-скрининг позволяет эффективно выявлять конкретные генетические аномалии, прежде всего связанные с нарушением числа хромосом. Они встречаются наиболее часто, но в то же время существуют и другие генетические аномалии, а также не связанные с генетикой причины возникновения пороков плода. В ряде случаев с помощью УЗИ и биохимических

маркеров можно с высокой точностью диагностировать эти нарушения.

— На июньском совещании о совершенствовании помощи детям с участием председателя Правительства РФ М.В. Мишустина и министра здравоохранения РФ М.А. Мурашко Вы говорили, что расширение неонатального генетического скрининга — одна из приоритетных задач. Намечены ли реальные шаги на пути ее реализации?

— Да, конечно. Направление, связанное с внедрением в широкую практику методов масс-спектрометрии, курирует главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России Куцев Сергей Иванович. Это большой проект, который разрабатывается уже несколько лет. Его внедрение позволит по профилю биохимических маркеров осуществлять раннюю диагностику более 30 наследственных заболеваний, связанных прежде всего с болезнями обмена веществ. Уже принято решение, что данная программа будет в самое ближайшее время реализована.

Если говорить о современных методах молекулярной генетики, таких как высокопроизводительное секвенирование (NGS), то наш Центр участвует в пилотном проекте по оценке эффективности секвенирования экзона новорожденных с целью раннего выявления максимально широкого спектра наследственных заболеваний. Вероятно, лучшие результаты будут достигнуты при сочетании двух методов: масс-спектрометрии и экзомного секвенирования.

Через год мы планируем подвести предварительные итоги. Надеюсь, что к этому времени станет понятно, насколько новый подход оправдан. С одной стороны, мы получим большой объем дополнительной генетической информации, с другой стороны, это достаточно дорогостоящее исследование. Кроме того, существует большое число нерешенных этических и нормативных вопросов. Очень надеюсь, что реализация пилотного проекта, получение конкретных результатов, новые статистические данные, опыт генетического консультирования позволят медицинскому сообществу, государству и обществу продвинуться в их решении.

— Какие направления исследований в возглавляемом Вами институте Вы бы выделили?

— Последние 8 лет специалисты института активно занимались разра-

боткой и внедрением в клиническую практику неинвазивного ДНК-скрининга. С его помощью по крови матери определяют риск наличия анеуплоидий у плода, таких как синдром Дауна, и ряда других нарушений. По результатам проведенных исследований написаны первые российские клинические рекомендации. Работы по этой теме продолжаются.

Я уже упоминал, что мы участвуем в большом проекте, связанном с оценкой возможности применения экзомного секвенирования для ранней диагностики наследственных заболеваний в неонатальном периоде. Кроме того, мы уделяем большое внимание развитию прекоцепционной генетической диагностики, позволяющей выявлять супружеские пары, у которых повышен риск рождения детей с моногенными заболеваниями. Все это позволит таким семьям сделать осознанный выбор: принять риск рождения больного ребенка или обратиться в медицинское учреждение для реализации одного из двух возможных сценариев: программы ВРТ с преимплантационной диагностикой эмбрионов для исключения наследования заболевания; пренатальной генетической диагностики плода на ранних сроках (10–11 недель) с последующим решением вопроса о пролонгировании беременности.

В рамках программ ВРТ активно развивается преимплантационная генетическая диагностика, о которой говорили ранее.

Отдельное направление, которое и у нас, и в мире в настоящее время эволюционирует, — онкогенетика. Она изучает роль генетических факторов в этиологии и патогенезе опухолей. Любое онкологическое заболевание можно назвать генетическим, так как возникновение раковых клеток сопряжено с поломками в их генетическом аппарате. Зная особенности этих поломок, можно подобрать наиболее эффективное лечение, прогнозировать рецидивы.

— Можно ли, используя эти знания, понять, в каких случаях при инфицировании ВПЧ есть риск развития рака шейки матки, яичников?

— К сожалению, за многие годы, несмотря на большое количество научных исследований, какие-то серьезные прорывные достижения в оценке вероятности риска развития онкологических заболеваний при инфицировании ВПЧ отсутствуют. Есть данные, в том числе

полученные в нашей лаборатории, что перспективно анализировать не только сам вирус и его количество, но и то, как на него реагируют клетки эпителия и иммунной системы, например, определяя профиль активности генов в этих клетках. Возможно, в будущем все-таки удастся с помощью подобного комплексного подхода выделить группу риска. К счастью, в подавляющем большинстве случаев само по себе инфицирование ВПЧ не приводит к онкологическим заболеваниям. Однако связанные с ВПЧ риски, безусловно, есть.

— Какие страны лидируют в области генетики репродукции человека?

— Технологическими лидерами являются США и ведущие страны ЕС, но в последние годы очень заметен прогресс Китая. В этой стране есть сочетание двух необходимых ключевых условий: достаточно высокое развитие технологий в связке с научным потенциалом, с одной стороны, и политическая воля, позволяющая оперативно решать вопросы этики и нормативного регулирования, с другой. Как ни странно, именно неурегулированные этические и нормативные проблемы, несмотря на технологическое развитие, зачастую тормозят практическое использование достижений современной науки в западных странах. Одним из ярких примеров является преимплантационное генетическое тестирование, которое долгие годы было в значительной мере ограничено в таких высокотехнологичных странах, как Швейцария и Германия.

«Думаю, что уже в ближайшие пять лет многие из нас узнают, что являются гетерозиготными носителями тех или иных мутаций в генах, связанных с заболеваниями...»

— Что нас ждет в будущем благодаря развитию генетики в медицине репродукции?

— Лет 15–20 назад одной из главных задач в области генетики была разработка методов анализа генома. На расшифровку первого генома ушло десятилетие, работали сотни учреждений, было потрачено несколько миллиардов долларов. Сейчас это достаточно рутинное и доступное по цене исследование. Но теперь вопрос другой — как интерпретировать полученный огромный объем информации и что с ней делать?

До недавнего времени не было инструмента, который бы позволял

эффективно проводить скрининг здоровых людей на носительство поврежденных одной из копий генов, связанных с заболеваниями (гетерозиготное носительство). О том, что супруги являются носителями мутаций, узнавали только после рождения первого больного ребенка. Задача генетиков состояла в том, чтобы помочь избежать повторного рождения больного ребенка в семье. А сейчас мы можем провести диагностику носительства заранее и дать возможность будущим родителям учитывать потенциальные риски при планировании рождения ребенка.

Думаю, что уже в ближайшие пять лет многие из нас узнают, что являются гетерозиготными носителями тех или иных мутаций в генах, связанных с заболеваниями (то, что заболевания не развиваются, обусловлено наличием второй копии гена без ошибок). Осознание и принятие обществом этого факта — чрезвычайно важный для человечества шаг, благодаря которому репродуктивное поведение и программы развития здравоохранения могут измениться в корне.

Сегодня технологический прорыв в генетике значительно опережает готовность общества принять ее достижения, прежде всего из-за нерешенных вопросов в области этики и нормативного регулирования. Правовое поле отстает, мы каждый день с этим сталкиваемся. Как только данный этап будет пройден, благодаря современным технологиям мы сможем эффективно решать поставленные задачи. Останется небольшое количество генетических нарушений,

обусловленных мутациями *de novo* (возникшими случайно), но их будет в разы меньше, чем сейчас.

Если первое десятилетие текущего века — десятилетие технологических прорывов и инновационных решений в области молекулярной генетики, то следующее будет посвящено обсуждению вопросов этики и адаптации социума к возможности получать всеобъемлющую информацию о геноме каждого из нас, что, безусловно, повлияет на многие аспекты развития общества.

Специально для *Doctor.Ru*
Сергеева Е.Б.

Полимеразная цепная реакция в реальном времени как метод быстрого генотипирования пациенток с миомой матки на примере трех генетических полиморфизмов

М.В. Кузнецова¹, К.А. Свирепова¹, Н.С. Согоян¹, А.И. Никифорова², Д.Ю. Трофимов¹

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

² ООО «Научно-производственная фирма ДНК-Технология»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность методов генотипирования образцов ДНК (прямого секвенирования по Сэнгеру и двух вариантов ПЦР в реальном времени) для рутинного анализа больших групп; провести сравнительный анализ частот генотипов трех однонуклеотидных полиморфизмов в группах женщин с миомой матки (при отдельном анализе группы с отягощенным семейным анамнезом) и в контрольной выборке.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. Участниц исследования распределяли в группы по принципу «случай-контроль». Проводили анализ результатов генотипирования образцов ДНК двух выборок пациенток. Анализировали частоты генотипов в исследуемой группе (пациентки с миомой) и в группе контроля (пациентки без миомы в анамнезе и без семейной отягощенности по данной патологии). Основным методом генотипирования являлось секвенирование по Сэнгеру с визуализацией генотипов. На втором этапе исследования были протестированы два различных метода генотипирования, основанных на ПЦР в реальном времени.

Результаты. Проведено генотипирование пациенток с миомой матки по трем однонуклеотидным полиморфизмам (rs3020434, rs124577644, rs12637801), расположенным в интронах генов *ESR1*, *FBN2* и *KCWB2*. Обнаружены значимые отличия в частотах генотипов между исследуемой группой и группой контроля. Частоты полиморфизмов статистически значимо различаются между пациентками с миомами, женщинами из группы сравнения и пациентками с наследственно отягощенным анамнезом по данному заболеванию. Показано, что использование разработанных нами двух вариантов систем генотипирования для ПЦР в реальном времени вместо прямого секвенирования по Сэнгеру значительно ускоряет получение результатов, являясь более дешевым и менее трудозатратным методом определения генотипов однонуклеотидных полиморфизмов в больших выборках.

Заключение. Метод ПЦР в реальном времени может быть использован для быстрого и эффективного анализа однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с развитием миомы матки. При этом оба метода (ПЦР-типирование с применением олигонуклеотидных зондов и анализ кривых плавления с высоким разрешением), протестированные в данной работе, позволяют получать однозначные результаты для 97–99% образцов.

Ключевые слова: миома матки, однонуклеотидные полиморфизмы, семейная предрасположенность.

Вклад авторов: Кузнецова М.В. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи к печати; Свирепова К.А. — сбор клинического материала, выделение ДНК, лабораторная работа, статистическая обработка данных; Согоян Н.С. — обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала; Никифорова А.И. — разработка праймеров для ПЦР, отладка программного обеспечения для ПЦР в реальном времени; Трофимов Д.Ю. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кузнецова М.В., Свирепова К.А., Согоян Н.С., Никифорова А.И., Трофимов Д.Ю. Полимеразная цепная реакция в реальном времени как метод быстрого генотипирования пациенток с миомой матки на примере трех генетических полиморфизмов. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 7–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-7-11

Real-Time Polymerase Chain Reaction as a Method of Express Genetic Typing of Patients with Uterine Leiomyoma: An Example of Three Genetic Polymorphisms

M.V. Kuznetsova¹, K.A. Svirepova¹, N.S. Sogoyan¹, A.I. Nikiforova², D.Yu. Trofimov¹

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

² DNA-Technology LLC; 83/1 Guryanov Str., Moscow, Russian Federation 109388

ABSTRACT

Study Objective: To assess the efficacy of methods for DNA gene typing (direct sequencing and two variants of real-time PCR) for routine analysis of large groups; to compare the prevalence of genotypes of three single nucleotide polymorphisms in groups of women with uterine leiomyoma (with a separate analysis of a group with a family history of the disease) and in controls.

Кузнецова Мария Владимировна (автор для переписки) — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8749-1153. <https://orcid.org/0000-0003-3790-0427>. E-mail: mkarja@mail.ru (Окончание на с. 8.)



Study Design: comparative study.

Materials and Methods. Subjects were divided into groups using the case-control principle. DNA gene typing results for two groups of patients were analysed. Also, we analysed prevalence of genotypes in study group (patients with uterine leiomyoma) and in controls (patients without a history of uterine leiomyoma and a family history of the disease). The primary method used for genotyping was direct sequencing with genotype imaging. On the second stage, we tested two different PCR-based genotyping methods.

Study Results. Patients with uterine leiomyoma were subject to genotyping using three single nucleotide polymorphisms (rs3020434, rs124577644, rs12637801) in *ESR1*, *FBN2*, and *KCWB2* introns. We have identified significant differences in prevalence of genotypes between the study group and controls. Polymorphism prevalence is statistically different between patients with leiomyomas, controls and women with a family history of the disease. It is demonstrated that the use of the two variants of real-time PCR testing instead of direct sequencing speeds up results; these methods are a less expensive and less labour-intensive tool for genotyping of single nucleotide polymorphisms in large groups.

Conclusion. Real-time PCR testing can be used for express and efficient analysis of single nucleotide polymorphisms associated with uterine leiomyoma. Both methods (PCR genotyping with the use of oligonucleotide probes and analysis of high-resolution melting profiles) tested in this paper make it possible to get unambiguous results in 97–99% of samples.

Keywords: uterine leiomyoma, single nucleotide polymorphisms, family proneness.

Contributions: Kuznetsova, M.V. — study design, data analysis and interpretation, editing of the manuscript for publication; Svirepova, K.A. — clinical material collection, DNA purification, laboratory procedures, statistical data processing; Sogoyan, N.S. — patient examination and management, clinical material collection; Nikiforova, A.I. — PCR primer preparation, real-time PCR software debugging; Trofimov, D.Yu. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kuznetsova M.V., Svirepova K.A., Sogoyan N.S., Nikiforova A.I., Trofimov D.Yu. Real-Time Polymerase Chain Reaction as a Method of Express Genetic Typing of Patients with Uterine Leiomyoma: An Example of Three Genetic Polymorphisms. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 7–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-7-11

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки является наиболее часто встречающимся доброкачественным новообразованием женской репродуктивной системы. Примерно 50% женщин репродуктивного возраста сталкиваются с данным заболеванием, а в перименопаузальный период этот показатель увеличивается до 70–80%. Кроме того, в последнее время случаи диагностики миомы матки у молодых пациенток до 30 лет значительно участились. Данное заболевание может серьезно осложнить наступление и течение беременности, поэтому ранняя диагностика и лечение миомы матки является крайне актуальной проблемой, особенно для пациенток репродуктивного возраста¹ [1].

Молекулярные механизмы, запускающие рост и развитие лейомиом, в последние годы изучают крайне интенсивно [2–4]. Уже определен ряд ключевых генов, мутации в которых отвечают за превращение клеток миоцитов (или их предшественников) в бесконтрольно делящиеся клетки, формирующие миоматозный узел. Известно, что каждый такой узел имеет моноклональное происхождение, а на скорость его роста влияют соматические мутации, произошедшие в клетке-предшественнице опухоли [5]. Поиск генетических маркеров, связанных с наследственными факторами развития миомы матки для преclinical диагностики и прогнозирования рисков развития и рецидивирования данного заболевания, является одной из самых актуальных задач как в научном, так и в прикладном аспекте, и находится на стыке гинекологии и молекулярной генетики.

В настоящее время опубликовано довольно много работ, посвященных выявлению наследственных факторов, участвующих в патогенезе миомы матки. Большая часть работ про-

ведена методом GWAS (genome-wide association studies — поиск ассоциаций путем полногеномного секвенирования), и полученные результаты позволили выявить целый ряд локусов, определенные генотипы которых коррелируют с наличием миомы матки у женщин [6, 7]. Основной проблемой таких исследований является тот факт, что при формировании новой выборки и при проверке ранее полученной корреляции конкретного генотипа с наличием заболевания результаты очень часто не подтверждаются, или статистическая значимость полученных корреляций сильно падает.

Целью нашего исследования было создание и тестирование методики генотипирования на основе ПЦР в реальном времени (real-time PCR). Данный метод может позволить быстро и недорого анализировать большие выборки образцов и проверять корреляцию между вариантами однонуклеотидных полиморфизмов и миомой матки у пациенток. В дальнейшем планируется создание панели генетических маркеров с высокой корреляцией для раннего тестирования и оценки вероятности развития заболевания еще до появления миом в репродуктивном возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Пациенток набирали в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Молекулярно-генетические исследования выполняли в лаборатории молекулярно-генетических методов Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациентки,

Свирепова Ксения Александровна — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0001-8538-2375>. E-mail: kseswi@yandex.ru

Согоян Нелли Сергеевна — аспирант отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0003-0001-1765>. E-mail: sogoyan.n@mail.ru

Никифорова Алена Игоревна — к. б. н., научный сотрудник ООО «НПФ ДНК-Технология». 109388, Россия, г. Москва, ул. Гурьянова, д. 83, стр. 1. E-mail: nikiforova@dna-technology.ru

Трофимов Дмитрий Юрьевич — д. б. н., профессор РАН, руководитель Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3067-2804. <https://orcid.org/0000-0002-7179-5985>. E-mail: d.trofimov@dna-technology.ru

(Окончание. Начало см. на с. 7.)

¹ Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др.; Адамьян Л., ред. Миома матки: диагностика, лечение, реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2015. URL: <https://docs.cntd.ru/document/456019539>

включенные в исследование, подписали информированное согласие в 2-х экземплярах. Исследование одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Участниц распределяли в подгруппы, данные по которым собирали отдельно, с учетом семейного анамнеза по миоме матки. Кроме того, в каждой подгруппе были выделены подгруппы пациенток с рецидивом миомы матки. В контрольную группу вошли пациентки ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в постменопаузальном возрасте, чей анамнез не включал миому матки в настоящем или прошлом, и, согласно специально составленному опроснику, у близких родственниц также никогда не диагностировалась миома.

В качестве материала для исследований использовали венозную кровь, собранную по стандартной методике в вакутейнеры. ДНК из крови пациенток выделяли с помощью набора ExtractDNA Blood (Евроген, Россия). Все образцы были амплифицированы со специфичными для rs3020434, rs11742635, и rs12637801 парами праймеров (стандартный протокол ПЦР). Нуклеотидную последовательность ампликонов определяли с помощью секвенирования по методу Сэнгера на приборе ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Последовательности ампликонов сопоставляли с соответствующими референсными последовательностями по каждому rs.

ПЦР в реальном времени проводили двумя методами:

1. ПЦР-типирование полиморфизмов с применением олигонуклеотидных зондов.
2. анализ кривых плавления с высоким разрешением (HRM-анализ, High Resolution Melting curve analysis).

Первая технология ПЦР-типирования полиморфизмов с применением олигонуклеотидных зондов предполагает наличие в смеси для амплификации зондов, строго соответствующих последовательности аллельных вариантов гена и меченых разными флуорофорами, а также зонда с гасителем флуоресценции. После ампликации целевого фрагмента гена температура реакционной смеси понижается, зонды с источником и гасителем флуоресценции гибридизуются в непосредственной близости на ДНК-матрице. Генотипирование осуществляется при температурной денатурации дуплексов зондов и фрагментов ДНК путем измерения флуоресценции в режиме «реального времени» [7]. С помощью программного обеспечения (ПО) эти данные преобразуются в график фор-

мата dF/dT (дифференциальная оценка скорости изменения флуоресценции), известный как кривая плавления.

Второй метод, HRM, основан на использовании интеркалирующих флуоресцентных красителей ДНК и анализе данных плавления с применением специальных алгоритмов. Как в предыдущем методе, генотипирование осуществляется по профилю кривой плавления, регистрируемой путем измерения флуоресценции ДНК-интеркалятора в ходе температурной денатурации двуцепочечных ПЦР-продуктов [8]. В отличие от ПЦР с олигонуклеотидными зондами метод позволяет регистрировать накопление продуктов амплификации (важно при учете влияния качества анализируемого препарата ДНК на результат генотипирования), предполагает сравнительно простой дизайн олигонуклеотидов (для ПЦР требуется только пара специфичных праймеров), характеризуется более высокой чувствительностью.

Учет и анализ результатов ПЦР проводили с помощью ПО RealTime PCR для детектирующих амплификаторов серии ДТ (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия, Протвино). Анализ кривых плавления с высоким разрешением выполнен с помощью специального модуля HRM-анализа, интегрированного в RealTime PCR. В качестве флуоресцентного интеркалирующего красителя использовали EvaGreen (Biotium). Праймеры, фланкирующие rs3020434, для проведения HRM-анализа были подобраны с учетом отсутствия в их составе вторичных структур и повторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего по трем полиморфизмам, rs3020434, rs11742635 и rs12637801 (локализованным в генах *ESR1*, *FBN2* и *KCNMB2* соответственно), было проанализировано 344 образца:

- исследуемая группа — 294 пациентки с миомой матки, из них 98 женщин были с отягощенным анамнезом по миоме матки (лейомиома у родственниц первой линии родства);
- группа контроля — 50 пациенток в менопаузе без миомы матки и без данной патологии в семейном анамнезе.

Для каждого полиморфизма прямым секвенированием с двух праймеров были определены аллели, присутствовавшие в каждом образце ДНК, а также был проведен анализ частот генотипов среди общей выборки женщин (общая популяция), в группе контроля, в группе пациенток с миомой матки и отдельно в подгруппе пациенток с отягощенным анамнезом (табл.).

Таблица / Table

Частоты генотипов в исследованных группах и статистическая значимость различий между ними
Prevalence of genotypes in study groups and statistical significance of intergroup differences

Название полиморфизма / Polymorphism (SNP)	Варианты аллелей / Allele variant	Общая частота по выборке / Overall prevalence, n = 294	Группа контроля / Control group, n = 50	Общая группа с миомой матки / Uterine leiomyoma group, n = 244	I группа (ОА*) / Group I (HD*) n = 98	Уровень значимости различий между группой контроля и общей группой с миомой матки / Significance of differences between controls and subjects with uterine leiomyoma
rs3020434	CC	170 (58%)	23 (46%)	147 (60%)	59 (60%)	p = 0,037 p < 0,001 p = 0,250
	CT	59 (20%)	24 (48%)	85 (35%)	33 (34%)	
	TT	65 (22%)	3 (6%)	12 (5%)	6 (6%)	
rs11742635	GG	206 (70%)	35 (70%)	174 (71%)	71 (72%)	p = 0,274 p = 0,358 p < 0,001
	GT	67 (23%)	11 (22%)	58 (24%)	23 (23%)	
	TT	21 (7%)	4 (8%)	12 (5%)	4 (4%)	
rs12637801	CC	211 (72%)	24 (48%)	185 (76%)	77 (79%)	p < 0,001 p = 0,158 p < 0,001
	AC	65 (22%)	14 (28%)	49 (20%)	19 (19%)	
	AA	18 (6%)	10 (20%)	10 (4%)	2 (2%)	

* — Пациентки с отягощенным анамнезом (группа ОА).

* — Patients with a history of the disease (HD group).

Как видно из *таблицы*, в группе контроля мы обнаружили значимые отличия в частотах генотипов по всем трем исследованным полиморфизмам. Генотипы, содержащие минорные аллели, у женщин без миомы матки (то есть в группе контроля) встречаются чаще — как в виде гомозигот, так и в составе гетерозигот.

Выявленные соотношения генотипов можно рассматривать как вероятное следствие «протективности» этих вариантов в отношении миомы матки. То есть наличие такого минорного аллеля у женщин без миомы матки (и без случаев миомы матки в семье) позволяет нам высказать гипотезу, что этот генотип коррелирует с более низкой вероятностью развития данного заболевания.

Для проверки данной гипотезы требуется анализ более обширных выборок, однако секвенирование по Сэнгеру является довольно дорогим и трудозатратным методом. Чтобы найти альтернативный метод генотипирования образцов по полиморфизмам rs3020434, rs11742635, rs12637801, было решено использовать метод ПЦР в режиме реального времени.

Для первого этапа были синтезированы зонды для ПЦР в реальном времени, специфичные для аллелей «С» и «Т» rs3020434, при этом один зонд был помечен флуорофором FAM, а другой — флуорофором HEX. При ПЦР в реальном времени со стандартными праймерами и с добавлением зондов генотип

«ТТ» давал более низкий пик плавления, генотип «СС» — более высокий пик плавления, а гетерозиготный генотип «СТ» — два пика, соответствовавших каждому аллелю (*рис. 1*).

На втором этапе был отработан метод генотипирования по трем полиморфизмам на основе анализа кривых плавления с высоким разрешением (HRM). Генотипирование осуществлялось по профилю кривой плавления за счет измерения интенсивности флуоресценции ДНК-интеркалятора в ходе температурной денатурации двуцепочечных ПЦР-продуктов, полученных с уникальных пар праймеров, специфичных для каждого полиморфизма.

На *рисунке 2* представлен анализ одной и той же выборки образцов обоими методами. Практически по всем исследованным образцам были получены идентичные результаты генотипирования, соответствовавшие генотипам, ранее определенным с помощью прямого секвенирования по Сэнгеру. В единичных случаях образцы были отбракованы алгоритмом вследствие недостаточного уровня амплификации ДНК. Оба метода продемонстрировали высокую специфичность в определении принадлежности образцов к одному из трех возможных генотипов (на *рисунке 2* они выделены разными цветами).

На *рисунке 3* показан результат постановки 96 образцов за один прогон прибора, как это реализовано в программном обеспечении: каждый генотип обозначен своим

Рис. 1. Результаты генотипирования образцов по rs3020434. Гомозиготные генотипы имеют один пик плавления, гетерозиготные — два

Fig. 1. Rs3020434 genotyping results. Homozygous genotypes have one melting peak, while heterozygous genotypes have two

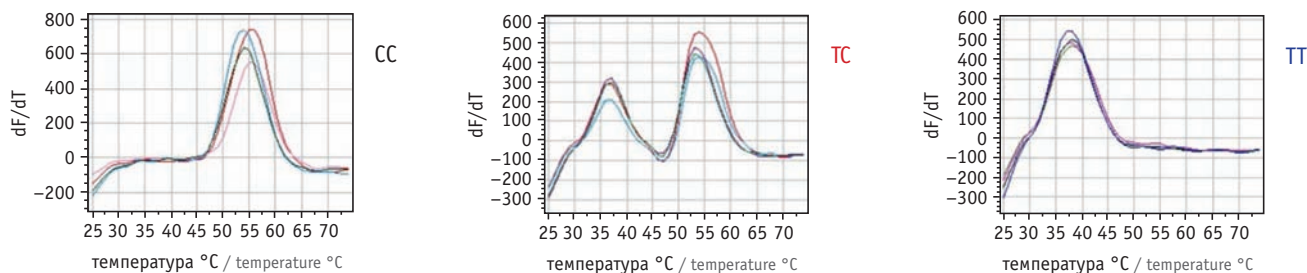


Рис. 2. Сопоставление методов ПЦР-типирования полиморфизмов с применением олигонуклеотидных зондов (А) и высокоразрешающего плавления (HRM) (В).

А. Кривые плавления. Гомозиготные генотипы «ТТ» обозначены красным цветом, гетерозиготные «СТ» — зеленым, гомозиготные «СС» — синим.

В. Кривые плавления HRM. Гомозиготные генотипы «ТТ» обозначены красным цветом, гетерозиготные «СТ» — зеленым, гомозиготные «СС» — синим

Fig. 2. Comparison of PCR methods for polymorphism typing using oligonucleotide probes (A) and high-resolution melting (HRM) (B)

A. Melting profiles. Homozygous TT genotypes are marked with red, heterozygous CT genotypes — with green, while homozygous CC genotypes are marked with blue

B. HRM melting profiles. Homozygous TT genotypes are marked with red, heterozygous CT genotypes — with green, while homozygous CC genotypes are marked with blue

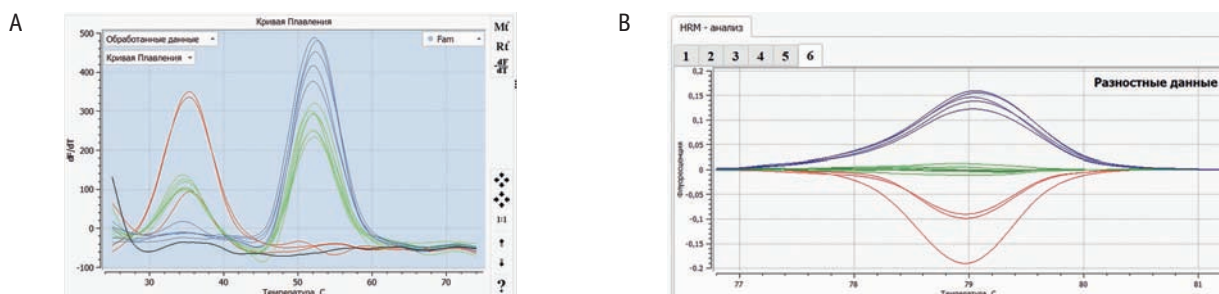
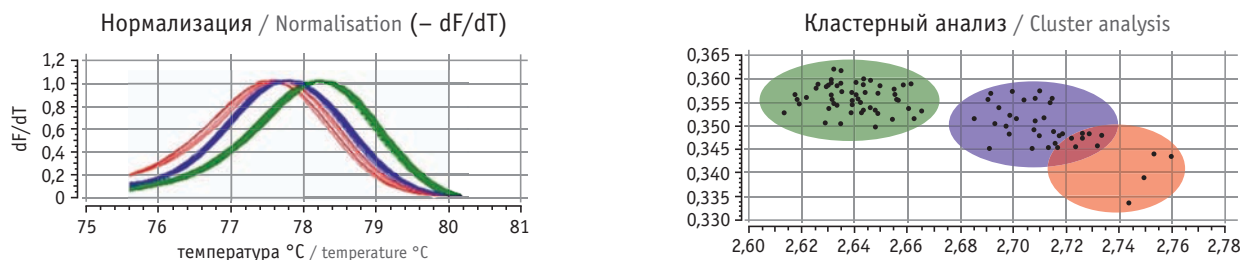


Рис. 3. Генотипирование 96 образцов. Гомозигота редкого аллеля обозначена красным цветом, гетерозигота — синим, гомозигота частого аллеля — зеленым

Fig. 3. Genotyping of 96 samples. Rare allele homozygote is marked with red, heterozygote — with blue, while frequent allele homozygote is marked with green



цветом как в таблице с образцами, так и на графике плавления. Таким образом, на выходе за одну постановку мы можем получить результаты по 96 генотипированным образцам за 3 часа рабочего времени, включающего в себя этап поставки реакции ПЦР и работы прибора, тогда как секвенирование по Сэнгеру состоит из нескольких этапов (постановки сиквенс-ПЦР, очистки полученных ампликонов, внесения образцов в плашку для сиквенсного анализа, работы секвенатора и последующего анализа полученных нуклеотидных последовательностей отдельно по каждому образцу).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод ПЦР в реальном времени может быть использован для быстрого и эффективного анализа однонуклеотидных поли-

морфизмов, связанных с развитием миомы матки. При этом оба метода (ПЦР-типирование с применением олигонуклеотидных зондов и анализ кривых плавления с высоким разрешением), протестированные в данной работе, позволяют получать однозначные результаты для 97–99% образцов.

Полученные данные о частотах генотипов однонуклеотидных полиморфизмов позволяют оценить риск развития и рецидивирования миомы матки у женщин репродуктивного возраста. При анализе достаточно больших выборок возможно определить ряд «маркерных полиморфизмов» для данного заболевания и создать панель таких генетических признаков, что в будущем позволит оценивать вероятность предрасположенности к миоме матки у женщин до появления заболевания.

Благодарность: авторы выражают огромную благодарность всем сотрудникам гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за помощь в сборе материала, а также сотрудникам Биобанка этого учреждения за создание коллекции образцов тканей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stewart E.A. *Clinical practice. Uterine fibroids*. N. Engl. J. Med. 2015; 372(17): 1646–55. DOI: 10.1056/NEJMcsp1411029
2. George J.W., Fan H., Johnson B. et al. *Integrated Epigenome, Exome, and Transcriptome Analyses Reveal Molecular Subtypes and Homeotic Transformation in Uterine Fibroids*. Cell Rep. 2019; 29(12): 4069–85.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.11.077
3. Baranov V.S., Osinovskaya N.S., Yarmolinskaya M.I. *Pathogenomics of Uterine Fibroids Development*. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(24): 6151. DOI: 10.3390/ijms20246151
4. Mehine M., Kaasinen E., Heinonen H.-R. et al. *Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers*. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2016; 113(5): 1315–20. DOI: 10.1073/pnas.1518752113
5. Согоян Н.С., Кузнецова М.В., Асатурова А.В. и др. *Соматические мутации в экзоне 2 гена MED12 у женщин с одиночной и множественной миомой матки*. Акушерство и гинекология. 2018; 12: 63–70. [Sogoyan N.S., Kuznetsova M.V., Asaturova A.V. et al. *Somatic mutations in MED12 gene exon 2 in women with a single uterine fibroid or multiple ones*. Obstetrics and Gynecology. 2018; 12: 63–70. (In Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.12.63-70
6. Rafnar T., Gunnarsson B., Stefansson O.A. et al. *Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits*. Nat. Commun. 2018; 9(1): 3636. DOI: 10.1038/s41467-018-05428-6
7. Кофиади И.А., Ребриков Д.В. *Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфичная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой*. Генетика. 2006; 42(1): 22–32. [Kofiyadi I.A., Rebrikov D.V. *Methods for detection of single nucleotide polymorphisms: allele-specific PCR and hybridization with an oligonucleotide probe*. Russian Journal of Genetics. 2006; 42(1): 22–32. (in Russian)]
8. Słomka M., Sobalska-Kwapis M., Wachulec M. et al. *High Resolution Melting (HRM) for High-Throughput Genotyping-Limitations and Caveats in Practical Case Studies*. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18(11): 2316. DOI: 10.3390/ijms18112316

Поступила / Received: 17.08.2021

Принята к публикации / Accepted: 30.08.2021



Современные методы оценки имплантационного потенциала эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Г.В. Савостина, С.Г. Перминова, А.В. Тимофеева, М.А. Веюкова

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать современные методы оценки имплантационного потенциала эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Основные положения. Представлены результаты исследований, посвященных выбору наиболее оптимального эмбриона для переноса на основании результатов визуальных методов оценки качества эмбрионов, преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии, анализа метаболомного, протеомного, транскриптомного профилей культуральных сред и бластоцели эмбрионов. Особое внимание уделено исследованиям малых некодирующих РНК (мнкРНК) в культуральной среде эмбрионов.

Заключение. В связи с высокой чувствительностью, объективностью и устойчивостью биомаркеров к деградации наиболее перспективным неинвазивным методом оценки имплантационного потенциала эмбрионов является анализ профиля мнкРНК в культуральных средах эмбрионов.

Ключевые слова: анеуплоидии, преимплантационное генетическое тестирование, малые некодирующие РНК, протеомный анализ, метаболомный анализ.

Вклад авторов: Савостина Г.В. — поиск и анализ литературы, написание текста; Перминова С.Г., Тимофеева А.В., Веюкова М.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: статья подготовлена без финансовой поддержки.

Для цитирования: Савостина Г.В., Перминова С.Г., Тимофеева А.В., Веюкова М.А. Современные методы оценки имплантационного потенциала эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 12–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-12-18



Modern Methods for Assessment of the Implantation Potential of Embryos in Assisted Reproductive Programs

G.V. Savostina, S.G. Perminova, A.V. Timofeeva, M.A. Veyukova

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse the modern methods for assessment of the implantation potential of embryos in assisted reproductive programs.

Key Points. We present the study results for selection of a most optimal embryo for transfer, using visual assessment of embryo quality, pre-implantation genetic aneuploidy testing, analysis of metabolomic, proteomic, transcriptomic profiles of culture media and embryo blastocoele. We have paid special attention to assessment of small non-coding RNA (sncRNA) in embryo culture medium.

Conclusion. Due to the high sensitivity, objectivity and biomarker resistance to degradation, the most promising non-invasive method to assess the implantation potential of an embryo is analysis of the sncRNA profile in embryo culture media.

Keywords: aneuploidy, pre-implantation genetic testing, small non-coding RNAs, proteomic analysis, metabolomic analysis.

Contributions: Savostina, G.V. — search for references, references analysis, text of the article; Perminova, S.G., Timofeeva, A.V., Veyukova, M.A. — editing and final approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Савостина Гузель Венеровна (**автор для переписки**) — аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: Savostina2324@gmail.com

Перминова Светлана Григорьевна — д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4470-5090. E-mail: perisvet@list.ru

Тимофеева Анжелика Владимировна — к. б. н., заведующая лабораторией «прикладной транскриптомики» отдела системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8817-7793. E-mail: v_timofeeva@oparina4.ru

Веюкова Мария Александровна — к. б. н., заведующая эмбриологической лабораторией научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: veyumary@gmail.com

Source of funding: No financial support has been provided for this article.

For citation: Savostina G.V., Perminova S.G., Timofeeva A.V., Veyukova M.A. Modern Methods for Assessment of the Implantation Potential of Embryos in Assisted Reproductive Programs. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 12–18. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-12-18

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на тенденцию к увеличению частоты применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) все еще остается невысокой. Согласно данным регистра Российской Ассоциации Репродукции Человека, в 2018 году частота наступления беременности в программе ЭКО составила 37,4% в расчете на перенос эмбриона, при этом частота ранних репродуктивных потерь среди всех беременностей, наступивших в результате использования ВРТ, достигла 20,6%¹. Известно, что среди множества факторов, влияющих на частоту наступления беременности и родов с помощью ВРТ, основную роль играют качество эмбриона и рецептивность эндометрия [1].

Цель обзора: проанализировать современные методы оценки имплантационного потенциала эмбрионов при использовании ВРТ.

В клинической практике качество эмбрионов определяют на основании визуальной оценки морфологических характеристик эмбриона на стадии морулы (оценивают количество и размер клеток, степень фрагментации, наличие многоядерных/одnojядерных клеток) и на стадии бластоцисты (оценивают степень разрастания и состояние внутренней клеточной массы и трофобластической оболочки) [2]. Однако указанный метод предполагает необходимость извлечения эмбрионов из инкубационных систем, а высокая скорость развития эмбрионов и субъективность оценки снижают прогностическую ценность данного метода [3].

Благодаря внедрению техники непрерывной высокочастотной покадровой съемки (Time-lapse) стало возможным отслеживать динамику развития эмбрионов, не извлекая их из оптимальных условий инкубационных систем. При этом оценку морфологических параметров эмбрионов можно проводить каждые 10–15 минут, что позволяет более точно отследить скорость и особенности развития эмбрионов. Однако в настоящее время доказана слабая корреляция между морфологическими параметрами, скоростью развития эмбрионов и их способностью к имплантации [4].

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ НА АНЕУПОИДИИ

Значительная часть неудач имплантации и ранних репродуктивных потерь ассоциирована с анеуплоидными эмбрионами [5]. При этом частота образования анеуплоидных эмбрионов имеет прямую корреляцию с возрастом женщины. Так, если у женщин в возрасте 26–30 лет частота анеуплоидий составляет 20–27%, то после 40 лет — 85% и более [6].

Известно, что нормальные морфокинетические характеристики эмбриона не исключают наличия хромосомных аномалий. Около 44,5% морфологически нормальных бластоцист анеуплоидны [7].

Внедрение преимплантационного генетического тестирования эмбрионов на анеуплоидии (ПГТ-А) значительно снизило вероятность переноса эмбриона с хромосомными аномалиями в полость матки, а также частоту неудачных попыток имплантации и ранних репродуктивных потерь [8].

По мере развития ПГТ-А разрабатывались различные методы анализа эмбрионального кариотипа, включая флюоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH, fluorescence *in situ* hybridization), матричную сравнительную геномную гибридизацию (aCGH, Comparative genomic hybridization), количественную ПЦР в реальном времени, позволяющую анализировать все хромосомы, и высокопроизводительное секвенирование (NGS, Next-Generation Sequencing) [9]. Наиболее оптимальным из всех существующих в настоящее время методов ПГТ-А является NGS.

Широкое использование данного метода определяется возможностью проведения полногеномного анализа, комплексной оценки анеуплоидий и несбалансированных хромосомных перестроек, а также высокой разрешающей способностью. [10]. На точность результата могут повлиять случайные ошибки полногеномной амплификации, травматизация клеток во время биопсии эмбриона, а также контаминация биопсированного материала чужеродной ДНК. Материал для анализа получают путем биопсии полярных телец ооцитов или эмбрионов с забором 1–2 бластомеров или 5–6 клеток трофобластической оболочки [9].

Образование анеуплоидных эмбрионов наиболее часто ассоциировано с неудачами имплантации и ранними репродуктивными потерями, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста и у мужчин с тяжелой патологией сперматогенеза. Учитывая это, проведение ПГТ-А может быть целесообразным у женщин старшего репродуктивного возраста, при повторных неудачах имплантации и привычном невынашивании, а также у супружеских пар с тяжелыми нарушениями сперматогенеза.²

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании, проведенном С. Rubio и соавт. (2017) [8], было продемонстрировано положительное влияние ПГТ-А при использовании ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста. Отмечено значительное снижение частоты ранних репродуктивных потерь, увеличение частоты живорождений и более короткое время достижения беременности в группе пациентов, которым проводили ПГТ-А, по сравнению с группой пациентов, не проходивших ПГТ-А.

Аналогичные результаты были получены в исследованиях F. Ubaldi (2017) [11], Е.П. Бейк (2018) [12], А. Reig (2020) [13]. При этом, согласно результатам исследования L.A. Murphy и соавт. (2019) [14], ПГТ-А при использовании ВРТ у женщин младше 38 лет не оказывает положительного влияния. Полученные результаты указывают на целесообразность ПГТ-А в программах ВРТ у женщин старшего репродуктивного возраста.

Согласно данным F. Popescu и соавт. (2018), около 67% повторных самопроизвольных выкидышей вызвано хромосомными аномалиями эмбрионов [15]. В нескольких исследованиях была продемонстрирована меньшая частота ранних репродуктивных потерь в программах ЭКО с ПГТ-А по сравнению с естественным зачатием у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. [16].

В исследовании T. Sato и соавт. (2019) [17] супружеским парам с привычным выкидышем в анамнезе проводили ЭКО

¹ Российская Ассоциация Репродукции Человека. Отчет за 2018 год. URL: http://www.rahr.ru/registr_otchet.php

² Адамьян Л.В., ред. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (Протокол лечения). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019. URL: http://disuria.ru/_ld/5/518_L1913MZ050319.pdf

с ПГТ-А. Было выявлено увеличение частоты живорождений в расчете на перенос эмбриона и снижение частоты ранних репродуктивных потерь в расчете на биохимическую беременность по сравнению с таковыми в программах ЭКО без ПГТ-А. Однако частота живорождений в расчете на пациента не имела значимых различий в обеих группах. Несмотря на то что ПГТ-А не увеличило частоту живорождений в расчете на пациента, оно позволило снизить количество переносов эмбрионов в полость матки, необходимых для достижения числа живорождений аналогичного таковому при естественном зачатии.

Схожие результаты были получены в исследованиях других авторов [17]. В целом проведение программы ЭКО с ПГТ-А не увеличивает частоту живорождений у женщин с привычным невынашиванием беременности, однако снижает частоту выкидышей и уменьшает время достижения беременности. Целесообразность ПГТ-А у данной группы пациентов обсуждается и требует дальнейшего изучения.

В исследовании М. Cozzolino и соавт. (2020) [18], включавшем сравнительный анализ исходов ВРТ у пациенток с повторными неудачами имплантации при ПГТ-А и без него, были получены противоречивые результаты. ПГТ-А увеличивало частоту имплантации и длительность беременности, если в анамнезе было 3 и более неудач при использовании ВРТ. При наличии 5-ти и более неудач ВРТ в анамнезе ПГТ-А не оказывало значимого влияния на исходы программ ВРТ. На сегодняшний день недостаточно данных, свидетельствующих о целесообразности ПГТ-А в данной группе пациентов.

В нескольких исследованиях была выявлена положительная корреляция между частотой образования анеуплоидных эмбрионов и тератозооспермией или олигозооспермией у супруга [19]. В исследовании А. Coates и соавт. (2015) [20] продемонстрировано почти трехкратное увеличение доли анеуплоидных эмбрионов у супружеских пар с олигозооспермией по сравнению с супругами, имевшими нормальные показатели спермы. Результаты были идентичны как среди пациентов, которым проводили ЭКО с использованием донорских ооцитов, так и в группе, где применяли собственные ооциты и средний возраст женщин составлял 35,4 года.

В исследовании К.А. Green и соавт. (2017) [21] было продемонстрировано отсутствие корреляционной зависимости между степенью ДНК-фрагментации сперматозоидов и частотой образования анеуплоидных эмбрионов. По данным N. Tarozzi и соавт. (2019) [22], у пациентов с нарушениями сперматогенеза отмечали значительное увеличение доли мозаичных эмбрионов по сравнению с мужчинами, имевшими нормальные показатели спермограммы. По-видимому, тяжелые нарушения сперматогенеза коррелируют с частотой образования анеуплоидных и мозаичных эмбрионов. ПГТ-А в данной группе пациентов может оказать положительное влияние на исходы программ ВРТ.

Несмотря на полученные в целом оптимистичные результаты, ПГТ-А обладает рядом недостатков: инвазивность, дороговизна, высокая трудоемкость, а также наличие ложноположительных/ложноотрицательных результатов [23]. Последние определяются невозможностью оценить хромосомный набор всего эмбриона на основании анализа нескольких биопсированных клеток и возможными различиями в ploидности клеток трофобласта и внутренней клеточной массы эмбриона. При этом частота встречаемости зуплоидного/анеуплоидного мозаицизма, по данным различных авторов, варьирует от 15% до 71% на стадии морулы

и от 3,9% до 33% на стадии бластоцисты [24]. Также на получение ложноположительных результатов может влиять способность к самокоррекции анеуплоидной бластоцисты [23].

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ИМПЛАНТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЭМБРИОНА

Все больше работ, направленных на поиск новых неинвазивных, более информативных, достоверных биомаркеров имплантационного потенциала, проводят с использованием омиксных технологий, которые позволяют анализировать метаболомный, протеомный, транскриптомный статусы фолликулярной жидкости, культуральные среды и самих эмбрионов.

Возможно также проводить неинвазивное ПГТ-А с применением бластоцентаза и анализа культуральной среды эмбриона. Однако частота ошибочных результатов значительно выше по сравнению с ПГТ-А, включающим биопсию трофобласта [25].

ОЦЕНКА ПРОТЕОМНОГО СТАТУСА

Анализ протеомного профиля включает современные высокопроизводительные технологии, позволяющие идентифицировать белки эмбрионального происхождения и дать количественную оценку им, а также их посттрансляционным модификациям и взаимодействиям. Различия в белковом составе эмбриональных транскриптомов могут стать потенциальными биомаркерами их жизнеспособности [26].

Методы анализа протеомного состава базируются на трех основных технологиях: двумерном электрофорезе с последующей масс-спектрометрией, комбинации одномерного электрофореза в полиакриламидном геле с обращенно-фазовой жидкостной хроматографией и масс-спектрометрией, а также на многомерном хроматографическом разделении белков в сочетании с масс-спектрометрической детекцией.

Несмотря на то что подавляющее число исследований протеомного состава проводят с использованием эмбрионов лабораторных животных [27, 28], отмечается увеличение числа работ, направленных на анализ протеомного состава жидкости бластоцелей и культуральных сред эмбрионов человека [29, 26, 30].

В исследовании G. Tedeschi и соавт. (2016) [26] был проведен сравнительный анализ протеомного профиля жидкости бластоцелей у женщин разного возраста. Целью исследования был поиск потенциальных биомаркеров «качества» эмбрионов и уточнение механизмов влияния возраста женщины на фертильность. В результате было выявлено 108 ранее не описанных белков. Дифференциально экспрессированные белки были классифицированы по 6 категориям в зависимости от выполняемых функций: оплодотворение и имплантация эмбриона, эмбриональное развитие, регуляция взаимодействия нуклеиновых кислот, передача сигналов, неохарактеризованные белки, прочие.

Важно отметить, что в группах женщин молодого и старшего репродуктивного возраста различался уровень экспрессии белков, ответственных за оплодотворение и имплантацию эмбриона (12% и 2% соответственно) и регулирующих взаимодействия нуклеиновых кислот (4% и 13% соответственно). Молекулярные функции многих дифференциально экспрессированных белков заключаются в координации динамики гистоновых белков и процессов транскрипции, регулирующих клеточный цикл.

У женщин старшего репродуктивного возраста в жидкости бластоцелей была выявлена повышенная концентрация

убиквитина-2, который участвует в регуляции деградации белка, включая убиквитин-протеасомную систему и аутофагию, неапоптотической гибели клеток посредством остановки клеточного цикла. Изменения уровня экспрессии данных белков могут влиять на имплантационный потенциал эмбриона посредством активации апоптоза и аутофагии.

На основании полученных данных предполагается, что повышенная частота неудач имплантации у пациенток старшего репродуктивного возраста при использовании ВРТ может быть связана с высокой концентрацией проапоптотических белков в бластоцели как следствие резкого нарушения регуляторных механизмов, участвующих в координации убиквитинового системы. Несмотря на полученные многообещающие результаты, на сегодняшний день основная сложность при анализе жидкости бластоцели связана с ее ограниченной биодоступностью (1–8 нл), недостаточной для анализа концентрации белков [29].

Н. Kaihola и соавт. (2019) [30] проводили анализ уровня каспазы-3 и гликопротеина, богатого гистидином, в культуральной среде в зависимости от морфологических характеристик эмбрионов и исходов программ ВРТ. Результаты исследования продемонстрировали обратную зависимость между уровнем каспазы-3 и качеством эмбрионов, а также частотой наступления беременности. Выявлена отрицательная корреляция между концентрацией богатого гистидином гликопротеина в культуральных средах эмбрионов и скоростью эмбрионального развития. Несмотря на полученные данные, авторы отмечают необходимость дальнейших исследований, чтобы оценить эффективность данных биомаркеров в клинической практике.

В исследовании С.М. Абрег и соавт. (2020) [31] был проведен сравнительный анализ концентраций β -ХГЧ, ФНО- α и ИЛ-8 в культуральной среде эмбрионов 5-х суток различного качества. В культуральных средах эмбрионов низкого качества (не достигших стадии бластоцисты к 5-м суткам культивирования, имевших повышенную фрагментацию, многоядерность с неравномерным размером клеток) концентрация β -ХГЧ была ниже в сравнении с таковой у эмбрионов хорошего и отличного качества. Концентрация провоспалительных цитокинов в целом была выше в группе эмбрионов низкого качества, однако уровни ФНО- α и ИЛ-8 значительно различались среди эмбрионов с неоптимальными морфологическими характеристиками, что может свидетельствовать о различных механизмах развития аномалий раннего эмбриогенеза.

Концентрация ФНО- α была выше в среде эмбриона с большим количеством неравномерно дробящихся, дегенеративных клеток, что, возможно, указывает на механизм активации апоптоза, который уменьшает количество аномальных blastomeres. Повышенная концентрация ИЛ-8 и сниженная концентрация ФНО- α в среде эмбриона низкого качества, у которого было меньше аномально делящихся клеток, может быть связана с развитием воспалительной реакции на фоне стойкого повреждения ДНК. Однако необходимы дальнейшие исследования на более многочисленной выборке.

Однако анализ протеомного профиля не является оптимальным методом оценки имплантационного потенциала эмбрионов в связи с высокими концентрациями альбумина, трансферрина, пептидов и других веществ, входящих в состав коммерческих культуральных сред, что значительно затрудняет поиск потенциальных биомаркеров, белков эмбрионального происхождения, которые зачастую определяются в чрезвычайно низких концентрациях [32].

ОЦЕНКА МЕТАБОЛОМНОГО СТАТУСА

Метаболическое профилирование — это количественная и качественная оценка конечных и промежуточных продуктов обмена веществ при помощи методов жидкостной хроматографии, газовой хроматографии, масс-спектрометрии, оптической спектрометрии, капиллярного электрофореза [33]. Даже небольшие изменения в экспрессии генов или синтезе белков в развивающемся эмбрионе способны привести к значительным отклонениям в метаболическом статусе, что позволяет более подробно изучить функционирование биологических систем [33].

Известно, что метаболизм углеводов на доимплантационном этапе развития эмбрионов подвергается изменениям в зависимости от стадии их развития. На ранних стадиях эмбриогенеза пируват и лактат, которые окисляются до ацетил-КоА с последующими метаболическими превращениями в цикле Кребса, являются основными источниками энергии. Во время бластуляции эти процессы сменяются гликолизом, который сопровождается возрастающим окислением глюкозы до молекул пировиноградной кислоты и повышением ее концентрации в культуральной среде эмбрионов [34]. Существуют данные, которые свидетельствуют о том, что эмбриону необходимы незаменимые и условно заменимые аминокислоты для трансформации в бластоцисту [35].

М. Motiei и соавт. (2020) [36] исследовали метаболиты (глюкозу, лактат, пируват, аминокислоты) в культуральных средах нормально развивающихся blastocysts и эмбрионов, остановившихся в развитии на стадии морулы. Известно, что для трансформации в бластоцисту 8-клеточный эмбрион нуждается в незаменимых и условно незаменимых аминокислотах. В связи с этим ожидалось значительное снижение концентрации данных аминокислот в культуральных средах эмбрионов на 5-е сутки культивирования.

Однако в результате исследования не было зафиксировано ожидаемого снижения концентрации незаменимых и условно незаменимых аминокислот, и не было выявлено различий между двумя группами. При этом исследователи отмечали значительное снижение концентрации дипептида глицилаланина и увеличение уровней аланина и глицина в культуральных средах эмбрионов, остановившихся в развитии на стадии морулы. Это может объясняться их большей метаболической активностью.

У остановившихся в развитии эмбрионов также было выявлено повышение уровня лактата, снижение концентрации пирувата и отсутствие динамики в уровнях глюкозы. По-видимому, это связано с изменением баланса между митохондриальными и цитоплазматическими процессами окисления углеводов, липидов и аминокислот. Авторы отмечают уникальность метаболомной оценки культуральных сред в качестве неинвазивного метода изучения биологических процессов, протекающих в эмбрионе и определяющих его имплантационный потенциал. Полученные противоречивые данные могут объясняться стохастической погрешностью в измерениях, различиями в составах культуральных сред и стадировании эмбрионального развития.

По результатам Кокрейновского обзора, включавшего 4 рандомизированных контролируемых исследования, в которых оценивали жизнеспособность эмбрионов по метаболомному профилю, на данный момент нет статистически значимых данных, которые бы свидетельствовали о прикладном значении данного метода, используемого с целью повысить частоту живорождений, снизить число выкидышей, многоплодных беременностей, внематочных беременностей

или аномалий плода. На сегодняшний день не существует работ, подтверждающих или опровергающих целесообразность применения метаболомного анализа в качестве метода оценки имплантационного потенциала эмбриона [37].

АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ МАЛЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК

Согласно последним исследованиям в рамках проекта ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements) по анализу генома человека, около 75% генома человека активно транскрибируется, и из 75% лишь 2% кодирует белки, а остальная часть транскриптома выполняет регуляторную функцию и включает в себя некодирующие РНК (нкРНК) [38].

К ним относятся длинные некодирующие РНК (днкРНК), участвующие в эпигенетическом контроле хроматина и промотор-специфичной регуляции экспрессии гена, и малые некодирующие РНК (мнкРНК), среди которых транспортные РНК (тРНК) и рибосомальные РНК (рРНК) участвуют в трансляции, малые ядерные РНК — в сплайсинге, малые ядрышковые РНК — в модификации малых РНК, а за посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов отвечают микроРНК, малые интерферирующие РНК (миРНК) и пивиРНК [39]. Ученые активно изучают роль посттранскрипционных регуляторов в оо-, фолликуло- и эмбриогенезе и возможность их использования в качестве биомаркеров имплантационного потенциала эмбрионов [40].

ПивиРНК — самый многочисленный класс мнкРНК. Длина молекулы составляет от 26 до 32 нуклеотидов. ПивиРНК получили свое название благодаря способности связываться с белками семейства PIWI (P-element induced wimpy testis), которые относятся к классу Argonaute. Механизмы образования пивиРНК изучают, известно, что они преимущественно экспрессируются в клетках зародышевой линии с начала профазы I мейотического деления сперматогенеза, а также могут образовываться в соматических клетках [40].

Первичные пивиРНК образуются из длинных транскриптов-предшественников. Они являются антисмысловыми РНК, комплементарными транскриптам транспозонов — мобильным генетическим элементам. Если образуется комплекс с белками PIWI, первичные пивиРНК транспортируются в ядро, где подавляют экспрессию генов транспозонов. Если образуется комплекс с белками класса Aubergine, первичные пивиРНК комплементарно связывают транскрипты транспозонов, а вследствие эндонуклеазной активности Aub образуются два фрагмента РНК, один из которых является вторичной смысловой пивиРНК, не комплементарной транскрипту транспозона.

В комплексе с белком AGO3 вторичная пивиРНК связывается с первичной пивиРНК, образуя фрагмент последней, который либо снижает уровень экспрессии транспозонов, либо пополняет пул смысловых пивиРНК по механизму «пинг-понг». Таким образом, посредством репрессии транспозонов пивиРНК поддерживают целостность генома [40].

МикроРНК — эндогенные, эволюционно консервативные, одноцепочечные молекулы длиной 19–25 нуклеотидов, основной функцией которых также является подавление экспрессии генов за счет РНК-интерференции [40]. У людей микроРНК были обнаружены практически во всех тканях и биологических жидкостях организма, включая кровь, мочу, слюну, слезы, грудное молоко, сперму, околоплодные воды, спинномозговую, перитонеальную и плевральную жидкость.

Обнаружено более 130 микроРНК, экспрессирующихся в эмбрионах на стадии бластоцисты [41]. В исследовании В. McCallie и соавт. (2010) [42] было установлено, что профиль экспрессии микроРНК в культуральных средах эмбрионов у супружеских пар с мужским бесплодием отличается от профиля экспрессии микроРНК у пар с синдромом поликистозных яичников. Позже были выявлены особенности экспрессии микроРНК в зуплоидных и анеуплоидных бластоцистах, а также у эмбрионов разных полов. При анализе микроРНК было обнаружено, что *miR-141*, *miR-27b*, *miR-339-3p* и *miR-345* в более высоких концентрациях экспрессируются в группе зуплоидных эмбрионов по сравнению с анеуплоидными эмбрионами [43].

Выявлены различия в профиле экспрессии мнкРНК в культуральной среде эмбрионов в зависимости от имплантационного потенциала и исходов программ ВРТ [44]. В недавнем исследовании А.В. Тимофеевой и соавт. (2020) [45] выявлено, что уровень секреции и степень обратного захвата определенного спектра мнкРНК меняются в зависимости от стадии развития эмбриона и имплантационного потенциала. Так, повышенная экспрессия *hsa_piR_015462*, *hsa_piR_019675*, *hsa_piR_020381* и *hsa_piR_004880* на стадии морулы отражает активацию процесса материнско-зиготического перехода, который необходим для раннего эмбриогенеза, успешной имплантации и дальнейшего развития беременности.

В другом исследовании изучали зависимость профиля экспрессии микроРНК в семенной плазме пациентов с нормальными показателями сперматогенеза от скорости оплодотворения, количества полученных бластоцист и морфологических характеристик эмбрионов. Выявлена положительная корреляция между экспрессией *hsa-mir-191* в семенной плазме и количеством полученных бластоцист и качеством эмбрионов, а также их морфологическими параметрами [46].

С. Сuman и соавт. (2015) [47] определили уровни микроРНК в среде культивирования бластоцисты и продемонстрировали, что *miR-661* высоко экспрессируется в эмбрионах, неспособных имплантироваться. В исследованиях на первичной культуре эндометрия авторы пришли к выводу, что повышенный уровень секреции *miR-661* бластоцистой негативным образом влияет на адгезию клеток трофобласта к эпителию эндометрия, что приводит к нарушению имплантации эмбриона.

В пилотном исследовании Е. Borges и соавт. (2016) [48] была выявлена повышенная экспрессия *miR-142-3p* в культуральной среде эмбриона в качестве потенциального биомаркера отсутствия имплантационного потенциала у бластоцисты.

Выявлены особенности экспрессии мнкРНК при сравнительном анализе профиля экспрессии мнкРНК в культуральных средах эмбрионов супружеских пар с синдромом поликистозных яичников и мужским фактором бесплодия. Экспрессия *let-7a* и *miR-24* была снижена в обеих группах, однако экспрессия четырех других микроРНК (*miR-92*, *miR-93*, *miR-19a* и *miR-19b*) была снижена только в группе пациенток с синдромом поликистозных яичников [42]. Результаты другого исследования также определили повышенную экспрессию *miR-93* в качестве биомаркера синдрома поликистозных яичников [49].

Известно, что миРНК секретируется как бластоцистой, так и клетками эндометрия и участвует в регуляции активности сигнальных путей, отвечающих за имплантацию эмбриона [39].

Основными характеристиками идеального метода оценки эмбрионального потенциала являются неинвазивность, точность, устойчивость к деградации в течение долгого

времени, простота и высокая скорость анализа. Анализ мнкРНК в культуральной среде эмбрионов соответствует вышеописанным критериям [50]. Высокая стабильность и устойчивость к деградации мнкРНК связаны с их способностью инкапсулироваться в экзосомы, связываться с макромолекулярными комплексами. Таким образом они получают дополнительную защиту от деградирующих ферментов и могут обнаруживаться через длительные промежутки времени [50]. Однако экспрессия мнкРНК достаточно динамична и, вероятно, сильно варьирует в зависимости от этапов эмбрионального развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, улучшение существующих методов выбора эмбриона с оптимальным имплантационным потенциалом является важнейшей задачей ВРТ. Ее решение позволит увеличить частоту наступления беременностей и родов, а также снизить число многоплодных беременностей в программах ВРТ. Недостаточная эффективность используемых в настоящее время методов морфологической оценки качества эмбрионов послужила стимулом для разработки новых, более информативных и объективных методов диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1): 121. DOI: 10.1186/s12958-018-0414-2
2. Lundin K., Ahlström A. Quality control and standardization of embryo morphology scoring and viability markers. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31(4): 459–71. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.06.026
3. Meseguer M., Rubio I., Cruz M. et al. Embryo incubation and selection in a time-lapse monitoring system improves pregnancy outcome compared with a standard incubator: a retrospective cohort study. *Fertil. Steril.* 2012; 98(6): 1481–9.e10. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.016
4. Zhang J., Tao W., Liu H. et al. Morphokinetic parameters from a time-lapse monitoring system cannot accurately predict the ploidy of embryos. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017; 34(9): 1173–8. DOI: 10.1007/s10815-017-0965-8
5. Fesahat F., Montazeri F., Hoseini S.M. Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2020; 49(5): 101723. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101723
6. Franasiak J.M., Forman E.J., Hong K.H. et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: A review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil. Steril.* 2013; 101(3): 656–63.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.004
7. Minasi M.G., Fiorentino F., Ruberti A. et al. Genetic diseases and aneuploidies can be detected with a single blastocyst biopsy: a successful clinical approach. *Hum. Reprod.* 2017; 32(8): 1770–7. DOI: 10.1093/humrep/dex215
8. Rubio C., Bellver J., Rodrigo L. et al. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil. Steril.* 2017; 107(5): 1122–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.011
9. Schmutzler A.G. Theory and practice of preimplantation genetic screening (PGS). *Eur. J. Med. Genet.* 2019; 62(8): 103670. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.103670
10. Huang J., Yan L., Lu S. et al. Validation of a next-generation sequencing-based protocol for 24-chromosome aneuploidy screening of blastocysts. *Fertil. Steril.* 2016; 105(6): 1532–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.040
11. Ubaldi F.M., Cimadomo D., Capalbo A. et al. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy testing in women older than 44 years: a multicenter experience. *Fertil. Steril.* 2017; 107(5): 1173–80. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.007
12. Бейк Е.П., Коротченко О.Е., Гвоздева А.Д. и др. Роль преимплантационного генетического скрининга в повышении эффектив-

ПГТ-А позволило значительно снизить вероятность перенос анеуплоидного эмбриона, благодаря чему увеличилась частота наступления беременности при высоком риске образования анеуплоидных бластоцист. Однако недостатками ПГТ-А являются инвазивность и ложноположительные/ложноотрицательные результаты, связанные с мозаицизмом. В связи с этим поиск идеальных биомаркеров имплантационного потенциала эмбрионов продолжается.

Исследования в области омиксных технологий позволили более подробно изучить особенности развития эмбриона на протеомном, метаболомном, транскриптомном и геномном уровнях. Наиболее эффективны диагностические и прогностические тест-системы, основанные на анализе профиля экспрессии мнкРНК в культуральных средах эмбрионов. МнкРНК — главные регуляторы клеточного метаболизма, и любые изменения уровня их экспрессии отражаются на метаболическом статусе эмбриона, а значит, на его качестве и жизнеспособности. Высокая чувствительность, объективность, неинвазивность и устойчивость биомаркеров к деградации позволяют рассматривать данную технологию в качестве одного из наиболее перспективных методов оценки качества и имплантационного потенциала эмбрионов.

- ности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Акушерство и Гинекология.* 2018; 4: 78–84. [Beik E.P., Korotchenko O.E., Gvozdeva A.D. et al. Role of preimplantation genetic screening in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs in late reproductive-aged patients. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 4: 78–84. (In Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.4.78-84
13. Reig A., Franasiak J., Scott R.T. Jr. et al. The impact of age beyond ploidy: outcome data from 8175 euploid single embryo transfers. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020; 37(3): 595–602. DOI: 10.1007/s10815-020-01739-0
 14. Murphy L.A., Seidler E.A., Vaughan D.A. et al. To test or not to test? A framework for counselling patients on preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *Hum. Reprod.* 2019; 34(2): 268–75. DOI: 10.1093/humrep/dey346
 15. Popescu F., Jaslow C.R., Kutteh W.H. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Hum. Reprod.* 2018; 33(4): 579–87. DOI: 10.1093/humrep/dey021
 16. El Hachem H., Crepau V., May-Panloup P. et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int. J. Womens Health.* 2017; 9: 331–45. DOI: 10.2147/IJWH.S100817
 17. Sato T., Sugiura-Ogasawara M., Ozawa F. et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. *Hum. Reprod.* 2019; 34(12): 2340–8. DOI: 10.1093/humrep/dez229
 18. Cozzolino M., Diaz-Gimeno P., Pellicer A. et al. Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020; 37(12): 2989–97. DOI: 10.1007/s10815-020-01948-7
 19. Petousis S., Prapas Y., Papatheodorou A. et al. Fluorescence in situ hybridisation sperm examination is significantly impaired in all categories of male infertility. *Andrologia.* 2018; 50(2). DOI: 10.1111/and.12847
 20. Coates A., Hesla J.S., Hurliman A. et al. Use of suboptimal sperm increases the risk of aneuploidy of the sex chromosomes in preimplantation blastocyst embryos. *Fertil. Steril.* 2015; 104(4): 866–72. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.033
 21. Green K.A., Patounakis G., Dougherty M.P. et al. Sperm DNA fragmentation on the day of fertilization is not associated with embryologic or clinical outcomes after IVF/ICSI. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020; 37: 71–6. DOI: 10.1007/s10815-019-01632-5

22. Tarozzi N., Nadalini M., Lagalla C. et al. Male factor infertility impacts the rate of mosaic blastocysts in cycles of preimplantation genetic testing for aneuploidy. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019; 36: 2047–55. DOI: 10.1007/s10815-019-01584-w
23. Gleicher N., Patrizio P., Brivanlou A. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy — a Castle Built on Sand. *Trends Mol. Med.* 2021; 27(8): 731–42. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.11.009
24. Babariya D., Fragouli E., Alfarawati S. et al. The incidence and origin of segmental aneuploidy in human oocytes and preimplantation embryos. *Hum. Reprod.* 2017; 32(12): 2549–60. DOI: 10.1093/humrep/dex324
25. Handyside A.H. Noninvasive preimplantation genetic testing: dream or reality? *Fertil. Steril.* 2016; 106(6): 1324–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.046
26. Tedeschi G., Albani E., Borroni E.M. et al. Proteomic profile of maternal-aged blastocoel fluid suggests a novel role for ubiquitin system in blastocyst quality. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017; 34(2): 225–38. DOI: 10.1007/s10815-016-0842-x
27. Sanchez D.J.D., Vasconcelos F.R., Teles-Filho A.C.A. et al. Proteomic profile of pre-implantational ovine embryos produced in vivo. *Reprod. Domest. Anim.* 2021; 56(4): 586–603. DOI: 10.1111/rda.13897
28. Jensen P.L., Beck H.C., Petersen T.S. et al. Proteomic analysis of the early bovine yolk sac fluid and cells from the day 13 ovoid and elongated preimplantation embryos. *Theriogenology.* 2014; 82(5): 657–67. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2014.04.028
29. Jensen P.L., Beck H.C., Petersen J. et al. Proteomic analysis of human blastocoel fluid and blastocyst cells. *Stem. Cells Dev.* 2013; 22(7): 1126–35. DOI: 10.1089/scd.2012.0239
30. Kaihola H., Yaldir F.G., Bohlin T. et al. Levels of caspase-3 and histidine-rich glycoprotein in the embryo secretome as biomarkers of good-quality day-2 embryos and high-quality blastocysts. *PLoS One.* 2019; 14(12): e0226419. DOI: 10.1371/journal.pone.0226419
31. Abreu C.M., Thomas V., Knaggs P. et al. Non-invasive molecular assessment of human embryo development and implantation potential. *Biosens Bioelectron.* 2020; 157: 112144. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112144
32. Poli M., Ori A., Child T. et al. Characterization and quantification of proteins secreted by single human embryos prior to implantation. *EMBO Mol. Med.* 2015; 7(11): 1465–79. DOI: 10.15252/emmm.201505344
33. Uyar A., Seli E. Metabolomic assessment of embryo viability. *Semin. Reprod. Med.* 2014; 32(2): 141–52. DOI: 10.1055/s-0033-1363556
34. Egea R.R., Puchalt N.G., Escrivá M.M. et al. OMICS: Current and future perspectives in reproductive medicine and technology. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2014; 7(2): 73–92. DOI: 10.4103/0974-1208.138857
35. Sturmey R.G., Brison D.R., Leese H.J. Symposium: innovative techniques in human embryo viability assessment. Assessing embryo viability by measurement of amino acid turnover. *Reprod. Biomed. Online.* 2008; 17(4): 486–96. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60234-9
36. Motiei M., Vaculikova K., Cela A. Non-Invasive Human Embryo Metabolic Assessment as a Developmental Criterion. *J. Clin. Med.* 2020; 9(12): 4094. DOI: 10.3390/jcm9124094
37. Siristatidis C.S., Sertedaki E., Vaidakis D. et al. Metabolomics for improving pregnancy outcomes in women undergoing assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 3(3): CD011872. DOI: 10.1002/14651858.CD011872.pub3
38. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012; 489(7414): 57–74. DOI: 10.1038/nature11247
39. Fu X.-D. Non-coding RNA: a new frontier in regulatory biology. *Natl. Sci. Rev.* 2014; 1(2): 190–204. DOI: 10.1093/nsr/nwu008
40. Czech B., Munafò M., Ciabrelli F. et al. piRNA-Guided Genome Defense: From Biogenesis to Silencing. *Ann. Rev. Genet.* 2018; 52: 131–57. DOI: 10.1146/annurev-genet-120417-031441
41. Mouillet J.-F., Ouyang Y., Coyne C.B. et al. MicroRNAs in placental health and disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(4 Suppl): S163–72. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.057
42. McCallie B., Schoolcraft W.B., Katz-Jaffe M.G. Aberration of blastocyst microRNA expression is associated with human infertility. *Fertil. Steril.* 2010; 93(7): 2374–82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.069
43. Rosenbluth E.M., Shelton D.N., Sparks A.E.T. et al. MicroRNA expression in the human blastocyst. *Fertil. Steril.* 2013; 99(3): 855–61.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.001
44. Rosenbluth E.M., Shelton D.N., Wells L.M. et al. Human embryos secrete microRNAs into culture media—a potential biomarker for implantation. *Fertil. Steril.* 2014; 101(5): 1493–500. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.058
45. Timofeeva A., Drapkina Y., Fedorov I. et al. Small Noncoding RNA Signatures for Determining the Developmental Potential of an Embryo at the Morula Stage. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(24): 9399. DOI: 10.3390/ijms21249399
46. Xu H., Wang X., Wang Z. et al. MicroRNA expression profile analysis in sperm reveals hsa-mir-191 as an auspicious omen of in vitro fertilization. *BMC Genomics.* 2020; 21(1): 165. DOI: 10.1186/s12864-020-6570-8
47. Cuman C., Van Sinderen M., Gantier M.P. et al. Human Blastocyst Secreted microRNA Regulate Endometrial Epithelial Cell Adhesion. *EBioMedicine.* 2015; 2(10): 1528–35. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.09.003
48. Borges E. Jr., Setti A.S., Braga D.P.A.F. et al. miR-142-3p as a biomarker of blastocyst implantation failure — A pilot study. *JBRA Assist. Reprod.* 2016; 20(4): 200–5. DOI: 10.5935/1518-0557.20160039
49. Sathyapalan T., David R., Gooderham N.J. et al. Increased expression of circulating miRNA-93 in women with polycystic ovary syndrome may represent a novel, non-invasive biomarker for diagnosis. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16890. DOI: 10.1038/srep16890
50. Boon R.A., Vickers K.C. Intercellular transport of microRNAs. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33(2): 186–92. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300139

Поступила / Received: 01.06.2021

Принята к публикации / Accepted: 13.07.2021

Влияние терапии низкомолекулярными гепаринами на уровень плодовой ДНК при проведении неинвазивного пренатального ДНК-скрининга

И.Ю. Барков, Н.К. Тетруашвили, Ю.С. Булатова, Л.В. Ким, Н.Г. Парсаданян, Е.С. Шубина, А.Ю. Гольцов, Д.Ю. Трофимов

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) на проведение неинвазивного пренатального ДНК-скрининга (НИПС) хромосомной патологии плода.

Дизайн: одномоментное (поперечное) исследование.

Материалы и методы. Обследованы две группы беременных женщин: I группа включала 49 пациенток с устойчиво низкой долей плодовой ДНК (дважды менее 4%), отобранных из 1505 женщин, проходивших обследование в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в течение последних 2 лет. Из них 17 участниц получали НМГ и 32 не получали. Во II группу вошли 113 беременных с нормальной фракцией плодовой ДНК (4% и выше), она была сформирована произвольно из женщин, проходивших обследование в тот же период. Из них принимали НМГ 56 беременных, а 57 их не принимали. НИПС проводили с помощью высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing). Для определения доли плодовой ДНК осуществлялась амплификация локусов ДНК с однонуклеотидными полиморфизмами.

Результаты. В I группе (с низкой фракцией плодовой ДНК) при отсутствии терапии НМГ медиана значений составила 3,5% (3,2–3,8%), при приеме НМГ — 3,6% (3,4–3,9%), во II группе — 7,7% (6,1–9,5%) и 7,9% (6,0–10,5%) соответственно, значимых различий в обоих случаях не было ($p = 0,29$ и $p = 0,7$ соответственно).

Заключение. Применение НМГ не влияет на успешность НИПС, в связи с чем отсутствует необходимость корректировать тактику лечения беременных НМГ перед проведением НИПС.

Ключевые слова: неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг, гепарин, антикоагулянты, низкомолекулярные гепарины, привычный выкидыш, осложнения беременности.

Вклад авторов: Барков И.Ю. — разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Тетруашвили Н.К. — разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, ведение пациентов, интерпретация результатов исследования; Булатова Ю.С., Ким Л.В., Парсаданян Н.Г. — сбор клинического материала, написание текста, статистическая обработка данных; Шубина Е.С., Гольцов А.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, проверка критически важного содержания; Трофимов Д.Ю. — выбор темы публикации, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: исследование выполнено по теме Госзадания «Разработка системы прогнозирования осложнений и исходов беременностей у женщин с привычным выкидышем», тема 16-A21.

Для цитирования: Барков И.Ю., Тетруашвили Н.К., Булатова Ю.С., Ким Л.В., Парсаданян Н.Г., Шубина Е.С., Гольцов А.Ю., Трофимов Д.Ю. Влияние терапии низкомолекулярными гепаринами на уровень плодовой ДНК при проведении неинвазивного пренатального ДНК-скрининга. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-19-22

Effect of the Low Molecular Heparin Therapy on Foetal DNA Level in Non-Invasive Prenatal DNA Screening

I.Yu. Barkov, N.K. Tetruashvili, Yu.S. Bulatova, L.V. Kim, N.G. Parsadanyan, E.S. Shubina, A.Yu. Goltsov, D.Yu. Trofimov

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Study Objective: To evaluate the effect of low molecular heparin (LMH) therapy on non-invasive prenatal DNA screening (NIPS) for chromosomal pathologies.

Study Design: cross-sectional study.

Materials and Methods. We have examined two groups of pregnant women: group I included 49 patients with constantly low foetal DNA (twice lower than 4%) selected out of 1,505 women examined at Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and

Барков Илья Юрьевич — к. м. н., заведующий лабораторией пренатального ДНК-скрининга ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5976-7201. E-mail: i_barkov@oparina4.ru
Тетруашвили Нана Картлосовна (автор для переписки) — д. м. н., заведующая вторым акушерским отделением патологии беременности, заместитель директора Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3803-7764. E-mail: tetrauly@mail.ru
(Окончание на с. 20.)



Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia during the last 2 years. 17 women were administered LMH and 32 women did not receive it. Group II included 113 pregnant women with a normal foetal DNA fraction (at least 4%), that were selected randomly out of patients who were examined during the same period. 56 pregnant women were administered LMH and 57 were not. Next Generation Sequencing was used as an NIPS method. In order to determine the foetal DNA level, we amplified DNA loci with single nucleotide polymorphisms.

Study Results. In group I (low foetal DNA fraction), where no LMH therapy was initiated, median values were 3.5% (3.2–3.8%); if LMH was administered, these values made 3.6% (3.4–3.9), while in group II — 7.7% (6.1–9.5%) and 7.9% (6.0–10.5%), respectively; no significant differences ($p = 0.29$ and $p = 0.7$, respectively) were recorded in both cases.

Conclusion. Use of LMH does not affect NIPS; therefore, it is not necessary to adjust the LMH therapy in pregnant women prior to NIPS.

Keywords: non-invasive prenatal DNA screening, heparin, anticoagulants, low molecular heparins, habitual abortion, pregnancy complications.

Contributions: Barkov, I.Yu. — study design, clinical material collection, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing; Tetrushvili, N.K. — study design, clinical material collection, patient management, results interpretation; Bulatova, Yu.S., Kim, L.V. and Parsadanyan, N.G. — clinical material collection, text of the article, statistical data processing; Shubina, E.S. and Goltsov, A.Yu. — review of thematic publications, text of the article, review of critically important material; Trofimov, D.Yu. — selection of the topic for the article, data analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The study was undertaken within the scope of the state assignment “Development of the system to forecast complications and pregnancy outcomes in women with habitual abortions”, topic 16-A21.

For citation: Barkov I.Yu., Tetrushvili N.K., Bulatova Yu.S., Kim L.V., Parsadanyan N.G., Shubina E.S., Goltsov A.Yu., Trofimov D.Yu. Effect of the Low Molecular Heparin Therapy on Foetal DNA Level in Non-Invasive Prenatal DNA Screening. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 19–22. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-19-22

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг (НИПС) занимает важное место в программе антенатального обследования беременных [1]. НИПС может быть использован как в качестве скрининга второй линии при высоком риске хромосомной анеуплоидии, не ассоциированной с ультразвуковыми маркерами, так и в качестве самостоятельного исследования по желанию беременной. В то же время растет число женщин старшего репродуктивного возраста с отягощенным акушерским анамнезом, экстрагенитальной патологией, осложненным течением данной беременности, неблагоприятным исходом предыдущих беременностей. В этих клинических ситуациях выполнение НИПС для принятия аргументированного решения о необходимости инвазивных диагностических процедур имеет исключительное значение. Важнейшим параметром при проведении ДНК-скрининга является доля плодовой ДНК в материнском кровотоке. Известно, что при фракции плодовой ДНК менее 4% снижается точность теста либо проведение исследования невозможно, так как не позволяет выдать корректный результат [1].

В течение последних лет группы отечественных и зарубежных исследователей анализировали причины низкой фракции плодовой ДНК и ее взаимосвязь с последующими осложнениями и исходами беременности [2–5].

Среди причин феномена низкой фракции плодовой ДНК указывались избыточная масса тела или ожирение, индивидуальные особенности данной беременности, плод с хромосомной анеуплоидией, а также использование различных групп лекарственных препаратов, среди которых

особое внимание уделяется низкомолекулярным гепаринам (НМГ) [2, 3, 6–8].

Несмотря на то что патогенетический механизм данного феномена представляется неясным, авторы описывают отдельные клинические наблюдения, указывающие на возможную связь лекарственной терапии и низкой фракции плодовой ДНК [4, 9]. В частности, в одной из публикаций отмечено, что через 36 часов после отмены НМГ эноксапарина удалось достигнуть порога 5,74% фракции плодовой ДНК, вследствие чего проведение теста стало возможным и был установлен высокий риск трисомии 21, подтвержденный инвазивной диагностической процедурой [3].

Но в других публикациях четкой связи между приемом лекарственных препаратов и низкой фракцией плодовой ДНК выявить не удалось [7]. Согласно клиническим рекомендациям ведущих акушерских сообществ, НМГ назначают только при тромбофилии высокого риска либо у женщин с перенесенным тромбозом [10]. Однако в последние годы показания для использования НМГ во время беременности расширяются, в частности их назначают для предотвращения плацента-ассоциированных осложнений беременности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и неблагоприятным исходом предыдущей беременности вследствие тяжелой преэклампсии, плацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода. В результате увеличивается число беременных, принимающих НМГ с целью профилактики акушерских и тромботических осложнений.

При сочетании со старшим репродуктивным возрастом и отягощенным акушерским анамнезом часто появляется

Булатова Юлия Сергеевна — врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: yu.bulatova@mail.ru

Ким Людмила Викторовна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ФГБУ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 9521-4596. E-mail: kimika@list.ru

Парсаданян Нанэ Геворковна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ФГБУ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: n_parsadanyan@oparina4.ru

Шубина Екатерина Сергеевна — заведующая лабораторией анализа геномных данных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7994-9637. E-mail: jekaterina.shubina@gmail.com

Гольцов Андрей Юрьевич — научный сотрудник Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5549-1320. E-mail: andrey.goltsov@gmail.com

Трофимов Дмитрий Юрьевич — д. б. н., профессор РАН, руководитель Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3067-2804. <https://orcid.org/0000-0002-7179-5985> E-mail: d_trofimov@oparina4.ru

(Окончание. Начало см. на с. 19.)

необходимость выполнения НИПС именно у женщин, получающих лечение НМГ.

Цель исследования: оценка влияния терапии НМГ на проведение НИПС хромосомной патологии плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 162 женщины в сроках от 10 до 25 недель беременности, у которых был проведен НИПС за период с 01.01.2019 г. по 31.03.2021 г. Протокол исследования одобрен Комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. До включения в исследование у всех участниц получено письменное информированное согласие.

Всего за указанное время в лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России НИПС выполнили 1505 пациенткам. Из них нами выбраны 49 беременных с низкой фракцией плодовой ДНК (менее 4%), составивших I группу исследования. Низкая фракция плодовой ДНК подтверждалась при повторном заборе крови получением аналогичных данных, в противном случае пациентки в исследование не включались. Среди участниц I группы 17 получали НМГ и 32 не получали.

Беременные с нормальной фракцией плодовой ДНК — II группа (n = 113) — выбраны произвольно из общей базы данных. Среди них 56 женщин принимали НМГ и 57 их не принимали.

Для определения доли плодовой ДНК осуществлялась амплификация локусов ДНК с однонуклеотидными полиморфизмами, оба аллеля которых встречаются примерно с равной частотой. Амплификация производилась мультиплексно, т. е. все локусы ДНК амплифицировались одновременно в одной пробирке с применением 53 специфических пар олигонуклеотидов (праймеров). В качестве субстрата для амплификации служила внеклеточная ДНК, выделенная из плазмы.

НИПС проводили с помощью высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing) на приборах Ion Proton или Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США). Для каждого образца готовили два варианта библиотек для секвенирования: библиотеки для секвенирования внеклеточной ДНК и библиотеки для таргетного секвенирования частотных однонуклеотидных полиморфизмов. Приготовление библиотек для высокопроизводительного секвенирования ДНК осуществляли без этапа разрушения (шеринга) первоначальной ДНК, поскольку свободно циркулирующая ДНК в значительной степени фрагментирована.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакетов программ IBM SPSS Statistics (версия 23). Нормальность распределения значений в выборках определяли с использованием тестов Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. При нормальном распределении количественные данные представляли как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении, не соответствующем нормальному, данные представляли медианой (Me) с 95%-ным ДИ, минимальным и максимальным значениями. Статистическую значимость различий между частотными показателями оценивали с помощью χ^2 -теста, между непрерывными величинами — с помощью U-теста Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доля беременных с низкой фракцией плодовой ДНК — 3,2% от числа всех протестированных пациенток (49 из 1505).

Сроки забора крови для определения плодовой ДНК значимо не различались и составили $13,8 \pm 2,2$ нед в I группе и $13,9 \pm 2,4$ нед во II группе ($p = 0,9$). Большинство женщин проходили НИПС по собственному желанию, настаивая на выполнении более точного скринингового обследования, исходя из отягощенного акушерского анамнеза и осложненного течения данной беременности. Необходимо отметить, что у женщин с предшествующим бесплодием, привычным выкидышем чаще отмечаются отклонения в биохимических маркерах комбинированного скрининга I триместра, что повышает тревогу будущих родителей.

Лечение НМГ проводилось по следующим показаниям: тромбофилия высокого риска, тромботические осложнения в анамнезе, наличие потерь беременности в анамнезе после 22 недель, раннее развитие и тяжелое течение преэклампсии и задержки роста плода в исходе предыдущих беременностей.

Доля плодовой ДНК во II группе колебалась от 4% до 25,2%. Проанализированы два клинических наблюдения с экстремально высоким уровнем плодовой ДНК (превышающим 25%). В одном случае беременность у женщины с привычным выкидышем сопровождалась неоднократными кровотечениями на сроках беременности до 22 недель и закончилась преждевременными родами. Второе клиническое наблюдение представляет больший интерес в связи с неясным генезом неоднократных потерь беременности при развитии раннего маловодия, ранней задержки роста плода с последующим прерыванием беременности с нормальным кариотипом до 22 недель. Подобный исход наблюдался у женщины 5 раз, включая текущую беременность. Полученные данные позволяют предположить, что крайне высокие показатели плодовой ДНК могут служить маркером развития плацента-ассоциированных осложнений беременности.

Проанализированы значения низкой фракции плодовой ДНК в I группе, которые колебались от 1,2% до 3,9%.

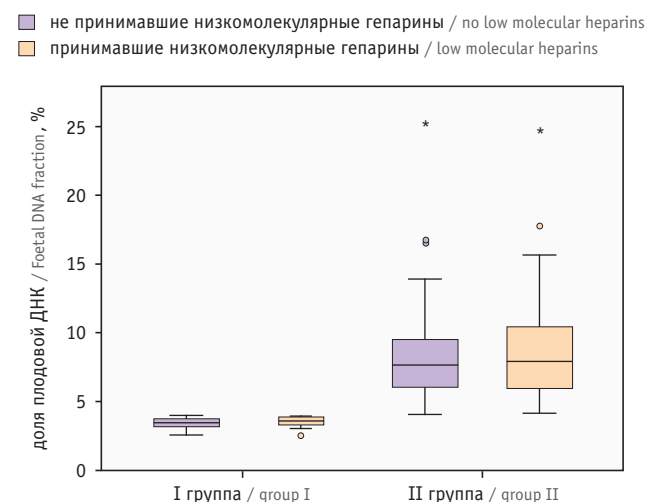
Уровни плодовой ДНК у женщин, получавших и не получавших терапию НМГ, представлены на рисунке.

Рис. Доля плодовой ДНК у обследованных пациенток.

* Отличия от I группы статистически значимы ($p < 0,05$)

Fig Foetal DNA fraction in examined patients.

* Statistically significant differences vs group I ($p < 0.05$)



В I группе (с низкой фракцией плодовой ДНК) при отсутствии терапии НМГ медиана значений составила 3,5% (3,2–3,8%), при приеме НМГ — 3,6% (3,4–3,9%), во II группе — 7,7% (6,1–9,5%) и 7,9% (6,0–10,5%) соответственно, значимых различий в обоих случаях не было ($p = 0,29$ и $p = 0,7$ соответственно).


Особенностью данного исследования является относительно большое число женщин, получавших терапию НМГ по различным показаниям, прошедших НИПС, — 73 (56 беременных с нормальной фракцией и 17 с низкой фракцией плодовой ДНК).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Барков И.Ю. и др. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 2016; 6: 1–22. [Sukhikh G.T., Trofimov D.Yu., Barkov I.Yu. et al. Non-invasive prenatal DNA screening of foetal aneuploidies using maternal blood (high throughput sequencing). Clinical recommendations. Obstetrics and Gynaecology. 2016; 6: 1–22. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2016.6.recomendations
2. Burns W., Koelper N., Barberio A. et al. The association between anticoagulation therapy, maternal characteristics, and a failed cfDNA test due to a low fetal fraction. Prenatal Diagn. 2017; 37(11): 1125–9. DOI: 10.1002/pd.5152
3. Ma G.-C., Wu W.-J., Lee M.-H. et al. Low-molecular-weight heparin associated with reduced fetal fraction and subsequent false-negative cell-free DNA test result for trisomy. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 51(2): 276–7. DOI: 10.1002/uog.17473
4. Hui L., Bianchi D.W. Fetal fraction and noninvasive prenatal testing: what clinicians need to know. Prenat. Diagn. 2020; 40(2): 155–63. DOI: 10.1002/pd.5620

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании показано, что лечение низкомолекулярными гепаринами (НМГ) не оказывает воздействия на долю плодовой ДНК в крови беременной при проведении неинвазивного пренатального ДНК-скрининга (НИПС). Следовательно, отсутствует необходимость отменять НМГ перед проведением НИПС либо воздерживаться от назначения НМГ до его выполнения. Необходимы дальнейшие исследования для определения факторов, приводящих к низкой доле плодовой ДНК в периферической крови беременных.

5. Guy G.P., Hargrave J., Dunn R. et al.; SAFE test collaborative. Secondary non-invasive prenatal screening for fetal trisomy: an effectiveness study in a public health setting. BJOG. 2021; 128(2): 440–6. DOI: 10.1111/1471-0528.16464
6. Grömminger S., Erkan S., Schöck U. et al. The influence of low molecular weight heparin medication on plasma DNA in pregnant women. Prenat. Diagn. 2015; 35(11): 1155–7. DOI: 10.1002/pd.4668
7. Dabi Y., Guterman S., Jani J.C. et al. Autoimmune disorders but not heparin are associated with cell-free fetal DNA test failure. J. Transl. Med. 2018; 16(1): 335. DOI: 10.1186/s12967-018-1705-2
8. Nakamura N., Sasaki A., Mikami M. et al. Nonreportable rates and cell-free DNA profiles in noninvasive prenatal testing among women with heparin treatment. Prenat. Diagn. 2020; 40(7): 838–45. DOI: 10.1002/pd.5695
9. Liu S., Liu H., Liu J. et al. Follow-up in patients with non-invasive prenatal screening failures: a reflection on the choice of further prenatal diagnosis. Front. Genet. 2021; 12: 666648. DOI: 10.3389/fgene.2021.666648
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a. April 2015. 

Поступила / Received: 03.09.2021

Принята к публикации / Accepted: 13.09.2021



Гинекологическая заболеваемость девочек в Московской области в период проведения программы вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции

Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить гинекологическую заболеваемость девочек 10–17 лет за 12-летний период программы вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в Московской области, а также сравнить ее в вакцинальных районах региона с таковой в районах, где вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) никогда не проводилась.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. Использованы данные ежегодных статистических отчетов детских гинекологов и ГБУЗ МО «Московский областной медицинский информационно-аналитический центр». Анализ гинекологической заболеваемости проведен за период с 2008 по 2019 г., он включил оценку распространенности ВПЧ-ассоциированных заболеваний — аногенитальных кондилом, воспалительных заболеваний органов малого таза, предраковых заболеваний шейки матки, нарушений менструального цикла. Проведена также оценка количества беременностей и их исходов у подростков.

Результаты. С момента начала программы отмечается стойкое снижение заболеваемости аногенитальными кондиломами у девочек Московской области из вакцинальных районов — с 14,2 до 1,8 на 100 тыс. в 2008 и 2019 г. соответственно. Частота воспалительных заболеваний половых органов была выше, хотя и статистически незначимо, в тех районах региона, где программа вакцинопрофилактики не внедрена. Там же отмечено более выраженное увеличение частоты воспалительных заболеваний половых органов у девочек в возрасте 10–17 лет по сравнению с таковым в районах, где вакцинация проходила. Благодаря просветительской работе во время вакцинации количество юных беременных за 12 лет в регионе уменьшилось с 697 до 127, а доля аборт — с 38,9% до 21,4%.

Заключение. Достижениями вакцинальной программы против ВПЧ в Московской области среди девочек-подростков являются прежде всего снижение заболеваемости аногенитальными кондиломами и положительная тенденция уменьшения распространенности рака шейки матки у молодых женщин 15–24 лет. Показатели гинекологической заболеваемости значимо не различались в сравниваемых районах, что указывает на отсутствие негативного влияния вакцинации против ВПЧ на репродуктивное здоровье девочек.

Ключевые слова: гинекологическая заболеваемость, репродуктивное здоровье, профилактика папилломавирусной инфекции, вакцинация, аногенитальные кондиломы, вирус папилломы человека.

Вклад авторов: Зароченцева Н.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Белая Ю.М. — обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, статистическая обработка и интерпретация данных, написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Гинекологическая заболеваемость девочек в Московской области в период проведения программы вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 23–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-23-27

Gynaecological Morbidity in Girls in Moscow Region Within the Context of the Preventive Vaccination Against Papilloma Viral Infection

N.V. Zarochentseva, Yu.M. Belaya

Moscow Regional Scientific Centre of Obstetrics and Gynecology; 22A Pokrovka Str., Moscow, Russian Federation 101000

ABSTRACT

Study Objective: To assess gynaecological morbidity in girls aged 10 to 17 years old over a 12-year period of the program for vaccination prevention of HPV-associated diseases in Moscow region; and to compare the data on vaccinated regions with the information on the regions where no human papilloma virus (HPV) vaccination was undertaken.

Study Design: retrospective study.

Materials and Methods. We used the information from annual statistical reports prepared by children gynaecologists and Moscow regional Medical Information and Analytical Centre. Gynaecological morbidity was analysed for the period from 2008 to 2019; it involved assessment of the prevalence of HPV-associated diseases — anogenital warts, pelvic inflammations, precancer cervical lesions, menstrual disorders. We have also analysed the number of pregnancies and outcomes in adolescents.

Study Results. Since the program was launched, there has been a steady reduction in the number of anogenital wart cases in girls in Moscow region where vaccination was undertaken: from 14.2 to 1.8 per 100k in 2008 and 2019, respectively. Genital inflammations were more

Зароченцева Нина Викторовна — д. м. н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 4737-5826. <https://orcid.org/0000-0001-6155-788X>. E-mail: ninazar11@mail.ru
Белая Юлия Михайловна (автор для переписки) — к. м. н., научный сотрудник поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 5044-3990. <https://orcid.org/0000-0001-9864-2914>. E-mail: belajay@yandex.ru



frequent (not statistically significantly, though) in areas where preventive vaccination was not performed. Over the previous 10 years, we have seen a more marked increase in the number of genital inflammations in girls of 10–17 years old vs. areas where girls were vaccinated. Due awareness promotion during vaccination, over the 12-year period the number of adolescent pregnancies dropped from 697 to 127, while pregnancy terminations reduced from 38.9% to 21.4%.

Conclusion. HPV vaccination campaign among adolescents in Moscow region resulted in reduced prevalence of anogenital warts and a positive trend in the reduction of cervical cancer prevalence in young women of 15–24 years old. Gynaecological morbidity rates were not statically different in analysed areas; thus, HPV vaccination does not have any negative impact on the reproductive health of girls.

Keywords: gynaecological morbidity, reproductive health, papilloma virus infection prevention, vaccination, anogenital warts, human papilloma virus.

Contributions: Zarochentseva, N.V. — study design, review of critically important material, scientific editing, approval of the manuscript for publication; Belaya, Yu.M. — review of thematic publications, material collection, statistical data processing and interpretation, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. Gynaecological Morbidity in Girls in Moscow Region Within the Context of the Preventive Vaccination Against Papilloma Viral Infection. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 23–27. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-23-27

ВВЕДЕНИЕ

Охрана репродуктивного здоровья — новое направление в развитии демографической политики нашей страны. Первоочередными задачами являются сокращение репродуктивных потерь, укрепление репродуктивного здоровья населения и изыскание резервов повышения рождаемости [1–5].

Особенно актуальны вопросы сохранения репродуктивного здоровья детей и подростков, так как нарушения специфических функций организма взрослой женщины во многом формируются в детском и подростковом возрасте. В многочисленных исследованиях показано, что для современных подростков характерны высокая частота заболеваний репродуктивной системы, изменения сексуального и репродуктивного поведения, приводящие к увеличению числа нежелательных беременностей, количества аборт, случаев заражения ИППП [6]. Данные тенденции вызывают серьезное беспокойство, поскольку подростки определяют будущий репродуктивный потенциал, а гинекологические заболевания в подростковом возрасте увеличивают частоту бесплодия в старшем возрасте [7].

Комплексный подход к сохранению репродуктивного здоровья включает и первичную профилактику рака шейки матки (РШМ), а также других заболеваний, ассоциированных с ВПЧ. Известно, что РШМ становится второй ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. По данным ВОЗ, ежегодно в мире выявляются более 530 тыс. больных РШМ. В РФ заболеваемость РШМ остается довольно высокой по сравнению с таковой в других развитых странах — 17 на 100 тыс. женского населения [8].

В настоящее время накоплено достаточно знаний о высокой распространенности ВПЧ-инфекции у подростков. Проведенные исследования показали, что наиболее часто в данной группе выявляются высокоонкогенные типы ВПЧ (22–77%), однако в большинстве случаев (70–91%) наблюдается спонтанное выздоровление в течение 2 лет [9–11]. В других исследованиях с участием девочек-подростков распространенность латентной ВПЧ-инфекции колеблется от 13% до 64% [12]. Е. Deligeorgiou и соавт. обнаружили, что годовая заболеваемость ВПЧ-инфекцией составляет 14% среди девочек-подростков [13, 14]. Результаты исследования, проведенного в Московской области, также выявили высокую частоту инфицирования вирусом среди девочек-подростков: у 50,2% сексуально активных девочек выявлен ВПЧ высокого канцерогенного риска [15].

Начиная с 2006 г. во всем мире приоритетным направлением в профилактике РШМ наряду с проведением скрининговых программ является вакцинация против ВПЧ. Согласно концепции ВОЗ, для высокой эффективности борьбы с РШМ необходимо вакцинировать против ВПЧ 90% девочек до 15 лет, проводить профилактическое обследование

70% женщин в возрасте 35 лет и повторно в возрасте 45 лет и обеспечить лечение 90% женщин, у которых диагностировано заболевание шейки матки.

Имеющиеся в настоящее время данные говорят об эффективности и безопасности вакцинации против ВПЧ. В то же время не умолкают дискуссии по поводу влияния вакцинации против ВПЧ на репродуктивное здоровье женщин. Было проведено популяционное ретроспективное когортное исследование, включающее 199 078 молодых женщин, в котором первичная недостаточность яичников оценивалась как возможный побочный эффект вакцинации. Однако в результате не отмечен повышенный риск преждевременной недостаточности яичников после вакцинации против ВПЧ, а также после применения других вакцин (АКДС, инактивированной гриппозной, менингококковой вакцин и др.) [16].

С целью сохранения репродуктивного потенциала подрастающего поколения и с учетом высокой распространенности папилломавирусной инфекции у молодых женщин, а также РШМ в регионе, в Московской области в 2008 г. был реализован проект по вакцинопрофилактике папилломавирусной инфекции у девочек 12–17 лет. Московская область стала одним из первых регионов Российской Федерации проведения масштабного проекта по иммунизации против РШМ, где была принята областная программа «Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека».

Поскольку средний возраст начала половой жизни в Московской области — 14,5 года, в программу вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний включены девочки-подростки 12–13 лет, а с 2015 г. возрастные рамки расширены до 17 лет. Всего за период с 2008 по 2020 г. в Московской области вакцинированы более 24 000 девочек и молодых женщин. Использовались как квадριвалентная (80%), так и бивалентная (20%) вакцины против ВПЧ [17].

Цель исследования: оценить гинекологическую заболеваемость девочек 10–17 лет за 12-летний период программы вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в Московской области, а также сравнить ее в вакцинальных районах региона с районами, где вакцинация против ВПЧ никогда не проводилась.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На момент вакцинации против ВПЧ проводился анализ гинекологической заболеваемости у девочек, проживающих в Московской области. Использованы данные ежегодных статистических отчетов детских гинекологов и ГБУЗ МО «Московский областной медицинский информационно-аналитический центр». Анализ гинекологической заболеваемости проведен за период с 2008 по 2019 г., он включил оценку распростра-

ненности ВПЧ-ассоциированных заболеваний — аногенитальных кондилом, ВЗОМТ, предраковых заболеваний шейки матки, нарушений менструального цикла. Проведена также оценка количества беременностей и их исходов у подростков.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании ежегодных статистических отчетов детских гинекологов Московской области определена эффективность вакцинопрофилактики некоторых ВПЧ-ассоциированных заболеваний. С момента начала программы отмечается стойкое снижение заболеваемости аногенитальными кондиломами у девочек Московской области из вакцинальных районов — с 14,2 до 1,8 на 100 тыс. в 2008 и 2019 г. соответственно. По данным Федеральной службы государственной статистики, наблюдалось также уменьшение заболеваемости аногенитальными кондиломами у всего населения Московской области — с 56,7 до 12,1 на 100 тыс. чел. в тот же период, что является прогностически благоприятным [15].

Кроме этого, если в 2008 г. заболеваемость аногенитальными кондиломами в районах региона у девочек была примерно одинаковой, то к 2019 г. мы увидели статистически значимую разницу в динамике снижения заболеваемости: в районах, где вакцинация не проводилась, она снизилась вдвое, а в вакцинальных районах — почти в 5 раз.

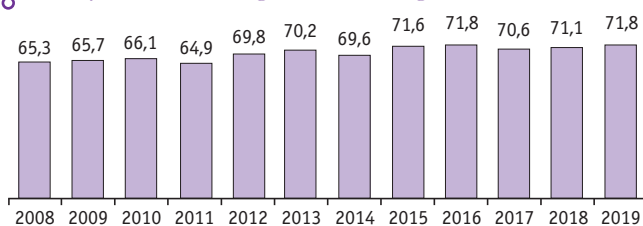
В России распространенность гинекологических заболеваний варьирует от 10% до 35% [18]. Структура гинекологической заболеваемости в Московской области аналогична данным по стране. Первое место занимают воспалительные заболевания половых органов, на втором месте — нарушения менструального цикла, а третье место разделяют аномалии развития половых органов и опухолевидные образования.

В структуре воспалительных заболеваний можно выделить специфический и неспецифический вульвовагинит, распространенность которого среди девочек всех возрастов достигает 18% (данные ГБУЗ МО «Московский областной медицинский информационно-аналитический центр»). Следует отметить общую негативную тенденцию увеличения частоты ВЗОМТ у девочек 10–17 лет. За 12 лет она выросла в Московской области на 6,5% (рис. 1).

Сравнивая заболеваемость в районах МО с вакцинацией и без нее, стоит отметить, что частота воспалительных заболеваний половых органов выше, хотя и статистически незначимо, в тех районах региона, где программа вакцинопрофилактики не внедрена. Там же отмечено более выраженное увеличение частоты воспалительных заболеваний половых органов у девочек в возрасте 10–17 лет (рис. 2) по сравнению с таковым в районах, где вакцинация проходила.

Доля нарушений менструального цикла среди всех воспалительных заболеваний половых органов достигает 70%

Рис. 1. Частота воспалительных заболеваний органов малого таза у девочек 10–17 лет, проживающих в Московской области, %
Fig. 1. Rates of pelvic inflammations in girls of 10–17 years old residing in Moscow region, %



у девочек с периода менархе до 17 лет. В 2019 г. в структуре нарушений менструального цикла в Московской области лидирующее место занимала дисменорея (до 40%), на втором месте — олигоменорея (21%), на третьем и четвертом — аменорея (8%) и аномальное маточное кровотечение (1,4%).

Стоит отметить, что в 2008–2019 гг. частота нарушений менструального цикла в регионе колебалась в пределах 13–14%, статистически значимого повышения этого показателя не было (рис. 3).

Оценка нарушений менструального цикла по районам в зависимости от вакцинации показала отсутствие статистически значимой динамики за 12 лет, и при более подробном разборе нозологических форм значимые различия также не обнаружены (рис. 4).

Удельный вес опухолей и опухолевидных образований придатков в структуре гинекологической заболеваемости

Рис. 2. Частота воспалительных заболеваний половых органов у девочек в возрасте 10–17 лет в районах Московской области с вакцинацией и без нее, %
Fig. 2. Rates of genital inflammations in girls of 10–17 years old residing in vaccinated and unvaccinated areas of Moscow region, %

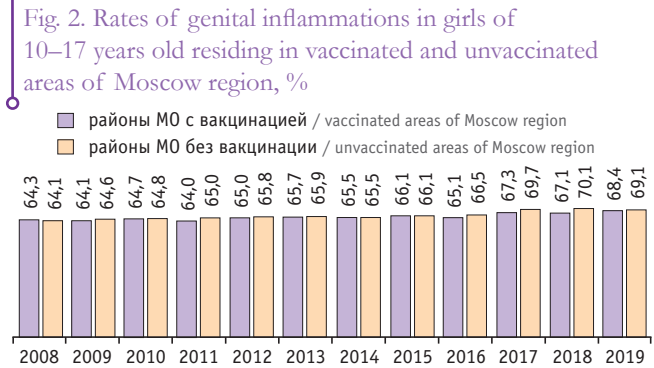


Рис. 3. Частота нарушений менструального цикла у девочек 10–17 лет, проживающих в Московской области, в динамике, %
Fig. 3. Menstrual disorders in girls of 10–17 years old residing in Moscow region over time, %

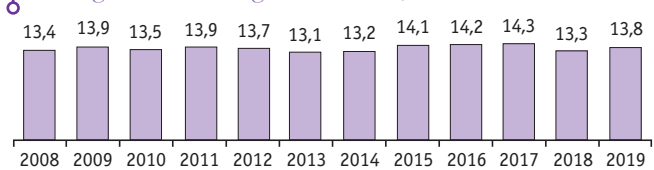
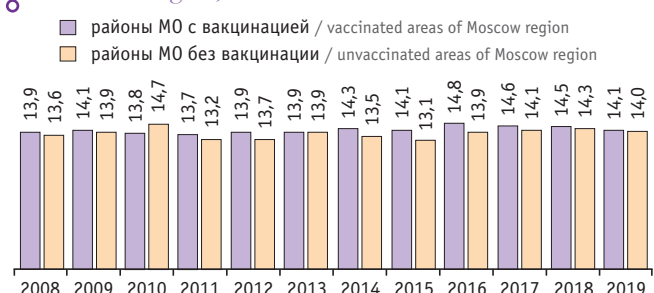


Рис. 4. Сравнительная оценка частоты нарушений менструального цикла у девочек 10–17 лет в районах Московской области с вакцинацией и без нее, %
Fig. 4. Comparative evaluation of menstrual disorders in girls of 10–17 years old in vaccinated and unvaccinated areas of Moscow region, %



у всех девочек колеблется от 1,5% до 4,8%, согласно российским данным [19]. В нашем регионе доля патологии за 12 лет у девочек 10–17 лет увеличилась с 2,3% до 6,8% (рис. 5).

В районах, где проводилась вакцинация, опухолевидные образования придатков выявлялись чаще, чем в районах без вакцинации (рис. 6). Очевидно, высокая выявляемость патологии связана с улучшением качества профилактических осмотров в период вакцинации в течение 4–6 месяцев и более качественной оценкой состояния здоровья девочек.

Частота оперативных вмешательств по поводу образований меньше в районах с вакцинацией в связи со своевременной диагностикой 85% патологии, проведением консервативной терапии с положительным эффектом и терапии, направленной на профилактику рецидивов образований.

Важным показателем является беременность у подростков, он отражает репродуктивное здоровье и репродуктивное поведение¹. Проведенные исследования показывают, что распространенность осложнений беременности, родов и патологических состояний новорожденных у несовершеннолетних превышает аналогичные показатели у рожениц более старшего репродуктивного возраста. Это диктует необходимость поиска и проведения социальных и медицинских мероприятий для снижения частоты подростковой беременности.

Решение вопроса о возможности вынашивания беременности и родов у подростков должно базироваться на тщательной индивидуальной оценке состояния здоровья юной женщины, ее социально-психологических особенностей и данных специального акушерского исследования².

Рис. 5. Частота встречаемости опухолевидных образований половых органов у девочек 10–17 лет, проживающих в Московской области, %
Fig. 5. Prevalence of pelvic masses in girls of 10–17 years old residing in Moscow region, %

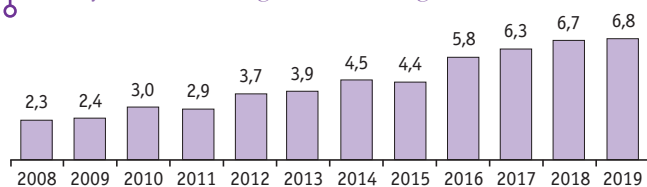
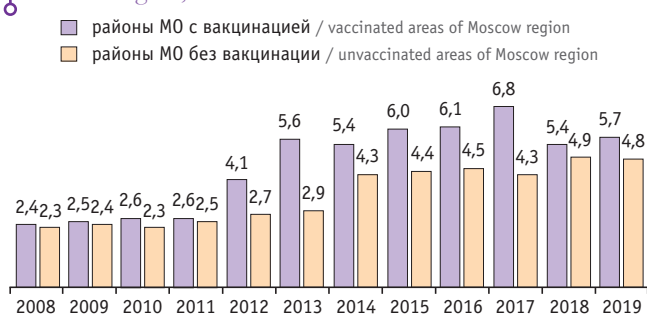


Рис. 6. Частота опухолевидных образований (доброкачественных опухолей) придатков у девочек 10–17 лет в районах Московской области с вакцинацией и без нее, %
Fig. 6. Prevalence of pelvic masses (benign tumours) in girls of 10–17 years old in vaccinated and unvaccinated areas of Moscow region, %



¹ ВОЗ. Подростковая беременность. 31 января 2020 г. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy> (дата обращения — 15.08.2021).

² Там же.

Проводимая региональная программа вакцинации против ВПЧ в Московской области позволила уделить более пристальное внимание девочкам-подросткам. В течение всего вакцинального периода в муниципальных районах проведены конференции не только для врачей и медсестер, но и для преподавателей образовательных учреждений, где в условиях прививочных кабинетов проводилась вакцинация родителей и самих девочек. В рамках профосмотров создавались фокус-группы сексуально активных девушек, которые были дополнительно вызваны на прием к детскому гинекологу, с ними проведена консультативная работа по вопросам гигиены, менструации, половой жизни, контрацепции, ИППП, беременности и абортов. Благодаря такой тщательной работе количество юных беременных за 12 лет в регионе уменьшилось с 697 до 127 (рис. 7), что позволяет снизить риски перинатальных осложнений, материнской смертности.

Особую значимость в нарушении репродуктивного здоровья у подростков имеют аборты. Как и в России в целом, где за последние годы наметилась положительная тенденция снижения числа абортов [20], доля абортов у девочек-подростков, проживающих в Московской области, также уменьшилась с 38,9% до 21,4% (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижениями вакцинальной программы против ВПЧ в Московской области среди девочек-подростков являются прежде всего снижение заболеваемости аногенитальными кондиломами и положительная тенденция уменьшения распространенности рака шейки матки у молодых женщин 15–24 лет [15, 17]. Стоит отметить, что показатели гинекологической заболеваемости значимо не различались в сравниваемых районах, что указывает на отсутствие негативного влияния вакцинации против ВПЧ на репродуктивное здоровье девочек.

Опыт вакцинопрофилактики показал, что санитарно-просветительская работа, проводимая параллельно и направленная на закрепление правильных установок репродуктивного

Рис. 7. Общее количество юных беременных в Московской области в 2008–2019 гг.
Fig. 7. Number of adolescent pregnancies in Moscow region in 2008–2019

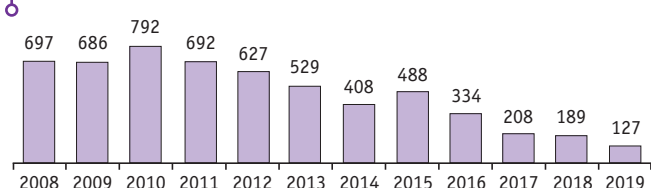
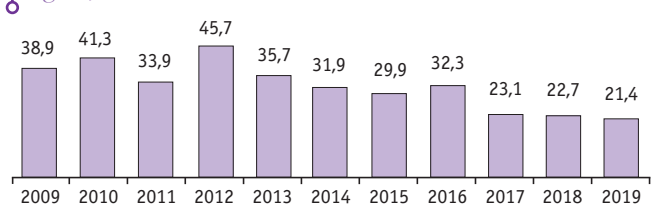


Рис. 8. Динамика доли абортов у девочек-подростков в Московской области, %
Fig. 8. Pregnancy terminations in adolescents in Moscow region, %



поведения, позволила снизить количество юных беременных, а также уменьшить долю прерываний беременности и преждевременных родов у них, что само по себе является позитивным эффектом.

Дальнейшее совершенствование мероприятий в рамках вакцинации, направленных на профилактику, диагностику, лечение заболеваний в соответствии с порядками и стандартами оказания медицинской помощи, медицинской реабилитации, наблюдение за течением беременности, формирование здорового образа жизни и санитарно-гигиеничес-

кое просвещение подростков (в том числе формирование устойчивых стереотипов здорового образа жизни) являются первоочередными задачами лечебных учреждений, их решение приведет к уменьшению экономических потерь и повысит репродуктивный потенциал населения.

Необходима разработка комплекса мер для единой системы диагностики, регистрации, лечения папилломавирусной инфекции в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) и вакцинации против ВПЧ в рамках национального календаря профилактических прививок.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Симаходский А.С., Ипполитова М.Ф. Репродуктивное здоровье подростков: проблемы сохранения. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(6): 373–80. [Simakhodskiy A.S., Ippolitova M.F. Reproductive health of adolescents: problems and solutions. *Russian Pediatric Journal*. 2016; 19(6): 373–80. (in Russian)]. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19(6)-373-380
2. Брюно В.В. Рискованное сексуальное поведение современных подростков в России. Часть 1. Социологическая наука и социальная практика. 2018; 6(4): 117–29. [Bruno V.V. Risky sexual behavior of modern teenagers in Russia. Part I. *Sociological Science and Social Practice*. 2018; 6(4): 117–29. (in Russian)]. DOI: 10.19181/snsr.2018.6.4.6089
3. Торшина И.Е., Воробьева П.И. Профилактика инфекций, передаваемых половым путем, среди детей и подростков как основа охраны репродуктивного здоровья населения. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017; 6: 30–9. [Torshina I.E., Vorobyeva P.I. Prevention of sexually transmitted infections among children and adolescents in reproductive health preservation. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2017; 6: 30–9. (in Russian)]
4. Dittus P.J., Michael S.L., Becasen J.S. et al. Parental monitoring and its associations with adolescent sexual risk behavior: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015; 136(6): e1587–99. DOI: 10.1542/peds.2015-0305
5. Moulton K., Müller A. Navigating conflicting laws in sexual and reproductive health service provision for teenagers. *Curationis*. 2016; 39(1): 1565. DOI: 10.4102/curationis.v39i1.1565
6. Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г. и др. Особенности репродуктивного здоровья современных девочек-подростков (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2015; 2: 63–72. [Mikhaylin E.S., Ivanova L.A., Savitskiy A.G. et al. Features of reproductive health of modern adolescent girls (analytical review). *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2015; 2: 63–72. (in Russian)]
7. Шевлюкова Т.П., Фольц Н.В., Хасанова В.В. и др. Репродуктивное здоровье в подростковом возрасте. *Смоленский медицинский альманах*. 2017; 4: 92–5. [Shevlyukova T.P., Folts N.V., Khasanova V.V. et al. Reproductive health in adolescent age. *Smolensk Medical Almanac*. 2017; 4: 92–5. (in Russian)]
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.Г. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. Заболеваемость и смертность. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova V.G. Malignancies in Russia in 2017. Morbidity and mortality. М.: Herzen Scientific Research Institute, Federal Research Centre for Radiology, Ministry of Health of Russia; 2018. 250 p. (in Russian)]
9. Cao X., Gao N., Huang L. et al. Correlation of subclinical HPV infection with genital warts and cervical erosion. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 2013; 34(5): 462–5.
10. Mmari K., Sabherwal S. A review of risk and protective factors for adolescent sexual and reproductive health in developing countries: an update. *J. Adolesc. Health*. 2013; 53(5): 562–72. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2013.07.018
11. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013; 31(suppl. 5): F1–31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.001
12. Holman D.M., Benard V., Roland K.B. et al. Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(1): 76–82. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.2752
13. Deligeoroglou E., Giannouli A., Athanasopoulos N. et al. HPV infection: immunological aspects and their utility in future therapy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*. 2013; 2013: 540850. DOI: 10.1155/2013/540850
14. O'Connor C.A., Shubkin C.D. Adolescent STIs for primary care providers. *Curr. Opin. Pediatr*. 2012; 24(5): 647–55. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328357bf86
15. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Особенности течения папилломавирусной инфекции у девочек-подростков и тактика их ведения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17(5): 21–8. [Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. Specificities of the course of papillomavirus infection in adolescent girls and a tactics of their management. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17(5): 21–8. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-5-21-28
16. Naleway A.L., Mittendorf K.F., Irving S.A. et al. Primary Ovarian insufficiency and adolescent vaccination. *Pediatrics*. 2018; 142(3): e20180943. DOI: 10.1542/peds.2018-0943
17. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Опыт реализации программ первичной профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека, в Московской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16(6): 59–65. [Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. Experience in the implementation of programs for primary prevention of human papillomavirus-associated diseases in the Moscow region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16(6): 59–65. (in Russian)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-59-65
18. Маусеенко Д.А., Царюк Е.П., Семенова Ю.Е. Гинекологическая заболеваемость девочек-подростков, находящихся на лечении в детских соматических отделениях при многопрофильной больнице. *РМЖ. Мать и дитя*. 2015; 23(20): 1217–18. [Maiseenko D.A., Tsaryuk E.P., Semenova Yu.E. Gynaecological morbidity in adolescents treated in paediatric somatic units of a general hospital. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2015; 23(20): 1217–18. (in Russian)]
19. Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Хащенко Е.П. и др. Современные принципы диагностики и лечения доброкачественных новообразований яичников у несовершеннолетних. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20(3): 100–17. [Kurdzidi S.O., Uvarova E.V., Khashchenko E.P. et al. Modern principles of diagnosis and treatment of benign ovarian neoplasms in juveniles. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021; 20(3): 100–17. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-100-116
20. Сибирская Е.В., Адамьян Л.В., Колтунов И.Е. Гинекологическая служба детей и подростков Москвы. Актуальные проблемы и пути их решения. В кн.: *Материалы XXIX Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»*. 2016: 7–8. [Sibirskaya E.V., Adamyan L.V., Koltunov I.E. Gynaecological help to children and adolescents in Moscow. Topical issues and solutions. In: *Documents of the XXIX International congress “New technologies in the diagnosis and management of gynaecological disorders”*. 2016: 7–8. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 24.08.2021

Принята к публикации / Accepted: 13.09.2021



Аногенитальные бородавки: современный взгляд на проблему

Г.Р. Байрамова¹, И.И. Баранов¹, Д.А. Добровольская¹, В.А. Пронина¹, А.О. Андреев¹,
В.В. Малиновская², А.Н. Шувалов²

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

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: расширить представления о возможностях комплексной персонифицированной терапии аногенитальных бородавок (АБ).
Основные положения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) — широко распространенная вирусная инфекция, приводящая к развитию предрака и рака органов репродуктивной системы. ВПЧ низкого онкогенного риска способен клинически проявляться аногенитальными бородавками, терапия которых, несмотря на доброкачественное течение процесса, должна быть многокомпонентна, комплексна и индивидуализирована.

Заключение. Многочисленные исследования доказали высокую клиническую эффективность и безопасность отечественного препарата ВИФЕРОН®, который активно применяют в самых различных областях медицины, в том числе в акушерстве и гинекологии. В настоящее время консервативная тактика в сочетании с другими хирургическими и нехирургическими методами является основополагающей для лечения пациентов с АБ.

Ключевые слова: аногенитальные бородавки, вирус папилломы человека, ВПЧ, остроконечные кондиломы вульвы, рак шейки матки.

Вклад авторов: Байрамова Г.Р. — написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Баранов И.И. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Добровольская Д.А., Пронина В.А., Андреев А.О. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Малиновская В.В., Шувалов А.Н. — проверка и редактирование текста, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Добровольская Д.А., Пронина В.А., Андреев А.О., Малиновская В.В., Шувалов А.Н. Аногенитальные бородавки: современный взгляд на проблему. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 28–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-28-35



Anogenital Warts: A Modern Idea of the Problem

G.R. Bayramova¹, I.I. Baranov¹, D.A. Dobrovolskaya¹, V.A. Pronina¹, A.O. Andreev¹,
V.V. Malinovskaya², A.N. Shuvalov²

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

² N.F. Gamaleya Scientific and Research Centre of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamaleya Str., Moscow, Russian Federation 123098

ABSTRACT

Objective of the Review: To expand the understanding of the possibilities of complex personalized therapy for anogenital warts (AW).

Key Points. Human papilloma virus (HPV) is a widespread viral infection that causes genital precancer and cancer. Clinical manifestations of low-risk HPV can include anogenital warts, the therapy of which, despite the benign nature of the process, should be multicomponent, interdisciplinary and individualized.

Conclusion. Numerous studies have proven the high clinical efficacy and safety of VIFERON® (Russia), which is actively used in various fields of medicine, including obstetrics and gynaecology. Currently, conservative management in combination with other surgical and non-surgical methods is fundamental for the treatment of patients with AWs.

Keywords: anogenital warts, human papilloma virus, HPV, vulvar condylomata acuminata, cervical cancer.

Байрамова Гюльдана Рауфовна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3289-5181. <https://orcid.org/0000-0003-4826-661X>. E-mail: bayramova@mail.ru

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4224-0437. <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>. E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Добровольская Дарья Алексеевна — врач акушер-гинеколог, аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0002-1409-9959>. E-mail: dashaGRI@yandex.ru

Пронина Вероника Алексеевна — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: Ver22595@yandex.ru

(Окончание на с. 29.)

Contributions: Bayramova, G.R. — text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Baranov, I.I. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Dobrovolskaya, D.A., Pronina, V.A., Andreev, A.O. — review of thematic publications, text of the article; Malinovskaya, V.V., Shuvalov, A.N. — review and editing of the text, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Bayramova G.R., Baranov I.I., Dobrovolskaya D.A., Pronina V.A., Andreev A.O., Malinovskaya V.V., Shuvalov A.N. Anogenital Warts: A Modern Idea of the Problem. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 28–35. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-28-35

В настоящее время ВПЧ и ассоциированные с ним заболевания занимают лидирующие позиции в структуре гинекологической заболеваемости. Ежегодно ВПЧ инфицируются более 14 миллионов человек повсеместно, при этом около 80% приходится на сексуально активное население планеты [1]. Вирус обладает тропностью к эпителиоцитам человека вне зависимости от их локализации, проникает в ткань через микроскопические трещины и достигает базального слоя эпителия кожи и слизистых оболочек, внедряясь в высоко пролиферирующие стволовые клетки [29].

Одним из наиболее частых проявлений папилломавирусной инфекции (ПВИ) являются аногенитальные бородавки (АБ). АБ — это заболевание, обусловленное ВПЧ, передаваемое преимущественно половым путем, характеризующееся появлением экзофитных и эндофитных разрастаний на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки и перианальной области [4].

По данным Европейских рекомендаций по лечению АБ, ежегодно регистрируется 0,13–0,16% новых случаев заболевания [5]. Результаты масштабного систематического обзора С.С. Loraschuk и соавт. 2013 года продемонстрировали, что АБ встречаются по крайней мере у 1% населения планеты в возрасте от 15 до 49 лет [3, 30]. Наиболее часто АБ регистрируются у женщин 20–40 лет, при этом клинические проявления ПВИ наблюдаются у 14,6–64,2% инфицированных женщин¹ [4, 5].

По данным Российских клинических рекомендаций, заболеваемость АБ среди людей в возрасте 15–17 лет составляет 21,1 случая на 100 тысяч человек и 22,8 случая среди людей старше 18 лет². Вместе с тем данные международных и российских эпидемиологических исследований не отражают истинного уровня распространенности АБ ввиду недостаточной диагностики и регистрации новых случаев заболевания.

На сегодняшний день полностью секвенированы и описаны более 220 типов ВПЧ, которые поражают разные локусы эпителиальных клеток³. Известно, что в соответствии с потенциалом к канцерогенезу ВПЧ подразделяют на высоко- и низкоонкогенные типы, при этом в 90% случаев АБ ассоциированы с ВПЧ низкого онкогенного риска, в частности с 6 или

11 типами (табл.) [6]. Следует отметить, что в 10% случаев АБ могут быть ассоциированы с ВПЧ высокого онкогенного риска⁴ [3, 7]. Важно отметить, что ВПЧ может поражать не только урогенитальный тракт, но и быть причиной развития заболеваний гортани, ротовой полости, конъюнктивы и других органов и систем организма (см. табл.).

В настоящее время среди исследователей сложилось единое мнение, что высокоонкогенным типам ВПЧ присущи свойства, которые не встречаются у ВПЧ низкого канцерогенного риска. Главным отличительным признаком в механизме развития канцерогенного потенциала разных типов ВПЧ считаются функциональные возможности онкобелков ВПЧ: Е5, Е6 и Е7. Известно, что высокоонкогенные типы ВПЧ экспрессируют поздние белки Е6 и Е7 с одного промоторного участка; низкоонкогенные типы ВПЧ экспрессируют эти же белки, но с разных участков промотора [2]. Поэтому определение роли вирусных белков в жизненном цикле ВПЧ представляет огромный научный интерес, который влияет на подходы к диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Многие зарубежные исследователи сходятся во мнении, что период между инфицированием ВПЧ и развитием клинических проявлений ПВИ варьирует: в среднем 2,9 месяца у женщин и 11,0 месяцев у мужчин [5]. Среднее время между инфицированием ВПЧ и развитием АБ составляет 11–12 и 5–6 месяцев у мужчин и женщин соответственно⁵. Вместе с тем, по данным ряда авторов, инкубационный период АБ для обоих полов составляет около 6–10 месяцев (максимально — до 18 месяцев) [1, 8].

Пациенты предъявляют жалобы на наличие образований в области наружных половых органов и расценивают их как косметическую проблему, снижающую качество их жизни⁶ [9]. Наиболее частыми проявлениями АБ являются боль, зуд, неприятные ощущения в области вульвы и влагалища, снижение либидо, а также тревога и депрессия, психоэмоциональные переживания, боязнь инфицировать полового партнера. В ряде случаев пациентки не предъявляют жалоб, и выявление АБ представляется возможным при тщательном клиническом осмотре и кольпо-, вагино- и вульвоскопии.

Андреев Александр Олегович — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: sasha.grash2010@yandex.ru

Малиновская Валентина Васильевна — д. б. н., профессор, руководитель лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18. E-mail: malinovskaya@gamaleya.org

Шувалов Александр Николаевич — к. м. н., младший научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России. 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи д. 18. eLIBRARY.RU SPIN: 5136-4432. E-mail: shuvalovan33@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 28.)

¹ Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российская ассоциация колопроктологов. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1

² Там же.

³ Там же.

⁴ Там же.

⁵ Там же.

⁶ Там же.

Клинические проявления заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека
Clinical manifestations of diseases associated with human papilloma virus

Клинические проявления заболевания / Clinical manifestations	Наиболее часто ассоциированные типы вируса папилломы человека / Most common associated human papilloma virus types
<i>Патологические изменения кожи / Abnormal skin changes</i>	
Простая бородавка / Common wart	2, 4, 57
Плоская бородавка / Flat wart	3, 10 (26–29, 41)
Подошвенная бородавка / Plantar wart	1, 2, 4
Бородавчатая эпидермодисплазия / Epidermodysplasia verruciformis	3, 5, 8, 9, 10, 14, 17, 20–25
<i>Патологические изменения на слизистых оболочках / Abnormal mucosa changes</i>	
Аногенитальные бородавки / Anogenital warts	6, 11 (40, 42–44, 54, 61, 72, 81, 89)
Предраковые и злокачественные аногенитальные поражения / Anogenital precancer and cancer	18, 16, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Патологические изменения ротовой полости / Abnormal oral cavity changes	2, 6, 7, 11, 16, 18, 32, 57, 6, 11
Папиллома ротовой полости / Oral papilloma	13, 32
Очаговая гиперплазия / Focal hyperplasia	16 (18)
<i>Рак ротоглотки / Oropharyngeal cancer</i>	
Патологические изменения гортани / Abnormal larynx changes	6, 11
Патологические изменения конъюнктивы / Abnormal conjunctiva changes	11

На сегодняшний день отсутствует общепринятая унифицированная классификация АБ. Выделяют различные клинические формы заболеваний, ассоциированных с ПВИ, которые проявляются на коже и слизистых оболочках: остроконечные кондиломы, бородавки в виде папул, поражения в виде пятен, бовеноидный папулез и болезнь Боуэна, гигантская кондилома Бушке-Левенштейна [4]. По данным ряда авторов, наиболее распространенными считаются поверхностные папулезные очаговые поражения, которые могут быть плоскими или на широком основании («на ножке»), одиночными или множественными. Следует отметить, что нередко множественные АБ сливаются и образуют крупные бляшки, диагностируемые чаще при иммунодефицитных состояниях или при отсутствии правильного лечения. Гигантские кондиломы чаще характеризуются доброкачественным характером течения. Вместе с тем клиницист должен обладать онкологической настороженностью ввиду потенциально возможной злокачественной трансформации.

Как правило, клинический диагноз АБ не вызывает сомнений и не требует гистологического подтверждения [10]. Если поставить диагноз на основании визуального осмотра затруднительно, то при наличии пигментированных образований, некротических изменений в области вульвы, рецидивирующего течения АБ и отсутствия эффекта терапии целесообразно провести прицельную биопсию измененного участка с дальнейшим гистологическим исследованием полученного материала⁷ [5]. При обнаружении гигантских кондилом Бушке-Левенштейна биопсия является обязательной для исключения инвазивного процесса [11, 12]. Так, исследование Р. Kumar и соавт. 2017 года продемонстрировало, что клиническая картина АБ в ряде случаев симули-

рует злокачественный процесс по внешним признакам [13]. Вместе с тем результаты данного исследования не показали статистически значимых различий между частотой возникновения диспластических изменений вульвы и повышением уровня экспрессии маркера клеточной пролиферации p53 у пациентов с АБ [13].

В Российской Федерации диагностика АБ основывается на двух методах: визуальной оценке аногенитальной области при расширенной вульво-, вагино-, аноскопии и ВПЧ-тестировании методом ПЦР⁸. Данный молекулярно-генетический способ верификации ВПЧ является наиболее чувствительным и специфичным, что позволяет определить не только тип вируса, но и степень вирусной нагрузки, а также диагностировать и прогнозировать течение заболевания. В клинической практике широко используется ВПЧ-тестирование — Квант-21. Данная тест-система оценивает количество ДНК-копий ВПЧ на 10⁵ эпителиоцитов и является маркером персистирующей ВПЧ-инфекции при уровне ДНК-копий вируса от 10³ до 10⁵. Следует отметить, что 10⁵ ДНК-копий вируса и более может трактоваться как высокий риск прогрессии заболевания [14, 44].

Нередко АБ сочетаются с другими инфекционными заболеваниями урогенитального тракта. В этих ситуациях целесообразно применять дополнительные методы обследования с включением:

- микробиологического исследования содержимого влагалища и цервикального канала;
- бактериологического исследования микрофлоры влагалища;
- обследования на инфекции, передающиеся половым путем [15].

⁷ Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. 2019. URL: <https://www.cdc.gov/nchstp/default.htm>

⁸ Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1

Следует отметить, что в ряде случаев целесообразна аноскопия при локализации АБ в области ануса [5].

Исследования ряда авторов показали, что у каждой третьей пациентки АБ сочетаются с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) [3, 16]. Так, в исследовании M. Blomberg и соавт. 2019 года показано, что у женщин с АБ риск развития CIN2+ статистически значимо выше, чем у женщин без АБ (Отношение рисков: 2,43; 95%-ный ДИ: 2,30–2,56). Из 918609 женщин, включенных в исследование, у 32218 (3,5%) были диагностированы АБ. Анализ полученных результатов свидетельствует, что CIN2+ обнаруживался в 3 раза чаще у пациенток с АБ, чем у женщин без них, что составило 926 и 358 случаев на 100 тысяч человек соответственно. В исследовании также было показано, что более высокий риск развития CIN наблюдался у пациенток с резистентностью к лечению АБ (Отношение рисков: 1,20; 95%-ный ДИ: 1,01–1,43). При этом среди пациенток с АБ в 20% случаев диагноз CIN2+ был поставлен в течение первого года наблюдения, в 14% — через 1–2 года, в 13% — через 2–3 года, в 12% — через 3–4 года и в 40% случаев — более чем через 4 года после постановки диагноза АБ [18]. Авторы приходят к выводу, что необходимо тщательно наблюдать группу пациентов с выявленными АБ не менее 4 лет.

Результаты вышеупомянутого датского исследования основываются на более ранних работах, D.L.M. Monteiro и соавт. 2013 года и L. Тао и соавт. 2014 года, которые продемонстрировали, что у женщин с АБ в 4 раза выше риск развития CIN в течение первых 2 лет после постановки диагноза АБ [18, 19]. Крупномасштабное клиническое исследование, проведенное на базе Пекинского университета, также подтвердило, что АБ являются серьезным фактором риска развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений тяжелой степени (CIN2+) [19, 20]. Особую трудность представляет ведение пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL), которые включают в себя сочетанные субклинические формы ПВИ, АБ и CIN I. Необходимость их деструктивного лечения дискуссионна, так как без полного гистологического исследования всего аномального эпителия невозможно исключить поражение более тяжелой степени [21]. Исходя из всего вышеизложенного, тщательный динамический контроль состояния шейки матки, включая жидкостную цитологию, ВПЧ-тестирование и расширенную кольпоскопию, необходимо проводить всем пациенткам с АБ⁹.

За последние несколько лет парадигма лечения АБ претерпела ряд изменений. Главной целью современного подхода к терапии АБ является не только устранение клинических проявлений заболевания, но и профилактика рецидивов АБ. Оптимального лечения АБ до сих пор не существует. Выбор терапии АБ должен базироваться на данных доказательной медицины. Эффективное лечение зависит от понимания основного процесса заболевания и возможных вариантов терапии в каждом конкретном случае [22, 23]. По данным Американских рекомендаций 2019 года, выбор оптимального лечения зависит от локализации, размеров и данных морфологического исследования АБ¹⁰. В клинической практике наиболее широко применяют физические методы деструкции АБ, к которым относятся электрокоагуляция, криодеструкция,

лазерное и радиохирургическое лечение. Хирургический метод терапии АБ является наиболее эффективным, однако частота рецидивов после хирургического лечения составляет около 20–30% [5, 10, 24]. Кроме того, деструктивные методы лечения АБ воздействуют только на участок эпителия, где есть клиническая манифестация ПВИ, а окружающие этот участок ткани продолжают оставаться резервуаром ВПЧ в латентном или субклиническом состоянии, что, в свою очередь, приводит к развитию рецидива АБ [25].

Методы диагностики и лечения АБ были унифицированы в международных клинических рекомендациях 2019 года, разработанных группой экспертов [10]. Консервативные методы как один из возможных вариантов терапии АБ включают цитотоксические (5-фторурацил или подофиллин) и иммуномодулирующие препараты, а также концентрированные соли и кислоты (уксусную и азотную). Эти препараты применяют длительно и многократно, что вызывает местные воспалительные реакции: эритему, эрозии и даже язвенные дефекты слизистой вульвы и перианальной области. Эти побочные реакции могут стать серьезным основанием для того, чтобы ограничить использование некоторых терапевтических средств. Американское общество косметологов и дерматовенерологов рекомендует оценивать эффективность лечения АБ по основным критериям: регресс и частота рецидивов АБ¹¹. В этой связи выбор метода терапии должен основываться на данных анамнеза, клинической картины заболевания и данных лабораторных методов обследования. Необходима дальнейшая оценка методов лечения, учитывая ограниченную эффективность большинства методов и частоту возникновения рецидивов АБ. Ни один из известных методов лечения АБ не обеспечивает предсказуемое, полноценное удаление АБ с низким процентом рецидивов [26].

Известно, что оптимальным методом лечения АБ является комбинированная терапия, основанная на сочетании деструкции видимых поражений и активаторов противовирусного иммунитета (интерферонов, ИФН), поскольку они обладают высокой эффективностью и снижают частоту возникновения рецидивов [27]. Так, по данным М.А. Гомберга и соавт. 2008 года, иммуномодулирующие препараты могут быть рекомендованы при рецидивирующем течении АБ, в случаях локализации процесса, вызванного ВПЧ как высокого, так и низкоонкогенного риска [27].

Сочетанное использование деструктивных методов лечения АБ и препаратов с иммуномодулирующим действием позволяет повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов заболевания. Так, по данным Европейских клинических рекомендаций и систематических обзоров, использование ИФН в сочетании с хирургическими методами лечения АБ приводит к снижению рецидивов заболевания [28]. В систематическом обзоре М.Е. Muse и соавт. 2020 года сравнительный анализ эффективности и безопасности лечения АБ показал, что цитотоксические и иммуномодулирующие местные препараты имели равную или более высокую эффективность (66–94%) по сравнению с хирургическими методами лечения и концентрированными солями и кислотами [29].

Иммунный статус пациента имеет решающее значение при развитии АБ. Следует отметить, что, по данным литературы, самоизлечение при АБ наблюдается в 40–60% случаев

⁹ Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1

¹⁰ Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. 2019. URL: <https://www.cdc.gov/nchhstp/default.htm>

¹¹ Там же.

в течение 9–12 месяцев благодаря механизмам врожденного иммунного ответа [30]. В крупномасштабном систематическом обзоре M. Costa-Silva и соавт. 2017 года показано, что целесообразно проводить терапию АБ в течение первых 2-х лет при отсутствии регресса заболевания [6]. Однако данные выводы не распространяются на группы пациентов с ослабленным иммунитетом и иммунодефицитными состояниями [31].

Взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета является важным фактором иммунной защиты. В свою очередь, врожденный иммунитет не имеет специфической памяти, но активирует необходимый иммунный ответ со стороны цитотоксических клеток [32]. Таким образом, при повреждении клетки вирусом включается механизм врожденного иммунного ответа и активируются сенсорные механизмы (Toll-подобные рецепторы и цитозольные рецепторы), вызывающие воспалительный ответ [33]. ВПЧ влияет на межклеточное взаимодействие и, как следствие, приводит к изменению синтеза регуляторных белков иммунной системы — цитокинов [32]. В свою очередь, вышеописанное изменение нарушает врожденную иммунную защиту и дезактивирует клетки местной паренхимы и фагоцитов, которые синтезируют цитокины и другие протективные элементы, привлекающие еще больше клеток-эффекторов к месту воспаления. В этой связи формируется порочный круг нарушения регуляторных механизмов, что приводит к дезадаптации иммунного ответа [34].

В настоящее время проведены многочисленные исследования с целью изучения местных и системных ИФН для лечения АБ [35–37]. По данным Европейских клинических рекомендаций, системный ИФН не продемонстрировал значительного клинического эффекта по сравнению с его локальным использованием в лечении АБ [5]. Проведенный метаанализ эффективности локального ИФН показал более высокий процент достижения клинического эффекта по сравнению с группой плацебо. В систематическом обзоре J. Yang и соавт. 2018 года было выдвинуто предположение, что иммуномодулирующую терапию препаратами ИФН следует рассматривать в качестве основного метода комплексной терапии в случае неэффективности других методов лечения [31]. По данным мировой и отечественной литературы, иммуномодулирующая терапия является эффективным методом лечения и может применяться в качестве моно- и комбинированной терапии АБ [38]. Следует дифференцированно подходить к тактике ведения пациентов с АБ в зависимости от количества выявленных АБ: пациенткам с 1–5 бородавками рекомендовано первоначальное применение хирургических методов с последующей иммунотерапией. Вместе с тем пациенткам с 5 и более АБ рекомендована иммунотерапия в течение первых двух месяцев с последующим хирургическим воздействием и повторным двухмесячным курсом иммуномодуляторов [10].

В последние годы в России появилось целое поколение иммуномодуляторов, способных оказывать воздействие на иммунную систему¹². Известно, что широко используемые для лечения различных гинекологических заболеваний три типа человеческого ИФН обладают иммуностимулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами¹³ [17, 23, 39].

В организме человека ИФН — это эндогенные цитокины, продуцируемые Т-клетками, фибробластами и другими клетками в ответ на вирусную инфекцию и прочие биологические агенты. В многочисленных публикациях описано, что ИФН

связывается со специфическими рецепторами на клеточных мембранах и индуцирует активацию ферментов, подавление пролиферации клеток, ингибирование вирусной репликации, усиление фагоцитарной активности макрофагов и цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Таким образом, активированные CD8+ Т-лимфоциты и NK-клетки усиливают дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию ими антител, активируя моноцитарно-макрофагальную систему и фагоцитоз, что увеличивает вероятность распознавания вирусных частиц клетками иммунной системы [40].

Одним из отечественных препаратов, зарегистрированных и широко используемых в клинической практике для лечения АБ, является препарат ВИФЕРОН®, содержащий рекомбинантный ИФН альфа-2b и активные компоненты — витамины С и Е. Входящие в состав препарата высокоактивные антиоксиданты — аскорбиновая кислота и альфа токоферола ацетат — обладают мембраностабилизирующим эффектом и оказывают потенцирующее действие на выработку собственного ИФН и таким образом усиливают выработку ИФН в 10–14 раз, что приводит к более выраженному клиническому эффекту и предотвращает развитие рецидивов заболевания. Препарат подавляет репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов, усиливает иммуностимулирующий эффект на клеточное и гуморальное звено иммунитета, что крайне важно в регуляции воспаления в очаге поражения. Согласно официальной инструкции, препарат имеет широкий спектр показаний к применению и может быть использован для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний [41].

В качестве комплексной терапии при лечении АБ этот препарат используют в виде ректальных суппозиторий в дозе 500000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней, соблюдая интервал в 12 часов, а также в виде геля, который наносят на локальные участки кожи и слизистые оболочки наружных половых органов 2 раза в сутки в течение 30 дней. Ректальное введение рекомбинантного ИФН альфа-2b обеспечивает наибольшую концентрацию и увеличивает время нахождения ИФН альфа-2b в крови по сравнению с парентеральным введением. В то же время препарат ВИФЕРОН® в форме геля формирует защитную пленку на поверхности пораженных участков и минимизирует рецидивы инфицирования базального слоя эпидермиса, блокирует повторную сборку вируса в поверхностных слоях кожи, а также стимулирует местный иммунитет [41].

Авторы статьи имеют собственный опыт применения препарата ВИФЕРОН® в лечении АБ. В исследование были включены 30 пациенток с выявленными АБ в возрасте 18–45 лет (средний возраст женщин составил $28,8 \pm 5,8$ года), обратившихся на консультативный прием в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Всем пациенткам провели комплексное клиничко-лабораторное обследование: визуальный осмотр, ВПЧ-тестирование (ПЦР тест Квант-21), микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, расширенную кольпо-, вульвоскопию, жидкостную цитологию, гистологическое исследование и выскабливание цервикального канала (по показаниям).

По результатам визуального осмотра и кольпо- и вульвоскопического исследований, наиболее частой клинической формой АБ были единичные и множественные остроконечные кондиломы в области вульвы и преддверия влагалища,

¹² Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1

¹³ Там же.

и в 3 случаях АБ были распространены в перианальной области. У одной пациентки была выявлена гигантская кондиома Бушке-Левенштейна в области вульвы и наружных половых органов. Признаки цервицита и вульвовагинита выявлены у 12 (40%) пациенток, что подтверждалось данными микроскопического исследования: у 5 (16,6%) пациенток — вульвовагинальный кандидоз, у 4 (13,3%) пациенток — бактериальный вагиноз, у 3 (10%) пациенток — сочетание обоих заболеваний.

ВПЧ-тестирование выявило низкоонкогенные типы ВПЧ в большинстве наблюдений: 6 тип встречался у 19 (63,3%) женщин, 11 тип — у 4 (13,3%), 16 тип — у 3 (10%), 51 и 33 типы — у 2 (6,6%), 15, 58 и 31 типы — у 2 (6,6%) пациенток. АБ сочетались с CIN шейки матки в 7 (23,3%) случаях: у 4 (57,1%) пациенток цитологическое заключение соответствовало CIN 1; у 2 (28,6%) — CIN 2 и у 1 (14,3%) — CIN 3. С учетом результатов исследований всем пациенткам была рекомендована комплексная терапия АБ:

ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, 3000000 МЕ, 1 раз в сутки в течение 30 дней (курсовая доза — 90000000 МЕ) в сочетании с гелем Виферон® 36 000 МЕ/г для наружного и местного применения на область вульвы и перианальную область на очаги поражения по 2 грамма 2 раза в сутки в течение 30 дней.

На фоне лечения при контрольном осмотре через месяц у 63,3% пациенток наблюдался полный клинический эффект (отсутствие остроконечных кондилом), в 36,6% случаев — частичный клинический эффект (остроконечные кондиломы уменьшились в размерах). У пациентки с гигантской кондиломой Бушке-Левенштейна на фоне лечения препаратом ВИФЕРОН® отмечалось уменьшение образования, что позволило уменьшить объем хирургического вмешательства.

На втором этапе пациенткам, у которых наблюдался частичный клинический эффект на фоне лечения препаратом ВИФЕРОН®, было проведено деструктивное лечение с применением СО-2 лазера, с последующим применением препарата ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиториях в дозе 1000000 МЕ 1 раз в сутки в течение 30 дней (курсовая доза — 30000000 МЕ) в сочетании с гелем Виферон® 36 000 МЕ/г для наружного и местного применения 2 раза в сутки.

Пациенткам с CIN 2 и CIN 3 было проведено хирургическое лечение патологии шейки матки согласно алгоритму ведения действующих клинических рекомендаций РФ, затем был назначен ВИФЕРОН®, который пациентки применяли в течение 30 дней. Последовавший динамический контроль через 6 месяцев не выявил рецидивов АБ ни в одном случае. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата ВИФЕРОН® в виде ректальных суппозиториях и геля для наружного и местного применения в лечении АБ различных клинических форм.

Следует отметить, что применение многих иммуномодулирующих препаратов и деструктивных методов лечения АБ во время беременности крайне ограничено. Доказано, что беременность является фактором риска развития ПВИ и способствует репликации и персистенции ВПЧ [42]. Основная задача терапии во время беременности — подавить распространение и прогрессирование ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища [6]. Рекомбинантный

ИФН альфа-2b входит в список жизненно важных лекарственных средств, разрешен к применению детям с первых дней жизни и беременным с 14 недели гестации [6].

Так, в исследовании Н.В. Зароченцевой и соавт. 2017 года наблюдали 65 девочек и девушек в возрасте от 4 до 17 лет с АБ наружных половых органов и влагалища. В исследовании применяли ВИФЕРОН® в сочетании с радиоволновой хирургией и химической деструкцией раствором «Солковагин».

Препарат ВИФЕРОН® назначали в форме ректальных суппозиториях по 500000 МЕ два раза в сутки в течение 10 дней в сочетании с гелем ВИФЕРОН® для пораженных участков наружных половых органов два раза в сутки в течение минимум 30 дней. На фоне лечения полное исчезновение клинических проявлений АБ наблюдалось у 44,6% пациенток, при этом рецидивов АБ выявлено не было. Таким образом, сочетание данных подходов к терапии АБ продемонстрировало положительный клинический результат и отсутствие рецидивов заболевания [7].

В ряде исследований показан благоприятный исход беременности, родов и раннего неонатального периода у беременных с АБ. Им назначали комбинированную терапию, в составе которой был ИФН альфа-2b (ВИФЕРОН®) в виде геля и суппозиториях, начиная с 14 недели беременности, с повторными курсами на 22–24 и 32–34 неделях. Исследователи отмечали статистически значимое улучшение состояния местного иммунитета у беременных с АБ, ассоциированными с ВПЧ высокоонкогенного риска, у которых содержание sIgA повышалось в 4 раза, а уровень ФНО-α снижался в 3 раза [12].

Таким образом, на фоне терапии ИФН альфа-2b уменьшилось количество гестационных осложнений с 32% до 15% (внутриутробное инфицирование, фетоплацентарная недостаточность, гнойно-септические осложнения). Полученные данные свидетельствуют о высоком терапевтическом и иммуномодулирующем эффектах препарата ВИФЕРОН® у беременных с ПВИ, особенно при использовании комбинированной схемы. У пациенток статистически значимо улучшался локальный иммунитет, что способствовало снижению выраженности клинических проявлений ПВИ [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АБ продолжают занимать лидирующую позицию среди ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Несмотря на доброкачественное течение, данная патология требует комплексного персонализированного подхода и онконастороженности со стороны клинициста, особенно при длительно протекающем и рецидивирующем процессах. Среди основных методов лечения АБ иммуномодулирующая терапия занимает лидирующую позицию, статистически значимо снижая персистенцию и риски развития рецидивов заболевания.

Многочисленные исследования доказали высокую клиническую эффективность и безопасность отечественного препарата ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиториях и геля для наружного и местного применения, который активно используют в различных областях медицины, в том числе в акушерстве и гинекологии. В настоящее время консервативная тактика в сочетании с другими хирургическими и нехирургическими методами является основополагающей для лечения пациентов с АБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Park I.U., Introcaso C., Dunne E.F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61(Suppl. 8): S849–55. DOI: 10.1093/cid/civ813
- Doorbar J., Egawa N., Griffin H. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol.* 2015; 25(Suppl. 1): 2–23. DOI: 10.1002/rmv.1822
- Delmonte S., Benardon S., Cariti C. et al. Anogenital warts treatment options: a practical approach. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2020; 155(3): 261–8. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.06125-4
- Kombe Kombe A.J., Li B., Zahid A. et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front. Public Health.* 2021; 8: 552028. DOI: 10.3389/fpubh.2020.552028
- Gilson R., Nugent D., Werner R.N. et al. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34(8): 1644–53. DOI: 10.1111/jdv.16522
- Costa-Silva M., Fernandes I., Rodrigues A.G. et al. Anogenital warts in pediatric population. *An. Bras. Dermatol.* 2017; 92(5): 675–81. DOI: 10.1590/abd1806-4841.201756411
- Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Самсыгина Г.А. и др. Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания. *Лечащий врач.* 2017; 4: 56. [Zatochentseva N.V., Belaya Yu.M., Samsygina G.A. et al. Papilloma viral infection and HPV-associated diseases. *Lechaschi Vrach.* 2017; 4: 56. (in Russian)]
- Steben M., Garland S.M. Genital warts. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2014; 28(7): 1063–73. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.002
- Pennycook K.B., McCready T.A. Condyloma Acuminata. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* 2021
- O'Mahony C., Gomberg M., Skerlev M. et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33(6): 1006–19. DOI: 10.1111/jdv.15570
- Combaud V., Verhaeghe C., El Hachem H. et al. Giant condyloma acuminatum of the vulva: Successful management with imiquimod. *JAAD Case Rep.* 2018; 4(7): 692–4. DOI: 10.1016/j.jdcr.2018.04.007
- Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Малиновская В.В. Современные возможности лечения аногенитальных кондилом у девочек и девушек. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2017; 2: 37–42 [Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M., Malinovskaya V.V. Modern possibilities of anogenital condylomas treatment in girls and adolescents. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training.* 2017; 2: 37–42 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00029
- Kumar P., Bhari N., Gupta V. et al. Atypical morphology of anogenital warts is not a marker of atypical histology or of infection to the high-risk human papillomavirus genotypes. *Int. J. Dermatol.* 2017; 56(10): 1017–21. DOI: 10.1111/ijd.13711
- Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Куведва Д.А. и др. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции в зависимости от количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014; 90(3): 95–104. [Rakhmatulina M.R., Bolshenko N.V., Kuevda D.A. et al. Particular features of the clinical course of the papilloma viral infection depending on quantitative indices of human papilloma viruses of a high carcinogenic risk. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2014; 90(3): 95–104. (In Russian)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2014-90-3-95-104
- Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm. Rep.* 2015; 64(RR-03): 1–137
- Ljubojevic S., Skerlev M. HPV-associated diseases. *Clin. Dermatol.* 32(2): 227–34. DOI: 10.1016/j.clinidematol.2013.08.007
- Blomberg M., Dehlendorff C., Kjaer S.K. Risk of CIN2+ following a diagnosis of genital warts: a nationwide cohort study. *Sex. Transm. Infect.* 2019; 95(8): 614–8. DOI: 10.1136/sextrans-2019-054008
- Monteiro D.L.M., Sodr e D.C.B., Russomano F.B. et al. Incidence of genital warts in adolescents and their association with cervical intraepithelial lesions. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 168(1): 80–2. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.032
- Tao L., Han L., Li X. et al. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC Public Health.* 2014; 14: 1185. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1185
- Роговская С.И., Короленкова Л.И. Вирус папилломы человека и цервикальная интраэпителиальная неоплазия: лечить или не лечить? *Женское здоровье и репродукция: сетевое издание.* 2019; 11(42)–12(43). [Rogovskaya S.I., Korolenkova L.I. Human papilloma virus and cervical intraepithelial neoplasia: to treat or not to treat? *Women's Health and Reproduction.* 2019; 11(42)–12(43). (in Russian)]
- Moscicki A.-B., Flowers L., Huchko M.J. et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2019; 23(2): 87–101. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000468
- Wiley D.J., Douglas J., Beutner K. et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35(Suppl. 2): S210–24. DOI: 10.1086/342109
- Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Байрамова Г.Р. и др.; Прилепская В.Н., ред. *Заболевания шейки матки и генитальные инфекции.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: раздел 11, с. 3. [Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Bayramova G.R. et al., ed. *Cervix diseases and genital infections.* М.: GEOTAR-Media; 2016: chapter 11, p. 3. (in Russian)]
- Роговская С.И., Липова Е.В., ред. *Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: Издательство журнала StatusPraesens; 2016: 236–7. [Rogovskaya S.I., Lipova E.V., ed. *Cervix, vagina and vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a practical guide.* 2-nd issue, with amendments and modifications. М.: StatusPraesens; 2016: 236–7. (in Russian)]
- Werner R.N., Westfechtel L., Dressler C. et al. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex. Transm. Infect.* 2017; 93(8): 543–50. DOI: 10.1136/sextrans-2016-053035
- Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Остроконечные кондиломы: современные возможности терапии и проблема compliance пациентов. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019; 2(2): 96–101. [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Pointed warts: current treatment modalities and treatment compliance. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019; 2(2): 96–101. (In Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-96-101
- Гомберг М.А., Соловьев А.М., Чернова Н.И. Методы лечения аногенитальных бородавок. *Медицинский совет.* 2008; 11–12: 54–61. [Homberg M.A., Soloviev A.M., Chernova N.I. Therapies of anogenital warts. *Medical Council.* 2008; 11–12: 54–61. (in Russian)]
- Lacey C.J.N., Woodhall S.C., Wikstrom A. et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27(3): e263–70. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04493.x
- Muse M.E., Stiff K.M., Glines K.R. et al. A review of intralesional wart therapy. *Dermatol. Online J.* 2020; 26(3). DOI: 10.5070/D3263048027
- Lopaschuk C.C. New approach to managing genital warts. *Can. Fam. Physician.* 2013; 59(7): 731–6
- Yang J., Pu Y.-G., Zeng Z.-M. et al. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 156. DOI: 10.1186/1471-2334-9-156
- Полеатаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: МИКЛОШ; 2010. 220 с. [Poletaev A.B. Physiological immunology (natural autoantibodies and challenges of nanomedicine). М.: MIKLOS; 2010. 220 p. (in Russian)]
- Рахматулина М.Р., Семененко А.В. Сравнительный анализ методов диагностики и терапии клинических проявлений

- папилломавирусной инфекции. Журнал «Вестник дерматологии и венерологии». 2015; 91(1): 46–53. [Rakhmatulina M.R., Semenenko A.V. Comparison of methods for diagnostics and treatment of clinical manifestations of the papilloma viral infection. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015; 91(1): 46–53. (In Russian)]. DOI: 10.25208/0042-4609-2015-91-1-46-53
34. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология: учебник для студентов медицинских вузов и университетов. М: Медицина; 2010. 3-е изд. 752 с. [Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Norm and pathology: a textbook for medical students. M: Medicine; 2010. 3-rd issue. 752 p. (in Russian)]
35. Higgins J.P.T., Altman D.G., Gøtzsche P.C. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011; 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
36. Guyatt G., Oxman A.D., Sultan S. et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 2013; 66(2): 151–7. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.006
37. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence — inconsistency. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64(12): 1294–302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017
38. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Арсланян К.Н. и др. Заболевания нижних отделов гениталий, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: радикальное лечение или иммунотерапия? Журнал «Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение». 2017; 4(18): 13–19. [Bairatova G.R., Baranov I.I., Arslanyan K.N. Human papillomavirus-related diseases of lower genital tract: curative treatment or immunotherapy? *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2017; 4(18): 13–19. (In Russian)]
39. Westfeghtel L., Werner R.N., Dressler C. et al. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: a systematic review and meta-analysis. *Sexual. Trans. Infect.* 2017; 94(1): 21–9. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053150
40. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Роговская С.И. и др. Применение интерферона-α в форме суппозиториев для лечения ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии низкой степени. Эффективная фармакотерапия. 2009; 14: 14–21. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I. et al. Use of interferon-α suppositories for the management of HPV-associated low-risk cervical intraepithelial neoplasia. *Effective Pharmacotherapy*. 2009; 14: 14–21. (in Russian)]
41. Araújo M.G., Magalhães G.M., Garcia L.C. et al. Update on human papillomavirus — Part II: complementary diagnosis, treatment and prophylaxis. *An. Bras. Dermatol.* 2021; 96(2): 125–38. DOI: 10.1016/j.abd.2020.11.005
42. Зароченцева Н.В., Малиновская В.В., Торшина З.В. Особенности иммунокорректирующей терапии у беременных с папилломавирусной инфекцией. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14(3): 57–63 [Zarochentseva N.V., Malinovskaja V.V., Torshina Z.V. Specific features of immunomodulatory therapy in pregnant women with papillomavirus infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014; 14(3): 57–63 (in Russian)]
43. Зароченцева Н.В., Ефанов А.А., Бочарова И.И. и др. Клиническое наблюдение: беременность, инфекция вирусом папилломы человека и гигантские кондиломы Бушке-Левенштейна. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17(4): 62–67. [Zarochentseva N.V., Efanov A.A., Bocharova I.I. Pregnancy, human papillomavirus infection and giant condylomas of Buschke-Löwenstein: A clinical case. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017; 17(4): 62–67. (In Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush201717462-67
44. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Асатурова А.В. и др. Современные представления о предикторах и методах профилактики рецидивов цервикальной интраэпителиальной неоплазии после петлевой электроэксцизии. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 81–8. [Prilepskaya V.N., Bairatova G.R., Asaturova A.V. et al. Current understanding of predictors and methods for preventing recurrent cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Obstetrics and gynecology*. 2020; 12: 81–8. (In Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.12.81-88 ■

Поступила / Received: 05.08.2021

Принята к публикации / Accepted: 20.08.2021



Гиалуроновая кислота: перспективы использования в гинекологии

А.В. Соколова, И.А. Аполихина

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть перспективы использования в гинекологии гиалуроновой кислоты (ГК).

Основные положения. Проведен анализ публикаций, описывающих применение ГК в гинекологии. Представлен также собственный клинический опыт использования объемообразующих средств для интимной контурной пластики.

Заключение. Применение препаратов на основе натрия гиалуроната является хорошей альтернативой в лечении урогинекологических заболеваний, сопровождающихся сухостью, недержанием мочи и различными эстетическими нарушениями. Однако необходимо соблюдать показания и противопоказания, так как описаны случаи осложнений после интимной контурной пластики.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, интимная контурная пластика, объемообразующие средства, биоревитализация вульвы, эстетическая гинекология, осложнения.

Вклад авторов: Соколова А.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Аполихина И.А. — редактирование, утверждение рукописи в печать.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Соколова А.В., Аполихина И.А. Гиалуроновая кислота: перспективы использования в гинекологии. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 36–40. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-36-40



Hyaluronic Acid: Prospective Use in Gynaecology

A.V. Sokolova, I.A. Apolikhina

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss prospective use of hyaluronic acid (HA) in gynaecology.

Key Points. We have reviewed publications describing the use of HA in gynaecology. Also, we are presenting our own clinical experience in the use of volumizing products for intimate contour correction.

Conclusion. The use of sodium hyaluronate preparations is a good alternative in the management of genitourinary diseases associated with dryness, incontinence and various aesthetic disturbances. However, the indications and counterindications need to be taken into account, since there are evidences of complications from intimate contour correction.

Keywords: hyaluronic acid, intimate contour correction, volumizing products, vulvar biorevitalization, aesthetic gynaecology, complications.

Contributions: Sokolova, A.V. — review of thematic publications, text of the article; Apolikhina, I.A. — editing, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Sokolova A.V., Apolikhina I.A. Hyaluronic Acid: Prospective Use in Gynaecology. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 36–40. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-36-40

Введение объемообразующих средств на основе гиалуроновой кислоты (ГК) в область гениталий относится к новым минимально инвазивным и наиболее востребованным амбулаторным процедурам. Синтетические наполнители на основе ГК применяются с 1990 годов во всем мире. Однако наиболее безопасные препараты стали использоваться с 2003 года, в том числе в гинекологии. Они хорошо зарекомендовали себя благодаря низкому риску развития

аллергических реакций (1 : 2000) и стабильному результату, сохраняющемуся до 1–1,5 года [1].

ГК — полисахарид, в большей степени ответственный за характеристики соединительной ткани. Основная функция ГК — структурообразующая, она реализуется в дермальных слоях кожи. Благодаря высокой гидрофильности (способности захватывать и удерживать молекулы воды) ГК формирует прочную трехмерную структуру межклеточного

Соколова Анастасия Владимировна (автор для переписки) — к. м. н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3875-6251. E-mail: stasia0590@mail.ru

Аполихина Инна Анатольевна — д. м. н., профессор, врач акушер-гинеколог высшей категории, физиотерапевт, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 6282-7435. <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>. E-mail: apolikhina@inbox.ru

матрикса, способного адаптироваться к изменениям условий внешней среды: давлению, удару, трению, тепловому воздействию. Кроме того, ГК участвует в заживлении ран, передаче сигналов, инактивации свободных радикалов при окислительном стрессе, овуляции, оплодотворении, морфогенезе плаценты и даже в физиологии опухолей [2, 3].

ПРИМЕНЕНИЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ГИНЕКОЛОГИИ

Инъекционные методы введения препаратов на основе ГК (ПГК), применяющиеся в гинекологии, можно разделить на нижеследующие.

Интимная контурная пластика/интимный филлинг — введение препаратов на основе стабилизированной ГК (филлеров) с целью изменения формы и объема влагалища и наружных половых органов и коррекции стрессового недержания мочи.

Биоревитализация — введение препаратов на основе нестабилизированной (нативной) ГК. Биоревитализация нормализует тканевую гомеостаз, способствует гидратации тканей и стимулирует неоколлагенез [4, 5]. Используется для лечения и профилактики атрофических изменений слизистых влагалища и кожи наружных половых органов, в то время как интимная контурная пластика предназначена для коррекции дефектов половых губ и входа во влагалище в случае дефицита жировой ткани, рубцовой деформации, синдрома релаксации влагалища и сексуальной дисфункции.

Для каждого метода используются препараты, отличающиеся составом, массой и концентрацией ГК. Так, например, нещитая ГК применяется в комплексном лечении атрофических изменений кожи и слизистых области гениталий. А наиболее плотные филлеры вводятся для коррекции недержания мочи и дистопии уретры, интимной контурной пластики.

В настоящее время ПГК признаны безопасными и эффективными средствами для восстановления кожи: они уменьшают выраженность рубцевания и способствуют регенерации и заживлению тканей за счет стимуляции пролиферации и дифференцировки фибробластов, что приводит к увеличению содержания коллагена, гликозаминогликанов и гиалуронана кожи [6–11].

В эксперименте на животных установлено, что интрадермальное введение ГК сначала сопровождается асептической воспалительной реакцией (отеком тканей, разрушением структуры внеклеточного матрикса, незначительной диффузной инфильтрацией макрофагами и, в меньшей степени, лимфоцитами), повышением содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β , ФНО- α , в более поздние сроки — пролиферацией клеточных элементов кожи и усилением биосинтетической активности фибробластов [12].

Методом иммуногистохимии после применения ПГК в коже определяется возрастание количества клеток, экспрессирующих белок Ki-67 и фактор роста фибробластов 1 (FGF-1), гистохимически — повышение содержания гликозаминогликанов и новообразованной тонковолокнистой соединительной ткани [12].

Свойства ГК определяются ее молекулярной массой. Чем выше молекулярная масса ГК, тем более вязким будет раствор даже при ее низких концентрациях. В гинекологии инъекционные ПГК обладают высокой молекулярной массой. Высокомолекулярная ГК (~ 2 МДа) не только имеет объемобразующие свойства, но и участвует в механизмах антиоксидантной защиты, обладает противовоспалительной активностью и подавляет ангиогенез [13].

В гинекологической практике накапливается опыт применения ПГК, который показывает обнадеживающие результаты. В литературе мы нашли публикации, посвященные использованию ГК для лечения вульвовагинальной атрофии, недержания мочи и липодистрофии больших половых губ (БПГ).

Согласно систематическому обзору С.С.М. Dos Santos и соавт. (2021) с участием 335 женщин, не выявлена значимая разница между применением ГК и локальными эстрогенами в отношении атрофии эпителия влагалища, уровня pH, степени пролиферации эпителия и диспареунии [14].

Результаты исследования А. Wierzbicka и соавт. (2021) показали уменьшение диспареунии, сухости влагалища и фиброза у пациенток, перенесших брахитерапию или лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований шейки и тела матки, после использования вагинальных суппозиториев с ГК в комбинации с витаминами А и Е. Похожие данные получены в исследовании S. Dipicola и соавт. (2015) [15, 16].

До сих пор существует потребность в разработке и совершенствовании уже имеющихся способов лечения стрессового недержания мочи легкой степени. После периуретрального введения декстраномера и ГК в 84% случаев наблюдается клиническое выздоровление: отсутствие симптомов недержания мочи, отрицательные кашлевая проба и прием Вальсальвы, которые у 57% пациенток сохраняются на протяжении 12 месяцев [17]. Однако спустя десятилетие выявлена высокая частота осложнений в месте инъекций (до 16%), позже данный препарат был снят с производства [18]. В настоящее время для коррекции недержания мочи и дистопии уретры применяется высокоочищенный стабилизированный гиалуронат натрия, эффективность которого предстоит доказать.

Аугментация БПГ является одним из основных направлений эстетической гинекологии. Однако стандарты в области аугментации БПГ в настоящее время только разрабатываются. В ходе систематического обзора S. Jabbour и соавт. (2017), включающего всего две статьи, описывающие введение филлеров на основе ГК в количестве от 2 до 6 мл, выяснилось, что увеличение БПГ — безопасный и эффективный метод, который позволяет достичь высокого уровня удовлетворенности и не вызывает серьезных осложнений [19]. Однако необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования.

Интимная контурная пластика — наиболее распространенная манипуляция в эстетической гинекологии, поэтому представляется важным подробно описать клинический опыт эстетической коррекции наружных половых органов. В процессе интимной контурной пластики имеет значение выбор иглы или канюли для введения наполнителя. Следует помнить, что для объемной коррекции предпочтительно использовать именно канюли, это снизит риск травматизации сосудов и образования гематом, в то же время уменьшается контроль над объемами вводимого препарата. Иглы применяются как для более тонких (поверхностных) инъекций, так и для введения препарата в глубокие (субдермальные) слои кожи [20].

ПОКАЗАНИЯ К ИНТИМНОЙ КОНТУРНОЙ ПЛАСТИКЕ

Необходимо четко сформулировать показания для проведения интимной контурной пластики и обсудить с пациенткой конечный результат. Выбор препарата, количество и техника его введения определяются, исходя из целей, задач,

гинекологического статуса женщины и возрастных особенностей. Предварительная беседа с пациенткой — чрезвычайно важный этап, так как именно он позволяет врачу выработать единую общую стратегию и сформировать у пациентки адекватные ожидания.

Функциональные показания:

- врожденные дефекты и приобретенные деформации промежности (послеродовые, послеоперационные и посттравматические), приводящие к нарушению функции мочеполовой системы (рис. 1);
- синдром релаксации влагалища (в комплексной терапии);
- атрофические изменения кожи и слизистых генитальной области;
- трещина задней спайки;
- диспареуния;
- сексуальные дисфункции — снижение либидо, аноргазмия (только в комплексной терапии).

Эстетические показания:

- врожденные дефекты и приобретенные деформации промежности, не приводящие к нарушению мочеполовой функции, но снижающие качество жизни;
- дефицит объема БПГ (возрастная инволюция, последствие резкой потери массы тела и другие причины);
- гипертрофия или деформация малых половых губ, не требующая хирургической коррекции, но снижающая качество жизни (рис. 2).

Рис. 1. Пациентка А., 34 года. Склерозирующий лишай вульвы. Послеродовая деформация промежности. А — до введения 1 мл натрия гиалуроната ретикулированного (филлер 25 мг/мл) в преддверие влагалища; В — после линейно-ретроградного введения 1 мл филлера; С — наружные половые органы (НПО) через 8 месяцев после введения филлера; D — сразу после повторного введения 1 мл того же филлера в преддверие влагалища и нижнюю треть НПО.

Здесь и далее иллюстрации авторов

Fig. 1. Patient L., 34 years old. Vulvar lichen sclerosus. Postpartum perineum deformation. A: before injection of 1 mL of reticulated sodium hyaluronate (25 mg/mL filler) into vulvar vestibule; B: after the linear retrograde injection of 1 mL of filler; C: vulva in 8 months after filler injection; D: immediately after repeated injection of 1 mL of the same filler into vulvar vestibule and the lower third of the vulva. All photos in the paper courtesy of the authors

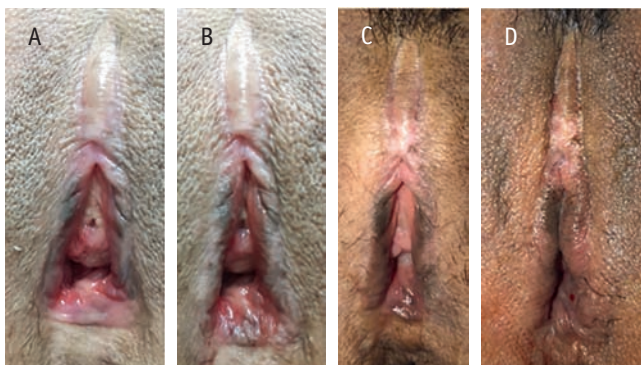


Рис. 2. Введение натрия гиалуроната ретикулированного 20 мг/мл в объеме 2 мл с целью коррекции гипертрофии малых половых губ. А — до введения филлера; В — после аугментации больших половых губ

Fig. 2. Injection of 2mL of reticulated sodium hyaluronate (20 mg/mL) for labia minora hypertrophy correction.

A: prior to filler injection; B: after labia majora augmentation



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВВЕДЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ [13]

Абсолютные противопоказания к введению ПГК:

- индивидуальная непереносимость компонентов препарата;
- беременность и период лактации;
- острые инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой и экстрагенитальных систем и обострения хронических;
- аутоиммунные заболевания, в т. ч. СД в декомпенсированной стадии;
- наличие неизвестного филлера или препарата иных физико-химических свойств в планируемой зоне коррекции;
- период менструации;
- хронические дерматозы в стадии обострения;
- психические расстройства.

Относительные противопоказания к введению ПГК:

- склонность к формированию гипертрофических рубцов;
- наличие филлера такой же природы, но от другого производителя;
- онкологические заболевания;
- клинически значимые нарушения свертываемости крови и прием антикоагулянтов.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Введение ПГК производится преимущественно амбулаторно, реже аугментация является частью хирургической операции, например, осуществляется совместно с малоинвазивной леваторопластикой вагинальными нитями. В США в 2007 году дерматологами выполнены почти 11,7 млн косметологических процедур, в том числе хирургического профиля, при этом больше половины — в офисных помещениях. По мере того как число женщин, подвергающихся эстетическим манипуляциям, продолжает расти, все больше появляется публикаций дерматологов, посвященных осложнениям после введения объемобразующих наполнителей, связанным с качеством препарата, работой неквалифицированных врачей или случаями, когда пациентке не известно о раннее

введенном препарате. Большинство авторов признали, что опыт, соответствие показаниям и грамотная техника введения ПГК являются важными факторами для проведения успешной манипуляции [21].

Нежелательные явления, связанные с введением филлера в область гениталий, могут быть как немедленными (до 24 часов после манипуляции), ранними (от 24 часов до 4 недель), так и отсроченными (более 4 недель), они обусловлены качественными характеристиками препарата, техникой его введения и особенностями пациентки (несоблюдением рекомендаций врача, индивидуальной чувствительностью к введенному препарату) [22]. Ранние побочные реакции, такие как эритема, локальная болезненность и зуд, не требуют лечения и проходят самостоятельно в течение 1–2 дней.

Наиболее частым ранним осложнением интимной контурной пластики у начинающих специалистов является гиперкоррекция — неравномерное и избыточное введение ПГК с образованием комков, узлов и бугристости (рис. 3). Гиперкоррекция — обратимое осложнение, которое можно скорректировать путем локального введения ферментных препаратов (например, гиалуронидазы). Чаше гиперкоррекция сопровождается болевыми ощущениями из-за перерастяжения кожи и сдавления тканей.

К ранним осложнениям также относятся отек и гематомы различной степени выраженности в зависимости от калибра поврежденного сосуда (рис. 4). Данное осложнение корректируется с помощью физиотерапевтического лечения с применением противовоспалительных и рассасывающих мазей (гепариновой) или тепловых манипуляций, таких как радиоволновое терапевтическое воздействие (RF-терапия). В литературе мы не нашли описания случаев некроза после интимной контурной пластики, однако в практике дерматологов-косметологов ишемические поражения встречаются все чаще [23]. Возможные аллергические реакции требуют использования десенсибилизирующих препаратов или введения кортикостероидов.

К поздним осложнениям в основном относятся поздние аллергические реакции, миграция наполнителя, инфицирование, образование гранул и осумковывание гиалуронового геля. Последнее больше характерно для длительно рассасывающихся наполнителей, таких как гидроксиапатит кальция, полимолочная кислота. Так, в косметологии частота осумковывания ПГК составляет менее 10%. В литературе имеется всего одна публикация, посвященная нетромботической легочной эмболии после аугментации точки G ПГК в объеме около 5 мл, выполненной врачом без соответствующего сертификата [24].

Для учета побочных реакций на введение ПГК в 2020 году Ассоциацией специалистов по эстетической гинекологии был создан реестр осложнений, где можно получить консультацию по ведению пациенток с побочными реакциями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты на основе гиалуроновой кислоты (ПГК) — наиболее часто используемые средства для коррекции различных эстетических нарушений, а в последнее время они широко применяются для лечения урогинекологических заболеваний, сопровождающихся сухостью, диспареунией и недержанием мочи. Соблюдение показаний и противопоказаний, правил асептики и антисептики, а также опыт врача

Рис. 3. Гиперкоррекция больших половых губ 2 мл гиалуронового геля 20 мг/мл у пациентки 36 лет (10 дней после аугментации)

Fig. 3. Labia majora overcorrection with 2 mL of hyaluronic gel (20 mg/mL) in 36 y.o. patient (10 days after augmentation)



Рис. 4. Введение 2 мл препарата на основе гиалуроновой кислоты 20 мг/мл пациентке 53 лет с целью коррекции возрастной липодистрофии больших половых губ. Гематома левой большой половой губы. А — до введения филлера; В — сразу после травмирования сосуда и мгновенного образования гематомы (асимметрия половых губ, флюктуация в средней трети левой большой половой губы); С — гематома в стадии рассасывания (5 дней после аугментации); D — после курса физиотерапевтического лечения

Fig. 4. Injection of 2 mL of hyaluronic acid product (20 mg/mL) to a 53 y.o. patient for age-related labia majora lipodystrophy correction. Left labia majora bruising. A: prior to filler injection; B: immediately after vessel damage and instant bruising (vulvar lip asymmetry, fluctuation in the middle third of left labia majora); C: bruising resolution (5 days after augmentation); D: after a course of physiotherapy



и грамотная техника введения объемобразующих средств являются важными факторами для проведения успешной манипуляции. В то же время пациентка должна следовать рекомендациям врача и быть осведомлена об инъекцируемом препарате.

В настоящее время в арсенале гинекологов имеются высокоочищенные гипоаллергенные ПГК, однако доказательная база остается недостаточной, и необходимо проведение хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований на большей выборке.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rohrich R.J., Bartlett E.L., Dayan E. Practical approach and safety of hyaluronic acid fillers. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2019; 7(6): e2172. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002172
2. Salwowska N.M., Bebenek K.A., Żądło D.A. et al. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J. Cosmet. Dermatol.* 2016; 15(4): 520–6. DOI: 10.1111/jocd.12237
3. Ziganshina M.M., Pavlovich S.V., Bovin N.V. et al. Hyaluronic acid in vascular and immune homeostasis during normal pregnancy and preeclampsia. *Acta Naturae.* 2016; 8(3): 59–71.
4. Taieb M., Gay C., Sebban S. et al. Hyaluronic acid plus mannitol treatment for improved skin hydration and elasticity. *J. Cosmet. Dermatol.* 2012; 11(2): 87–92. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2012.00608.x
5. Lacarrubba F., Tedeschi A., Nardone B. et al. Mesotherapy for skin rejuvenation: assessment of the subepidermal low-echogenic band by ultrasound evaluation with cross-sectional B-mode scanning. *Dermatol. Ther.* 2008; 21(suppl.3): S1–5. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.00234.x
6. Longinotti, C. The use of hyaluronic acid based dressings to treat burns: a review. *Burns Trauma.* 2014; 2(4): 162–8. DOI: 10.4103/2321-3868.142398
7. Price R.D., Berry M.G., Navsaria H.A. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2007; 60(10): 1110–9. DOI: 10.1016/j.bjps.2007.03.005
8. Casale M., Moffa A., Vella P. et al. Hyaluronic acid: perspectives in dentistry. A systematic review. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016; 29(4): 572–82. DOI: 10.1177/0394632016652906
9. Price R.D., Myers S., Leigh I.M. et al. The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2005; 6(6): 393–402. DOI: 10.2165/00128071-200506060-00006
10. Neuman M.G., Nanau R.M., Oruña-Sanchez L. et al. Hyaluronic acid and wound healing. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015; 18(1): 53–60. DOI: 10.18433/j3k89d
11. Dalmedico M.M., Meier M.J., Felix J.V. et al. Hyaluronic acid covers in burn treatment: a systematic review. *Rev. Esc. Enferm. USP.* 2016; 50(3): 522–8. DOI: 10.1590/S0080-623420160000400020
12. Галеева А.Г. Влияние внутридермального введения экспериментальным животным гиалуронана на содержание коллагена в коже. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2016; 1: 23–7. [Galeeva A.G. The effect of intradermal injection of experimental animals of hyaluronan to the collagen content in the skin. *Science of the Young (Eruditio Juvenium).* 2016; 1: 23–7. (in Russian)]
13. Губанова Е.И., Шарова А.А., Эрнандес Е.И. и др.; Эрнандес Е.И., ред. Новая косметология. Инъекционные методы в косметологии. М.; 2020: 126–7, 328. [Gubanova E.I., Sharova A.A., Hernandez E.I. et al.; Hernandez E.I., ed. *New cosmetology. Injections in cosmetology.* М.; 2020. 126–7, 328. (in Russian)]
14. Dos Santos C.C.M., Uggioni M.L.R., Colonetti T. et al. Hyaluronic acid in postmenopause vaginal atrophy: a systematic review. *J. Sex. Med.* 2021; 18(1): 156–66. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.10.016
15. Wierzbicka A., Mańkowska-Wierzbicka D., Cieśliewicz S. et al. Interventions preventing vaginitis, vaginal atrophy after brachytherapy or radiotherapy due to malignant tumors of the female reproductive organs — a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(8): 3932. DOI: 10.3390/ijerph18083932
16. Dinicola S., Pasta V., Costantino D. et al. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiotherapy. *Minerva Ginecol.* 2015; 67(6): 523–31.
17. Аполухина И.А., Саидова А.С., Белоусов Д.М. Опыт применения декстраномера/гиалуроновой кислоты («Уродекса») для лечения стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009; LVIII(5): 16–17. [Apolikhina I.A., Saidova A.S., Belousov D.M. The use of dextranomer/ hyaluronic acid (Urodex) for stress urinary incontinence treatment in women. *Journal of Obstetrics and Gynecopathy.* 2009; LVIII(5): 16–17. (in Russian)]
18. Kirchin V., Page T., Keegan P.E. et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 7(7): CD003881. DOI: 10.1002/14651858.CD003881.pub4
19. Jabbour S., Kechichian E., Hersant B. et al. Labia majora augmentation: a systematic review of the literature. *Aesthet. Surg. J.* 2017; 37(10): 1157–64. DOI: 10.1093/asj/sjx056
20. Лифам В.Дж., Меличер Дж.С. Инъекции ботулотоксина и филлеров в клинической косметологии. М.; 2017. 176 с. [Lifam V.J., Melicher J.S. *Botulinus toxin and filler injections in clinical cosmetology.* М.; 2017. 176 p. (in Russian)]
21. Sturm L.P., Cooter R.D., Mutimer K.L. et al. A systematic review of dermal fillers for age-related lines and wrinkles. *ANZ J. Surg.* 2011; 81(1–2): 9–17. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05351.x
22. Philipp-Dormston W.G., Goodman G.J., De Bouille K. et al. Global approaches to the prevention and management of delayed-onset adverse reactions with hyaluronic acid-based fillers. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8(4): e2730. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002730
23. Urdiales-Gálvez F., Delgado N.E., Figueiredo V. et al. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. *Aesth. Plast. Surg.* 2018; 42(2): 498–510. DOI: 10.1007/s00266-017-1063-0
24. Park H.J., Jung K.H., Kim S.Y. et al. Hyaluronic acid pulmonary embolism: a critical consequence of an illegal cosmetic vaginal procedure. *Thorax.* 2010; 65(4): 360–1. DOI: 10.1136/thx.2009.128272

Поступила / Received: 27.08.2021

Принята к публикации / Accepted: 06.09.2021



Преимущества ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии — большие возможности при минимальных рисках

С.С. Апетов, В.В. Апетова

ООО «Центр эндокринного здоровья»; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать эффективность и безопасность ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии (МГТ). **Основные положения.** В развитых странах неуклонно увеличивается продолжительность жизни, в связи с чем становится все более актуальной проблема улучшения качества жизни женщин старших возрастных групп. В среднем треть (а в случае наступления ранней или преждевременной менопаузы — половина) жизни современной женщины приходится на период постменопаузы. Прекращение синтеза эстрогенов в яичниках после наступления менопаузы ассоциируется со значительным снижением качества жизни, развитием вазомоторных симптомов, ухудшением сна, ускоренным старением кожи, увеличением риска сердечно-сосудистой патологии и ряда других соматических заболеваний, урогенитальной атрофией, остеопорозом и когнитивными нарушениями. Назначение МГТ является доказанным и эффективным способом повысить качество жизни, однако по-прежнему актуальными остаются вопросы безопасности применения половых гормонов у женщин старших возрастных групп. В данной работе рассмотрены эффективность и безопасность перорального препарата МГТ, содержащего 0,5 мг 17β-эстрадиола в сочетании с 2,5 мг дидрогестерона.

Заключение. Появление ультранизкодозированных препаратов МГТ позволило существенно снизить число побочных эффектов терапии половыми гормонами в постменопаузе по сравнению с таковым при более высоких дозах эстрадиола при сопоставимых клинических результатах.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, ультранизкодозированные препараты, эстрадиол, дидрогестерон.

Вклад авторов: Апетов С.С. — подбор и анализ источников литературы, написание текста статьи, утверждение рукописи к публикации; Апетова В.В. — анализ источников литературы, финальное редактирование рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Апетов С.С., Апетова В.В. Преимущества ультранизкодозированной менопаузальной гормональной терапии — большие возможности при минимальных рисках. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 41–47. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-41-47

Advantages of the Ultralow-dose Hormonal Menopausal Therapy: An Ample Opportunity with Minimal Risks

S.S. Apetov, V.V. Apetova

Endocrine health Centre LLC; 58A Sverdlovskiy Prosp., Chelyabinsk, Russian Federation 454080

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse the efficacy and safety of the ultralow-dose menopausal hormonal therapy (MHT).

Key Points. In developed countries, the life expectancy is growing and the issue of improved quality of life of elderly women is becoming quite acute. On the average, a third (or a half for early menopause) of a modern woman's life falls on the post-menopause period. Termination of oestrogen synthesis in ovaries during menopause is associated with marked reduction in the quality of life, development of vasomotor symptoms, sleep disturbances, accelerated skin ageing, an increased risk of cardiovascular pathologies and a number of somatic disorders, urinogenital atrophy, osteoporosis, and cognitive disorders. MHT is a proven and efficient means of quality of life improvement; however, the safety of sex hormone therapy in elderly women is still a topical issue. In this article, we are discussing the efficacy and safety of oral MHT drug containing 0.5 mg of 17β-estradiol and 2.5 mg of didrogesteron.

Conclusion. The advent of ultralow-dose MHT drugs allowed significantly reducing the number of side effects from sex hormone therapy during post-menopause vs. side effects from higher doses of estradiol with comparable clinical effects.

Keywords: menopausal hormonal therapy, ultralow-dose drugs, estradiol, didrogesteron.

Contributions: Apetov, S.S. — selection and analysis of references, text of the article, approval of the manuscript for publication; Apetova, V.V. — analysis of references, final article editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Apetov S.S., Apetova V.V. Advantages of the Ultralow-dose Hormonal Menopausal Therapy: An Ample Opportunity with Minimal Risks. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 41–47. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-41-47

Первичным показанием к менопаузальной гормональной терапии (МГТ) является наличие вазомоторных симптомов (приливы, ночной потливости), сухости влагалища

и дискомфорта, которые часто сопровождают климактерический переход и период постменопаузы. Данные симптомы возникают вследствие естественного снижения уровня

Апетов Сергей Сергеевич (автор для переписки) — к. м. н., врач акушер-гинеколог, эндокринолог, главный врач ООО «Центр эндокринного здоровья». 454080, Россия, г. Челябинск, Свердловский пр-т, д. 58А. E-mail: apetov@rambler.ru

Апетова Валерия Владимировна — к. м. н., врач акушер-гинеколог, директор клиники ООО «Центр эндокринного здоровья». 454080, Россия, г. Челябинск, Свердловский пр-т, д. 58А. E-mail: stella911@yandex.ru



эстрогенов во время и после менопаузы, их можно купировать с помощью МГТ.

Потеря минеральной плотности костной ткани (МПК) и связанный с этим повышенный риск переломов также эффективно снижаются с помощью МГТ у женщин в постменопаузе. У пациенток с сохраненной маткой прогестин используется для противодействия стимулируемой эстрогенами пролиферации эндометрия и защиты от рака эндометрия.

МГТ, как и любая терапия, имеет свои преимущества и недостатки. Наиболее значимыми при приеме МГТ являются риски рака молочной железы (РМЖ), артериальной и венозной тромбоэмболии. Соотношение преимуществ и рисков МГТ зависит главным образом от возраста пациентки, в котором такая терапия инициирована. Назначение МГТ в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы, т. е. в пределах терапевтического окна, позволяет получить максимум преимуществ и минимизировать риски [1]. Помимо возраста, безопасность применения МГТ зависит от наличия сопутствующих заболеваний, дозы и пути введения эстрогена (пероральный или трансдермальный), а также типа гестагена.

Одним из путей снижения рисков МГТ стало использование ультранизкодозированных форм препаратов, которые содержат 0,5 мг эстрадиола в сочетании с гестагеном [2]. Считается, что уменьшение доз эстрогена и гестагена в препаратах МГТ будет способствовать снижению риска РМЖ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сопоставимом клиническом эффекте с таковым у более высокой дозы эстрадиола.

Современные клинические руководства по назначению МГТ, как зарубежные, так и отечественные, поддерживают концепцию о начале МГТ с наименьшей эффективной дозы, которая при недостаточном клиническом эффекте впоследствии может быть увеличена [3, 4].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ОТНОШЕНИИ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ

Одним из ранних проявлений дефицита эстрогенов являются вазомоторные симптомы в виде приливов жара к голове и верхней части туловища, которые встречаются у 75–80% женщин в период менопаузального перехода и у 10–15% могут сохраняться дольше 10 лет [5].

Установлено, что экзогенный 17β-эстрадиол имеет дозозависимый эффект уменьшения вазомоторной симптоматики умеренной и тяжелой степени у женщин в постменопаузе. В 2000 г. M. Notelovitz и соавт. опубликовали результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого 12-недельного исследования, в котором 333 пациенткам в постменопаузе с умеренными или тяжелыми приливами жара назначали для лечения 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг или 2 мг перорального 17β-эстрадиола или плацебо [6]. Количество и тяжесть приливов регистрировали ежедневно.

Быстрое снижение частоты приливов умеренной и тяжелой степени достигалось только при применении дозы эстрадиола 1 и 2 мг при значительной разнице с эффектом плацебо на 4-й неделе ($p < 0,05$).

На 4-й неделе 50% женщин в группе плацебо отметили уменьшение частоты приливов жара умеренной и тяжелой степени в среднем на 52%; соответствующие показатели составили 56%, 69%, 86% и 91% при приеме 0,25, 0,5, 1 и 2 мг эстрадиола соответственно. На 12-й неделе все дозы, кроме 0,25 мг, значительно сильнее, чем плацебо, снижали количество приливов жара умеренной и тяжелой степени ($p < 0,001$).

Несмотря на отсутствие существенных различий в эффективности терапии, прекращали лечение из-за неблагоприятных событий в 2 раза больше женщин, получавших 2 мг эстрадиола, чем в группе плацебо. Авторы исследования пришли к выводу, что пероральный 17β-эстрадиол имел дозозависимый эффект снижения вазомоторной симптоматики умеренной и тяжелой степени у женщин в постменопаузе. Доза 17β-эстрадиола 1 мг оказалась наиболее эффективной и безопасной стартовой дозой, а 0,5 мг — наименьшей эффективной дозой в купировании приливов жара.

В другом недавнем сравнительном исследовании [7] по применению низких и ультранизких доз МГТ для купирования климактерических симптомов и повышения качества жизни авторы показали, что ультранизкодозированная МГТ может иметь большее преимущество с точки зрения безопасности и переносимости.

Использование ультранизкодозированной МГТ, содержащей 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона, в непрерывном режиме с целью купирования вазомоторных симптомов оценено в двух рандомизированных исследованиях [8, 9], включавших более 600 женщин в постменопаузе.

В исследовании J.C. Stevenson и соавт. у 313 женщин в постменопаузе с умеренными и тяжелыми вазомоторными симптомами сравнивалась эффективность комбинаций 17β-эстрадиола и дидрогестерона в дозировках 0,5/2,5 мг и 1/5 мг с плацебо [8]. Через 13 недель количество умеренных и тяжелых приливов в день в группе 0,5/2,5 мг уменьшилось сильнее, чем в группе плацебо (–6,4 против –4,9, $p < 0,001$), и сопоставимо с группой 1/5 мг (–6,3). Обе комбинации значительно улучшили общую оценку по шкале симптомов менопаузы.

Количество дней кровотечений/мажущих выделений было меньше в группе 0,5/2,5 мг, чем в группе 1/5 мг. Общая частота аменореи при приеме 0,5/2,5 мг составила 81%; этот показатель увеличился до 91% через 10–12 месяцев.

Авторы исследования сделали вывод, что непрерывный прием комбинации 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона был эффективен в облегчении вазомоторных симптомов и повышении качества жизни, а также связан с высокой частотой аменореи и имеет хороший профиль переносимости.

В недавно опубликованном исследовании M. Ren и соавт., проведенном в Китае, также изучалась эффективность комбинации 17β-эстрадиола 0,5 мг и дидрогестерона 2,5 мг в купировании вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе [9]. В нем 332 женщины были рандомизированы для непрерывного приема комбинированного препарата эстрадиола 0,5 мг и дидрогестерона 2,5 мг или плацебо в течение 12 недель.

Первичной конечной точкой эффективности считали изменение количества приливов в день от исходного до значения в конце лечения. Вторичные конечные точки эффективности включали изменение числа приливов средней и тяжелой степени в день, симптомов менопаузы по сравнению с исходным уровнем и качества жизни.

Изменение среднего количества приливов в день составило –5,9 (95%-ный ДИ: –6,6; –5,2) для эстрадиола и дидрогестерона и –4,5 (95%-ный ДИ: –5,1; –3,8) для плацебо со средней разницей –1,4 прилива в день (95%-ный ДИ: –2,2; –0,7; $p < 0,001$). Значительные различия в пользу эстрадиола и дидрогестерона также наблюдались в нескольких вторичных конечных точках эффективности.

Переносимость исследуемого препарата была хорошей. Авторы отметили, что прием комбинации 17-эстрадиола 0,5 мг и дидрогестерона 2,5 мг в непрерывном режиме

снижает число приливов жара у китайских женщин в постменопаузе, и результаты исследования согласуются с данными, полученными ранее в других популяциях.

Таким образом, режим сверхнизких доз эстрогенов расширяет возможности МГТ у женщин, испытывающих вазомоторные симптомы в постменопаузе.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Метаболический синдром — комплексный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Основой метаболического синдрома является резистентность к инсулину [11]. Снижение чувствительности к инсулину, приводящее к нарушению липидного, углеводного обмена, развитию ожирения и АГ в периоде пери- и постменопаузы, обусловленное уменьшением уровней овариальных эстрогенов, называют менопаузальным метаболическим синдромом [12]. Установлено, что назначение МГТ в стандартных и низких дозах повышает чувствительность к инсулину, однако данный эффект зависит от нескольких факторов: пути введения и дозы эстрогена, а также типа гестагена [13].

Влияние МГТ на липидный метаболизм определяется этими же факторами. Известно, что некоторые гестагены (особенно производные норстероидов) могут нивелировать положительное влияние эстрадиола на липиды и даже приводить к развитию дислипидемии [14–16]. Данные исследований [16, 17] показали, что непрерывное применение дидрогестерона в составе МГТ не снижает положительное воздействие эстрогенов на метаболизм липидов. Это особенно актуально для повышения уровня холестерина ЛПВП и уменьшения содержания холестерина ЛПНП, вызванных эстрадиолом, поскольку указанные эффекты сохраняются при сочетании с дидрогестероном.

Данные о влиянии ультранизкодозированной МГТ на показатели липидного обмена ограничены. В исследовании [18] 70 женщин в постменопаузе, 35 из которых получали ультранизкую дозу 17β-эстрадиола без прогестина в течение 12 месяцев, а 35 составили контрольную группу, отмечено значительное уменьшение уровня холестерина ЛПНП в сыворотке (на 7,6%) и отношения ЛПНП к ЛПВП (на 7,3%), общего холестерина (на 4%), холестерина ЛПНП (на 7%) и аполипопротеина В (на 4%), при этом концентрации триглицеридов существенно не повышались.

Согласно недавнему обзору исследований [19], пероральные эстрогены оказывают более выраженное положительное влияние на проатерогенную дислипидемию, чем трансдермальный эстрадиол.

В небольшом исследовании [20] 28 женщин, 14 из которых получали 0,5 мг 17β-эстрадиола в комбинации с дидрогестероном в непрерывном режиме в течение 12 месяцев, а еще 14 составили контрольную группу, наблюдалось снижение уровня инсулина натощак с $8,0 \pm 8,7$ до $3,7 \pm 1,7$ мкЕд/мл, глюкозы натощак — с $94,4 \pm 13,5$ до $83,8 \pm 19,5$ мг/дл и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR — с $1,8 \pm 2,0$ до $0,8 \pm 0,5$, что свидетельствовало о повышении чувствительности к инсулину. При этом в группе контроля эти показатели значимо не изменились.

Следует помнить, что при ожирении нежелательно назначать препараты с остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью, предпочтение следует отдавать метаболически нейтральным прогестагенам, например дидрогестерону.

УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННАЯ МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ

Назначение стандартных (2 мг) и низких (1 мг) доз эстрадиола в составе МГТ является эффективной профилактикой снижения МПК у женщин в постменопаузе, уменьшает риск остеопороза и остеопоротических переломов [21]. В связи с этим возникает вопрос: насколько эффективно ультранизкодозированные препараты МГТ могут поддерживать МПК в постменопаузе?

Влияние ультранизких доз эстрадиола в составе МГТ на плотность костной ткани и костный метаболизм у женщин в постменопаузе было изучено в нескольких исследованиях [22–24].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [22] у женщин в постменопаузе оценивалось влияние ультранизкой дозы (0,25 мг в сутки) 17β-эстрадиола либо плацебо на МПК и маркеры костного метаболизма. В исследовании приняли участие 167 женщин в постменопаузе в возрасте старше 65 лет (83 в группе эстрадиола и 84 в группе плацебо). Пациентки с интактной маткой получали микроиндизированный прогестерон в дозе 100 мг в день в течение 14 дней 1 раз в 6 месяцев.

Минеральную плотность бедренной кости, МПК позвоночника, запястья и всего тела измеряли ежегодно в течение 3 лет. Содержание биохимических маркеров резорбции и образования костной ткани, а также половых гормонов в сыворотке и моче измеряли исходно, через 3 месяца и в течение 1 и 3 лет лечения.

Средняя МПК увеличилась на всех участках у участниц, принимавших ультранизкие дозы 17β-эстрадиола, по сравнению с таковой в группе плацебо ($p < 0,001$). У пациенток, принимавших ультранизкие дозы 17β-эстрадиола, МПК выросла в сравнении со значениями в группе плацебо на 2,6% в шейке бедренной кости, на 3,6% — в бедренной кости в целом, на 2,8% — в позвоночнике, на 1,2% — во всем теле. Уровни маркеров метаболизма костной ткани, N-телопептидов коллагена 1-го типа и костно-специфической щелочной фосфатазы у принимавших ультранизкие дозы эстрогена были значительно ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,001$).

В другом двухлетнем мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [23] оценивалось влияние монотерапии трансдермальным эстрадиолом в дозе 0,014 мг в день ($n = 208$) либо плацебо ($n = 209$) у 417 женщин в постменопаузе в возрасте 60–80 лет. Средний уровень эстрадиола в плазме в группе монотерапии эстрадиолом увеличился с 4,8 пг/мл до 8,5 пг/мл через 1 год ($p < 0,001$ по сравнению с исходным значением) и до 8,6 пг/мл через 2 года ($p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем) и не изменился в группе плацебо.

Минеральная плотность поясничного отдела позвоночника увеличилась на 2,6% в группе эстрадиола и на 0,6% в группе плацебо (разница между группами 2,0%, $p < 0,001$). Средняя общая минеральная плотность бедренной кости выросла на 0,4% в группе эстрадиола и снизилась на 0,8% в группе плацебо ($p < 0,001$). Уровни остеокальцина и костно-специфической щелочной фосфатазы были ниже в группе эстрадиола, чем в группе плацебо ($p < 0,001$ в обоих случаях).

В открытом сравнительном исследовании [24], оценивающим влияние низкой и ультранизкой доз МГТ на костную ткань, женщины в постменопаузе без ожирения получали в течение 2 лет непрерывную комбинированную МГТ: 1 мг эстрадиола + 0,5 мг норэтистерона ацетата либо 0,5 мг

17β-эстрадиола и 0,25 мг норэтистерона ацетата (ультранизкая доза) вместе с 1000 мг кальция в день. Контрольную группу составили женщины, получавшие только 1000 мг кальция в день в течение 2 лет. МПК и маркеры метаболизма костной ткани оценивались через 24 месяца.

В группе получавших низкодозированную МГТ отмечено значительное ($p < 0,05$) увеличение МПК в позвоночнике ($5,2 \pm 0,7\%$) и шейке бедренной кости ($2,8 \pm 0,4\%$) через 24 месяца терапии. У получавших ультранизкодозированную МГТ также продемонстрировано повышение ($p < 0,05$) МПК позвоночника и шейки бедра ($2,0 \pm 0,3\%$ и $1,8 \pm 0,3\%$ соответственно) через 24 месяца. Из приведенных данных следует, что обе формы МГТ оказали положительное влияние на костную ткань.

Таким образом, дозы эстрадиола, даже меньшие, чем 0,5 мг в сутки, могут повышать МПК и снижать содержание маркеров костной резорбции у женщин в постменопаузе, однако следует учитывать, что ультранизкодозированная МГТ пока не имеет показаний для профилактики остеопороза.

ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

В последние два десятилетия, особенно после публикации предварительных результатов исследования WHI в 2002 г. [25], активно обсуждается взаимосвязь между назначением МГТ (особенно комбинации эстрогена и прогестина) и повышенным риском РМЖ. Эта тема остается источником множества противоречий. Так, рост заболеваемости РМЖ в конце XX — начале XXI в. нельзя объяснить только увеличением числа женщин, получающих МГТ.

Наступление менопаузы само по себе не является фактором риска РМЖ, однако более 70% всех случаев РМЖ приходится на возраст 50 лет и старше, и, таким образом, женщины в постменопаузе имеют более высокий риск этого заболевания, чем женщины репродуктивного возраста [26].

В настоящее время заболеваемость РМЖ отражают тенденции рождаемости. В мире растет число пациенток, страдающих бесплодием, женщины рожают меньше детей, чем несколько десятилетий назад, и каждая четвертая женщина в настоящее время откладывает деторождение [27–29]. Эти репродуктивные изменения за последнее столетие коррелируют с увеличением заболеваемости РМЖ.

Установлено, что канцерогенез при РМЖ связан не только с экзогенными, но и с локальными эстрогенами, которые вырабатываются непосредственно в ткани молочной железы путем ароматизации андрогенов. В исследованиях сообщалось о среднем уровне эстрадиола 46–480 пг/мл в ткани злокачественных новообразований (рака) молочной железы у женщин в постменопаузе, в то время как концентрации эстрадиола в плазме у этих же пациенток составляли 2–10 пг/мл [30, 31].

В нескольких исследованиях [32, 33] предоставлены дополнительные доказательства локального синтеза эстрогенов в тканях молочной железы. Авторы определяли активность ароматазы и ее экспрессию в квадрантах, где обычно возникали опухоли молочной железы. Квадрант молочной железы, содержащий опухоль, обычно обладал самой высокой ароматазной активностью. Вероятнее всего, опухоль в молочной железе чаще развивается в той области, где экспрессия ароматазы наиболее высока. Назначение ингибиторов ароматазы женщинам в постменопаузе, получающим МГТ, позволяет снизить маммографическую плотность и риск РМЖ [34].

Для оценки связи между концентрациями половых гормонов в плазме и риском РМЖ в постменопаузе у женщин, использующих МГТ, проведено проспективное исследование типа «случай — контроль» в когорте Nurses' Health Study [35]. В течение периода наблюдения анализы 446 женщин, которые заболели РМЖ, были сопоставлены с данными, полученными у 459 женщин группы контроля (пользовательниц МГТ), которые не заболели РМЖ. В целом у пользовательниц МГТ обнаружена лишь незначительная связь с риском развития РМЖ при сравнении самого высокого и самого низкого квартилей свободного эстрадиола (ОР = 1,7; 95%-ный ДИ: 1,1–2,7) и ГСПГ (ОР = 0,7; 95%-ный ДИ: 0,5–1,1); p (тренд) = 0,04. Тем не менее концентрации эстрадиола и свободного эстрадиола были статистически значимо положительно связаны с риском РМЖ у пациенток старше 60 лет (ОР = 2,8; 95%-ный ДИ: 1,5–5,0 и ОР = 2,6; 95%-ный ДИ: 1,4–4,7) и у женщин с ИМТ менее 25 кг/м² (ОР = 1,8; 95%-ный ДИ: 1,1–3,1 и ОР = 2,4; 95%-ный ДИ: 1,4–4,0 соответственно).

Интересно, что у пациенток с ожирением назначение МГТ не сопровождается повышением риска РМЖ [36]. В связи с этим уменьшение дозы эстрогена в препаратах МГТ может способствовать снижению риска РМЖ, особенно у женщин, продолжающих принимать МГТ после 60 лет.

Высокая маммографическая плотность является независимым фактором риска РМЖ [34]. Краткосрочное исследование по применению препарата МГТ, содержащего 0,5 мг эстрадиола, в течение 6 месяцев не выявило изменения маммографической плотности, повышение которой является косвенным фактором риска РМЖ [37].

Известно, что путь введения эстрогенов при МГТ не оказывает существенного влияния на риск РМЖ, который в значительной степени определяется гестагенным компонентом [38, 39]. В двух крупных исследованиях [40, 41] продемонстрировано, что МГТ, содержащая дидрогестерон в качестве гестагенного компонента, статистически значимо не повышала вероятность РМЖ у пациенток в постменопаузе.

После прекращения МГТ риск РМЖ через некоторое время снижается до популяционного, однако скорость его снижения также зависит от типа гестагена. В исследовании E3N [42] после отмены МГТ в интервалах до 5 лет, 5–10 лет и более 10 лет после прекращения терапии риск РМЖ оставался повышенным (ОШ = 1,36; 1,34 и 1,52 соответственно) при использовании всех гестагенов, кроме дидрогестерона и натурального прогестерона.

БЕЗОПАСНОСТЬ УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННОЙ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Снижение дозы гестагенного компонента в ультранизкодозированных препаратах МГТ вызывает справедливые вопросы о безопасности такой терапии для эндометрия у женщин с сохраненной маткой.

Впервые безопасность для эндометрия дозы дидрогестерона 2,5 мг в сочетании с высокими дозами эстрадиола была изучена в 2001 г.

С целью определения безопасности для эндометрия перорального приема низкой (1 мг в день) дозы 17β-эстрадиола в сочетании с дидрогестероном 2,5, 5, 10 или 20 мг в день (для предотвращения пролиферации эндометрия) проведены три 52-недельных (13 циклов по 28 дней) исследования, два из которых были двойными слепыми [43]. Изучение высоких доз включало два 24-недельных двойных слепых

исследования с использованием дозы 17β-эстрадиола 2 мг в день в сочетании с дидрогестероном 2,5, 5, 10 или 15 мг в день.

Безопасность подтверждена аспирационной биопсией эндометрия. Неадекватный прогестагенный ответ определялся как пролиферативный эндометрий, полип эндометрия, гиперплазия и карцинома. Данные оценивали у 650 здоровых женщин в постменопаузе в группе с низкой дозой и у 310 в группе с высокой дозой.

Защита эндометрия была достигнута с помощью дидрогестерона в дозах 5 мг или выше в сочетании с 1 или 2 мг 17β-эстрадиола. Показатели успеха составили 97%, 97% и 98% у женщин, получавших 1/5, 1/10 и 1/20 мг соответственно, и 95%, 98% и 91% у женщин, принимавших 2/5, 2/10 и 2/15 мг соответственно.

При применении дозы дидрогестерона 2,5 мг антипролиферативный эффект был несколько ниже (93% в группе 1/2,5 мг и 85% в группе 2/2,5 мг), однако ни у одной из женщин в группе 2,5 мг дидрогестерона не развилась гиперплазия или карцинома; у 5 (0,7%) пациенток обнаружили полипы эндометрия.

В группе высоких доз у одной женщины, получавшей 2,5 мг дидрогестерона, возникла гиперплазия; случаев рака не было [43].

Таким образом, показано, что доза дидрогестерона 2,5 мг в непрерывном режиме защищает эндометрий от пролиферации даже при применении 1 и 2 мг эстрадиола. Следует отметить, что в реальной клинической практике доза 2,5 мг дидрогестерона применяется только в сочетании с 0,5 мг эстрадиола.

В открытом многоцентровом исследовании [44] изучались безопасность для эндометрия и характер кровотечений при непрерывной комбинированной заместительной гормональной терапии ультранизкими дозами (0,5 мг) 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона у 446 здоровых женщин в постменопаузе с интактной маткой и симптомами дефицита эстрогенов. Аспирационная биопсия для оценки морфологии эндометрия проводилась в начале и через 1 год терапии.

В конце исследования был зафиксирован лишь один случай простой гиперплазии эндометрия. Частота аменореи за 10–12 месяцев — 88%. Количество дней кровотечений/мажущих кровянистых выделений за цикл снизилось во время исследования и в среднем составило 5,8.

Таким образом, комбинация 2,5 мг дидрогестерона в непрерывном режиме и 0,5 мг 17β-эстрадиола эффективно защищает эндометрий у женщин в постменопаузе. Данная терапия способствует высокой частоте аменореи и хорошо переносится большинством женщин [44].

Дополнительным свидетельством безопасности для эндометрия являются данные исследования [45] по применению ультранизкодозированной монотерапии эстрогенами у женщин с интактной маткой в течение 12 месяцев. У всех 30 женщин, получавших такую терапию, толщина эндометрия по окончании исследования не превышала 2,6 мм, а размеры матки были аналогичны исходным.

УЛЬТРАНИЗКОДОЗИРОВАННАЯ МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Распространенная точка зрения о большей безопасности трансдермальных препаратов эстрадиола по сравнению с пероральными находит подтверждение далеко не во всех исследованиях. Так, применение трансдермального эстрадиола в составе МГТ способствовало прогрессированию кальцификации коронарных артерий — косвенного маркера

коронарного атеросклероза и ИБС — у 14% женщин, тогда как на фоне применения пероральных эстрогенов такой эффект отсутствовал [46].

В наблюдательном исследовании, проведенном в Великобритании [47] и включавшем 2,6 млн пациенто-лет, продемонстрировано снижение риска острого инфаркта миокарда у женщин, получавших МГТ, на 42% по сравнению с таковым у не принимавших МГТ, причем оно не зависело от пути введения эстрогенов.

При оценке неблагоприятных событий, включая сердечно-сосудистые осложнения, на фоне МГТ не выявлены различия между трансдермальным и пероральным путями введения эстрадиола, а риск этих событий напрямую зависел от дозы эстрогена [48].

При анализе данных пяти популяционных когортных исследований [49] в Швеции за период 1987–2002 гг., включавших 88 914 женщин в постменопаузе без установленных сердечно-сосудистых заболеваний, обнаружено, что «гормональная терапия не была связана с повышенным риском инсульта (ишемический и геморрагический инсульт в сочетании), если терапия была начата в течение 5 лет после наступления менопаузы, независимо от способа введения препаратов (пероральный, трансдермальный или вагинальный), типа терапии (монотерапии эстрогенами или комбинации эстроген/прогестин), типа эстрогена или прогестина и продолжительности лечения». Результаты исследования показали, что при начале МГТ в течение 5 лет после наступления менопаузы риск ишемического и геморрагического инсульта ниже, чем у женщин, не использующих МГТ.

Ранее в клинических рекомендациях Международного общества по менопаузе [13] было отмечено, что «данные исследований по применению низких и ультранизких доз эстрогенов и гестагенов показали меньшее количество побочных эффектов» в отношении развития инсульта.

Известно, что эстрогены увеличивают содержание в плазме прокоагулянтных факторов и фибриногена, понижают активность всех механизмов антикоагуляции. При этом усиление коагуляции не зависит от пути введения препарата, но напрямую зависит от его дозы [50].

В настоящее время считается [51], что ультранизкие дозы эстрадиола положительно влияют на систему гемостаза за счет активации фибринолиза и отсутствия влияния на синтез тромбина и поэтому могут рассматриваться как безопасные даже у женщин с наличием косвенных факторов риска венозного тромбоза (варикозной болезни вен нижних конечностей, избыточной массы тела, гиподинамии и пр.).

Риск тромботических осложнений МГТ также зависит от гестагенного компонента. В исследовании ESTHER [52] показано, что риск венозной тромбоземболии при применении МГТ с дидрогестероном был даже немного ниже популяционного. В исследовании [53] комбинация эстрадиола и дидрогестерона в составе МГТ оказывала наименьшее влияние на риск венозной тромбоземболии по сравнению с препаратами, включавшими другие гестагены, в т. ч. дроспиренон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение в клинической практике ультранизкодозированных форм менопаузальной гормональной терапии (МГТ) позволяет существенно расширить возможности этой терапии и является фундаментальным принципом клинической практики при лечении женщин в постменопаузе [54].

Алгоритмы применения МГТ у женщин в период пери- и постменопаузы [4], опубликованные в 2021 г., ставшие результатом

междисциплинарного консенсуса ведущих российских экспертов, рассматривают два варианта назначения МГТ в постменопаузе: возможен старт терапии с низкодозированного препарата, содержащего в качестве эстрогенного компонента 1 мг эстрадиола (например, эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг); через 3–5 лет приема низкодозированной комбинированной МГТ в монофазном режиме возможен переход на ультранизкодозированный препарат (например, эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг), либо можно начинать терапию с ультранизкой дозы МГТ, а в случае неполного клинического эффекта через 1–2 месяца рассмотреть вопрос о повышении дозы препарата и переходе на низкодозированную МГТ (эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг). Иными словами, МГТ должна быть индивидуализирована в каждом конкретном случае, что согласуется с позицией Международного общества по менопаузе [3].

Предельная продолжительность МГТ не должна ограничиваться возрастом пациентки [3]. Вопрос о продолжении МГТ совместно решается хорошо информированной

о рисках и преимуществах пациенткой и врачом, в соответствии с конкретными целями терапии. У некоторых пациенток симптомы менопаузы могут сохраняться и после 65 лет, поэтому им следует продолжать терапию минимально эффективными дозами [3] (препаратами, содержащими 0,5 мг эстрадиола).

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что более низкие дозы МГТ могут лучше переноситься и имеют меньше побочных эффектов, чем стандартные дозы. Дидрогестерон в комбинации с эстрадиолом может дать преимущества перед другими прогестагенами в отношении риска рака молочной железы, венозной тромбоэмболии и инсульта, что следует принимать во внимание при подборе МГТ с учетом потребностей женщины в период постменопаузы.

Результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что прием препарата МГТ, содержащего 0,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона, в непрерывном режиме эффективен и безопасен для купирования менопаузальных симптомов и повышения качества жизни женщины в постменопаузе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hodis H.N., Collins P., Mack W.J. et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric*. 2012; 15(3): 217–28. DOI: 10.3109/13697137.2012.656401
- Stute P., Becker H.G., Bitzer J. et al. Ultra-low dose — new approaches in menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2015; 18(2): 182–6. DOI: 10.3109/13697137.2014.975198
- Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
- Серов В.Н., Юренева С.В., ред. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РООАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. *Акушерство и гинекология*. 2021; 3: 210–21. [Serov V.N., Yureneva S.V., eds. Algorithms for the use of menopausal hormone therapy in women during the peri- and postmenopausal period. Joint position of experts ROAG, RAM, AGE, RAOP. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 3: 210–21. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2021.3.210-221
- Politi M.C., Schleinitz M.D., Col N.F. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med*. 2008; 23(9): 1507–13. DOI: 10.1007/s11606-008-0655-4
- Notelovitz M., Lenihan J.P., McDermott M. et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet. Gynecol*. 2000; 95(5): 726–31. DOI: 10.1016/s0029-7844(99)00643-2.
- Song Y., Xu W., Chatooh N.D. et al. Comparison of low dose versus ultra-low dose hormone therapy in menopausal symptoms and quality of life in perimenopause women. *Gynecol. Endocrinol*. 2020; 36(3): 252–6. DOI: 10.1080/09513590.2019.1666815
- Stevenson J.C., Durand G., Kahler E. et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010; 67(3): 227–32. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.07.002
- Ren M., Ruan X., Gu L. et al. Ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone: a phase III study for vasomotor symptoms in China. *Climacteric*. 2021 Aug 17: 1–7. DOI: 10.1080/13697137.2021.1956894. Online ahead of print.
- Tune J.D., Goodwill A.G., Sassoon D.J. et al. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl. Res*. 2017; 183: 57–70. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.01.001
- Gluvic Z., Zaric B., Resanovic I. et al. Link between metabolic syndrome and insulin resistance. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2017; 15(1): 30–9. DOI: 10.2174/1570161114666161007164510
- Patni R., Mahajan A. The metabolic syndrome and menopause. *J. Midlife Health*. 2018; 9(3): 111–12. DOI: 10.4103/0976-7800.241951
- de Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al.; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013; 16(3): 316–37. DOI: 10.3109/13697137.2013.795683
- Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI trial. *JAMA*. 1995; 273(3): 199–208.
- Kwok S., Selby P.L., McElduff P. et al. Progestogens of varying androgenicity and cardiovascular risk factors in postmenopausal women receiving oestrogen replacement therapy. *Clin. Endocrinol*. 2004; 61: 760–7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02166.x
- Jiang Y., Tian W. The effects of progesterones on blood lipids in hormone replacement therapy. *Lipids Health Dis*. 2017; 16(1): 219. DOI: 10.1186/s12944-017-0612-5
- Mantel-Teeuwisse A.K., Kloosterman J.M., Maitland-van der Zee A.H. et al. Drug-induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf*. 2001; 24(6): 443–56. DOI: 10.2165/00002018-200124060-00003
- Naessen T., Rodriguez-Macias K., Lithell H. Serum lipid profile improved by ultra-low doses of 17 beta-estradiol in elderly women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001; 86(6): 2757–62. DOI: 10.1210/jcem.86.6.7524
- Anagnostis P., Bitzer J., Cano A. et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: an EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2020; 135: 82–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007
- Matsui S., Yasui T., Tani A. et al. Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women. *Climacteric*. 2014; 17(2): 191–6. DOI: 10.3109/13697137.2013.856399
- De Villiers T.J. The role of menopause hormone therapy in the management of osteoporosis. *Climacteric*. 2015; 18(suppl.2): S19–31. DOI: 10.3109/13697137.2015.1099806
- Prestwood K.M., Kenny A.M., Kleppinger A. et al. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(8): 1042–8. DOI: 10.1001/jama.290.8.1042
- Ettinger B., Ensrud K.E., Wallace R. et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet. Gynecol*. 2004; 104(3): 443–51. DOI: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79
- Gambacciani M., Cappagli B., Ciaponi M. et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas*. 2008; 59(1): 2–6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2007.10.007
- Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal

- women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3): 321–33. DOI: 10.1001/jama.288.3.321
26. Dall G.V., Britt K.L. Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. *Front. Oncol.* 2017; 7: 110. DOI: 10.3389/fonc.2017.00110
 27. Lima S.M., Kehm R.D., Terry M.B. Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 100985. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100985
 28. Pfeiffer R.M., Webb-Vargas Y., Wheeler W. et al. Proportion of U.S. trends in breast cancer incidence attributable to long-term changes in risk factor distributions. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2018; 27(10): 1214–22. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0098
 29. Lima S.M., Kehm R.D., Swett K. et al. Trends in parity and breast cancer incidence in US women younger than 40 years from 1935 to 2015. *JAMA Netw. Open*. 2020; 3(3): e200929. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0929
 30. Geisler J. Breast cancer tissue estrogens and their manipulation with aromatase inhibitors and inactivators. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003; 86(3–5): 245–53. DOI: 10.1016/S0960-0760(03)00364-9
 31. Wang S., Paris F., Sultan C.S. et al. Recombinant cell ultrasensitive bioassay for measurement of estrogens in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(3): 1407–13. DOI: 10.1210/jc.2004-0766
 32. O'Neill J.S., Elton R.A., Miller W.R. Aromatase activity in adipose tissue from breast quadrants: a link with tumour site. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1988; 296(6624): 741–3. DOI: 10.1136/bmj.296.6624.741
 33. Bulun S.E., Sharda G., Rink J. et al. Distribution of aromatase P450 transcripts and adipose fibroblasts in the human breast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81(3): 1273–7. DOI: 10.1210/jcem.81.3.8772611
 34. Mousa N.A., Crystal P., Wolfman W.L. et al. Aromatase inhibitors and mammographic breast density in postmenopausal women receiving hormone therapy. *Menopause*. 2008; 15: 875–84. DOI: 10.1097/gme.0b013e31816956c3
 35. Tworoger S.S., Missmer S.A., Barbieri R.L. et al. Plasma sex hormone concentrations and subsequent risk of breast cancer among women using postmenopausal hormones. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97(8): 595–602. DOI: 10.1093/jnci/dji099
 36. Hou N., Hong S., Wang W. et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105(18): 1365–72. DOI: 10.1093/jnci/djt207
 37. Lundström E., Bygdesson M., Svane G.E. et al. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric*. 2007; 10(3): 249–56. DOI: 10.1080/13697130701385805
 38. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108(6): 1354–60. DOI: 10.1097/01.AOG.0000241091.86268.6e
 39. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019; 394(10204): 1159–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X
 40. Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113(1): 65–73. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6
 41. Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 107(1): 103–11. DOI: 10.1007/s10549-007-9523-x
 42. Fournier A., Mesrine S., Dossus L. et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014; 145(2): 535–43. DOI: 10.1007/s10549-014-2934-6
 43. Bergeron C., Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17beta-oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. *Maturitas*. 2001; 37(3): 191–9. DOI: 10.1016/S0378-5122(00)00176-6
 44. Bergeron C., Nogales F.F., Rechberger T. et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*. 2010; 66(2): 201–5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.03.007
 45. Naessen T., Rodriguez-Macias K. Endometrial thickness and uterine diameter not affected by ultralow doses of 17beta-estradiol in elderly women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186(5): 944–7. DOI: 10.1067/mob.2002.122143
 46. El Khoudary S.R., Zhao Q., Venugopal V. et al. Effects of hormone therapy on heart fat and coronary artery calcification progression: secondary analysis from the KEEPERS Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8(15): e012763. DOI: 10.1161/JAHA.119.012763
 47. de Vries C.S., Bromley S.E., Farmer R.D. Myocardial infarction risk and hormone replacement: differences between products. *Maturitas*. 2006; 53(3): 343–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.06.004
 48. Crandall C.J., Hovey K.M., Andrews C. et al. Comparison of clinical outcomes among users of oral and transdermal estrogen therapy in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2017; 24(10): 1145–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000899
 49. Carrasquilla G.D., Frumento P., Berglund A. et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: a pooled analysis of data from population-based cohort studies. *PLoS Med.* 2017; 14(11): e1002445. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002445
 50. Карева Е.Н. Тромбозы и гестагены. *Доктор.Ру*. 2019; 7(162): 57–64. [Kareva E.N. Thrombosis and gestagens. *Doctor.Ru*. 2019; 7(162): 57–64. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64
 51. Piróg M., Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(12): 1438–45. DOI: 10.1111/aogs.13239
 52. Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115(7): 840–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280
 53. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019; 364: k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810
 54. Tsiligiannis S., Wick-Urban B.C., van der Stam J. et al. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Maturitas*. 2020; 139: 20–6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.002

Поступила / Received: 31.08.2021

Принята к публикации / Accepted: 09.09.2021



Поиск маркеров при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии

Д.И. Аттоева¹, Н.Л. Стародубцева^{1, 2}, Н.М. Назарова¹, А.О. Токарева^{1, 2}, В.В. Чаговец¹, Е.Н. Кукаев^{1, 2}, В.Е. Франкевич¹, Г.Т. Сухих¹

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

² ФГБУН «Институт энергетических проблем химической физики имени В.Л. Тальрозе» Федерального исследовательского центра химической физики имени Н.Н. Семёнова Российской академии наук; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение липидного состава эпителия шейки матки (ШМ) при ВПЧ-ассоциированных поражениях, направленное на определение маркеров для неинвазивной ранней диагностики плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL) ШМ.

Дизайн: одномоментное проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование входили 124 пациентки в возрасте от 21 года до 45 лет. Взятие соскобов с эпителия ШМ и цервикального канала проводилось с использованием цервикальной щеточки. Липидный экстракт соскоба анализировался с помощью хромато-масс-спектрометрии в режимах положительных и отрицательных ионов. Для поиска потенциальных маркеров применяли тест Манна — Уитни и анализ проекций на скрытые структуры, для выбора переменных для логистической регрессии — информационный критерий Акаике. Модели тестировались с использованием кросс-валидации по отдельному объекту.

Результаты. Идентифицированы липиды классов холестериновых эфиров, фосфатидилхолинов, керамидов и сфингомиелинов, которые делают потенциально возможной дифференциальную диагностику нормы, цервицита, SIL низкой и высокой степени, рака шейки матки (РШМ). Точность моделей для режимов положительных и отрицательных ионов составила 70% и 71% соответственно. Итоговая модель имела точность 79%, высокую прогностическую способность для цервицита и РШМ и среднюю — для SIL низкой степени относительно нормы.

Заключение. Продемонстрирована потенциальная возможность неинвазивной дифференциальной диагностики SIL ШМ по липидным маркерам эпителия.

Ключевые слова: неопластические поражения, рак шейки матки, липиды, диагностика.

Вклад авторов: Аттоева Д.И. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и предварительная обработка биоматериала, написание текста; Стародубцева Н.Л. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста, научное редактирование; Назарова Н.М. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и предварительная обработка биоматериала, написание текста, научное редактирование; Токарева А.О. — статистическая обработка данных, написание текста; Чаговец В.В. — сбор и предварительная обработка биоматериала, статистическая обработка данных; Кукаев Е.Н. — сбор и предварительная обработка биоматериала, написание текста; Франкевич В.Е. — разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование; Сухих Г.Т. — разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках экспериментального научного исследования «Разработка и внедрение протоколов с учетом новых технологий в ранней и дифференциальной диагностике с целью прогнозирования риска развития ВПЧ-ассоциированных предраковых и онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста» (121040600125-0).

Для цитирования: Аттоева Д.И., Стародубцева Н.Л., Назарова Н.М., Токарева А.О., Чаговец В.В., Кукаев Е.Н., Франкевич В.Е., Сухих Г.Т. Поиск маркеров при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 48–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-48-58



Search for Markers in HPV-Associated Cervical Lesions Using the Chromatography-Mass Spectrometry

D.I. Attoeva¹, N.L. Starodubtseva^{1, 2}, N.M. Nazarova¹, A.O. Tokareva^{1, 2}, V.V. Chagovets¹, E.N. Kukaev^{1, 2}, V.E. Frankevich¹, G.T. Sukhikh¹

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

² V.L. Talrose Institute for Energy Problems of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences; 38 Leninsky prospect, build. 2 Moscow, Russian Federation 119334

Аттоева Джамиля Исмаиловна — аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0002-7397-0038>. E-mail: attoevadiamila@gmail.com

Стародубцева Наталия Леонидовна (автор для переписки) — к. б. н., доцент, заведующая лабораторией протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; научный сотрудник ФГБУН ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе ФИЦ ХФ РАН. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3673-7263. <https://orcid.org/0000-0001-6650-5915>. E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru

(Окончание на с. 49.)

ABSTRACT

Study Objective: To study the lipid composition of cervical epithelium in HPV-associated lesions in order to search for markers for early non-invasive diagnosis of squamous intraepithelial lesions (SIL) of the cervix.

Study Design: cross-sectional prospective cohort study.

Materials and Methods. The study included 124 patients aged 21 to 45 years old. For scraping of the epithelium in the cervix and cervical canal, a cervical brush was used. The lipidic extract from a scraping sample was analysed with the use of chromatography-mass spectrometry (positive and negative ions). Possible markers were searched for with the help of the Mann-Whitney test and analysis of views for hidden structures; logistic regression variables were selected based on the Akaike information criterion. The models were tested with cross validation of a separate item.

Study Results. We have identified lipids belonging to cholesterol esters, phosphatidylcholines, ceramides and sphingomyelins, which allow differentiating between normal conditions, cervicitis, high- and low-grade SIL, and cervical cancer. The model accuracy for positive and negative ion modes was 70% and 71%, respectively. The final model accuracy was 79% and demonstrated high predicative value for cervicitis and cervical cancer and moderate predicative value for low-grade SIL vs. norm.

Conclusion. The potential for non-invasive cervical SIL differentiation using lipid markers has been demonstrated.

Keywords: neoplastic lesions, cervical cancer, lipids, diagnosis.

Contributions: Attoeva, D.I. — study concept and design, biological material collection and preparation, text of the article; Starodubtseva, N.L. — study concept and design, text of the article, scientific editing; Nazarova, N.M. — study concept and design, biological material collection and preparation, text of the article, scientific editing; Tokareva, A.O. — statistical data processing, text of the article; Chagovets, V.V. — biological material collection and preparation, statistical data processing; Kukaev, E.N. — biological material collection and preparation, text of the article; Frankevich, V.E. — study concept and design, scientific editing; Sukhikh, G.T. — study concept and design, scientific editing, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The article was prepared within the scope of the experimental scientific study Development and Introduction of Protocols Using Advanced Technologies in Early and Differential Diagnosis to Predict the Risk of HPV-Associated Precancer and Malignancies in Women of Reproductive Age (121040600125-0).

For citation: Attoeva D.I., Starodubtseva N.L., Nazarova N.M., Tokareva A.O., Chagovets V.V., Kukaev E.N., Frankevich V.E., Sukhikh G.T. Search for Markers in HPV-Associated Cervical Lesions Using the Chromatography-Mass Spectrometry. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 48–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-48-58

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на активное внедрение скрининговых программ по профилактике рака шейки матки (РШМ), данное заболевание продолжает занимать одно из лидирующих мест среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин. В ряде случаев РШМ является быстро прогрессирующим заболеванием, которое поражает женщин в различные периоды жизни, включая репродуктивный возраст. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируются свыше 550 тысяч новых случаев РШМ, более половины из которых имеют смертельный исход [1]. В Российской Федерации РШМ занимает 3-е место среди онкологических заболеваний репродуктивных органов у женщин, уступая раку молочной железы и раку тела матки [2].

Основной этиологический фактор канцерогенеза шейки матки (ШМ) — высокоонкогенные типы ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68) [1]. В клинической практике диагностика неопластических процессов ШМ проводится по схеме, включающей цитологическое исследование (жид-

костная цитология, Пап-тест), ВПЧ-тестирование, кольпоскопию, а также прицельную биопсию с последующим гистологическим исследованием материала (по показаниям). В ряде случаев для оценки индивидуального риска выполняют иммуноцитохимический и иммуногистохимический анализ (маркеры — p16, Ki-67). В число задач цитологического исследования входит выявление предраковых заболеваний ШМ для их своевременного лечения [3].

Корреляция результатов морфологических методов исследования — цитологии и гистологии — является одним из важных критериев оценки качества скрининга РШМ. Анализ данных исследования I. Alanbay и соавт. показал, что 31% цитологических заключений не соответствует последующему гистологическому диагнозу [4]. R. Gupta и соавт. при сопоставлении цитологических и гистологических заключений выявили значительные несоответствия в 6,4% случаев и незначительные — в 20,4% [5]. В целом 20,4% несоответствий получены в исследовании В.А. Crothers и соавт. [6]. В мультицентровом исследовании KGOG 1040

Назарова Нисо Мирзоевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4475-7283. <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>. E-mail: n_nazarova@oparina4.ru

Токарева Алиса Олеговна — аспирант, специалист лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; младший научный сотрудник ФГБУН ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе ФИЦ ХФ РАН. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8552-7215. <https://orcid.org/0000-0001-5918-9045>. E-mail: a_tokareva@oparina4.ru

Чаговец Виталий Викторович — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4369-2960. <https://orcid.org/0000-0002-5120-376X>. E-mail: vchagovets@gmail.com

Кукаев Евгений Николаевич — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; научный сотрудник ФГБУН ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе ФИЦ ХФ РАН. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3377-5462. <https://orcid.org/0000-0002-8397-3574>. E-mail: e_kukaev@oparina4.ru

Франкевич Владимир Евгеньевич — д. ф.-м. н., заведующий отделом системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7493-0645. <https://orcid.org/0000-0002-9780-4579>. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 9374-5710. <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>. E-mail: g_sukhikh@oparina4.ru

(Окончание. Начало см. на с. 48.)

обнаружено 7,9% несовпадений результатов цитологии (внутриэпителиальных злокачественных изменений или злокачественности не выявлено — NILM; атипичные плоские клетки неясного значения; плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени — LSIL) с гистологическими диагнозами при поражениях высокой степени злокачественности — тяжелых цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (CIN II–III) и РШМ [7].

Для обеспечения полной верификации диагноза, дифференциальной диагностики степени тяжести неопластического процесса требуется поиск новых неинвазивных биомаркеров с высокой диагностической и прогностической точностью. Липидный анализ неопластически измененных тканей ШМ с помощью масс-спектрометрии рассматривается как высокоточный метод поиска биомаркеров ВПЧ-ассоциированных заболеваний ШМ [8]. В частности, F. Cheng и соавт. разработали панель липидных биомаркеров, включающую фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, которая позволяет отграничить раннюю стадию РШМ от плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL) различной степени тяжести [9]. В исследовании I. Khan и соавт. были изучены и сопоставлены семь метаболитов — аденозинмонофосфат, аспартат, глутамат, гипоксантин, лактат, пролин и пироглутамат — при SIL и РШМ. При SIL различной степени тяжести уровни метаболитов в плазме крови были статистически значимо ($p < 0,0001$) выше, чем в контрольной группе (NILM). Кроме того, повышенные уровни семи метаболитов в сочетании с положительным ВПЧ-статусом коррелировали со значительным риском прогрессирования неопластического процесса [10].

В этой связи чрезвычайно актуальны изучение и оценка диагностического потенциала липидома ШМ при поражениях, ассоциированных с ВПЧ, включая РШМ, методом масс-спектрометрии, создание панели липидов-маркеров для дифференциальной диагностики степени тяжести и прогнозирования течения неопластической трансформации.

Целью работы явилось изучение липидного состава эпителия ШМ при ВПЧ-ассоциированных поражениях, направленное на определение маркеров для неинвазивной ранней диагностики SIL ШМ (коды МКБ-10: N87.0, N87.1, N87.2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное проспективное когортное исследование были включены 124 пациентки в возрасте от 21 года до 45 лет (средний возраст — 34 ± 9 лет), обратившиеся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России).

Критерии включения:

- возраст от 21 года до 45 лет;
- ВПЧ высокого риска;
- интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени, РШМ (гистологически подтвержденные);
- регулярный менструальный цикл;
- способность выполнять требования протокола;
- предоставление письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- беременность;
- период лактации;
- гормональная терапия;
- острые воспалительные заболевания;
- нарушение функции почек, печени, легких в стадии декомпенсации;
- психоневрологические заболевания.

Комплексное обследование женщин включало сбор клинико-анамнестических данных, определение гинекологического статуса, цитологическое исследование, ВПЧ-типирование, прицельную биопсию ШМ, гистологическое исследование биопсийного материала, липидный анализ соскобов эпителия ШМ. Цитологическая оценка мазков с ШМ осуществлялась по системе Bethesda (2014).

Гистологическая верификация диагноза основывалась на двухуровневой гистопатологической классификации предраковых процессов ШМ. Согласно ей термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени» (CIN I) соответствует LSIL, термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия умеренной и тяжелой степени» (CIN II–III) — плоскоклеточному интраэпителиальному поражению высокой степени (HSIL). Образцы тканей для гистологической верификации диагноза были получены посредством прицельной биопсии строго по показаниям в НПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Взятие соскобов с эпителия ШМ и цервикального канала проводилось с использованием цервикальной щеточки. Экстракция липидов из собранного биоматериала осуществлялась следующим образом: щеточка помещалась в эппендорф с 500 мкл смеси воды и метанола в объемном соотношении 1 : 1 и выдерживалась 5 минут в Vortex, а затем 5 минут в ультразвуковой ванне, после чего извлекалась из эппендорфа. Добавив в эппендорф 1 мл хлороформа, выдерживали эппендорф в Vortex 10 минут и далее 5 минут в центрифуге при 15 000 об/мин. В отдельную вials отбирали нижний органический слой объемом 950 мкл. После высушивания в потоке азота липидный осадок растворяли в 200 мкл смеси изопропанола и ацетонитрила в объемном соотношении 1 : 1.

Анализ липидного состава ткани проводили методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии по разработанному ранее протоколу для определения липидного состава ткани с разделением на хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия) и детектированием на масс-спектрометре Maxis Impact qTOF (Bruker Daltonics, Германия) в режимах положительных и отрицательных ионов, образующихся в электроспрее [11]¹. Для уточнения идентификации веществ дополнительно применялась тандемная масс-спектрометрия с окном сканирования 5 Да. Предобработку данных и идентификацию соединений осуществляли по протоколу, разработанному J.P. Koelmel и соавт. [12]. Номенклатура липидов соответствовала Lipid Maps. Данные нормировались с помощью автошкалирования.

Статистический анализ выполнен с использованием скрипта на языке R (3.3.3) в среде RStudio (1.383 GNU)².

При измерении в режиме положительных ионов выбор липидов с целью построения логистической регрессии

¹ R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.gbif.org/ru/tool/81287/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing> (дата обращения — 04.03.2021).

² Там же; R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: [https://www.scirp.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rgjct55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2631126](https://www.scirp.org/(S(lz5mqp453edsnp55rgjct55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2631126) (дата обращения — 04.03.2021).

для дискриминации двух групп осуществлялся из набора липидов, отобранных как статистически значимые с использованием теста Манна — Уитни ($p < 0,05$), с последующим применением информационного критерия Акаике. При измерении в режиме отрицательных ионов — из набора липидов, отобранных с использованием дискриминантного анализа проекций на скрытые структуры и значения проекции переменной $ПП > 1$, с последующим применением информационного критерия Акаике. В качестве независимых переменных использовались уровни липидов, в качестве переменных отклика — диагнозы, где значение «0» присваивалось более легкому случаю, а «1» — более тяжелому. Количественные данные липидов, задействованных в построении моделей, представлены в виде медианы (Me) и квартилей ($Q_1; Q_3$).

Итоговая классификационная модель для каждого режима ионов строилась на основе 10 логистических регрессий для дискриминации каждой пары по принципу «1 против 1», где в каждой бинарной модели вычислялся потенциальный диагноз, а итоговый диагноз определялся исходя из того, какой из диагностических вариантов собрал наибольшее количество «голосов». Каждую промежуточную модель тестировали посредством кросс-валидации по отдельному объекту на образцах, определенных как принадлежащие к одной из двух категорий, которые дискриминировала данная модель. Чувствительность (Ч) и специфичность (С) промежуточных моделей оценивали по формулам:

$$Ч = \frac{\text{число верно определенных более тяжелых случаев}}{\text{общее число более тяжелых случаев}};$$

$$С = \frac{\text{число верно определенных более легких случаев}}{\text{общее число более легких случаев}}.$$

Для определения принадлежности к тому или иному исходу выбирали порог, при котором сумма специфичности и чувствительности была наибольшей. Тестирование итоговой модели (на основе положительных ионов, отрицательных ионов и в обоих режимах) производили посредством внутренней кросс-валидации по отдельному объекту. Прогностическая ценность для диагностики каждого

диагноза оценивалась как отношение числа верно поставленных диагнозов к числу установленных соответствующих диагнозов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от результатов гистологического исследования биоптатов ШМ, полученных у 124 пациенток, было сформировано 5 групп:

- 1-я (контрольная) группа — NILM и ВПЧ ($n = 8; 6,5\%$);
- 2-я группа — хронический цервицит и ВПЧ ($n = 29; 23,4\%$);
- 3-я группа — LSIL ($n = 32; 25,8\%$);
- 4-я группа — HSIL ($n = 32; 25,8\%$);
- 5-я группа — РШМ ($n = 23; 18,5\%$).

При анализе клинико-анамнестических данных статистически значимых различий между группами по возрасту, антропометрическим показателям, менструальной функции, акушерскому анамнезу не выявлено.

В ходе сопоставления цитологических заключений с гистологическими диагнозами частота совпадения результатов морфологических методов во 2-й группе (хронический цервицит и ВПЧ) составила 62,1% (18/29), в 3-й (LSIL) — 62,5% (20/32), в 4-й (HSIL) — 71,9% (23/32), в 5-й группе (РШМ) — 78,3% (18/23).

Оценка липидома эпителия ШМ и цервикального канала производилась в выборке из 111 образцов: 8 из них (7,2%) были взяты в 1-й группе (NILM и ВПЧ); 29 (26,1%) — во 2-й (хронический цервицит и ВПЧ); 32 (28,8%) — в 3-й (LSIL); 19 (17,1%) — в 4-й (HSIL); 23 (20,7%) — в 5-й группе (РШМ).

Для оценки липидома неопластически измененных тканей ШМ выбраны потенциальные липиды-маркеры, характеризующие различия между тканями и пригодные для построения моделей. В моделях для режима положительных ионов задействованы преимущественно холестеринные эфиры, церамиды, лизо- и фосфатидилхолины, а также фосфатидилэтаноламины и триацилглицеролы с простой эфирной связью (табл. 1). В моделях для режима отрицательных ионов задействованы преимущественно лизо- и фосфатидилхолины, сфингомиелины и окисленные фосфолипиды (табл. 2).

При этом в режиме положительных ионов различие с контролем в липидных профилях групп цервицита, LSIL и HSIL выразилось в понижении уровня церамидов ($p < 0,001$

Таблица 1 / Table 1

Липиды-маркеры, использованные для построения заданной дискриминационной модели в режиме положительных ионов

Lipid markers used to construct a positive ion discriminatory model

Модель / Model	Переменная / Variable	β	Стандартное отклонение β / Standard deviation β	Доверительный интервал / Confidence interval	Критерий Вальда / Wald test	P
NILM/цервицит / NILM/cervicitis	свободный член / absolute term	4,60E+1	4,50E+1	3,72E+0 — 1,77E+2	1,02	0,31
	Cer-NDS d16:0/16:0	-8,57E-5	8,31E-5	-3,275E-4 — -5,96E-6	-1,03	0,30
	CE 24:1	3,42E-5	3,50E-5	-9,74E-6 — 1,41E-4	1,12	0,26
NILM/LSIL	свободный член / absolute term	2,16E+1	2,17E+1	9,77E+0 — 7,91E+1	1,00	0,32
	Cer-NDS d16:0/16:0	-3,87E-5	3,98E-5	-1,44E-4 — -1,63E-5	-0,97	0,33
	PEtOH 20:1_20:1	-1,50E-6	9,68E-7	-3,87E-6 — 1,25E-7	-1,09	0,28
NILM/HSIL	свободный член / absolute term	2,83E+0	1,38E+0	8,99E-1 — 6,53E-1	2,04	0,04
	Cer-NDS d16:0/18:0	-5,58E-6	3,15E-6	-1,40E-5 — 1,21E-6	-1,77	0,08

Модель / Model	Переменная / Variable	β	Стандартное отклонение β / Standard deviation β	Доверительный интервал / Confidence interval	Критерий Вальда / Wald test	P
NILM/РШМ / NILM/cervical cancer	свободный член / absolute term	5,70E+2	9,78E+3	-6,92E+2 — 6,72E+3	0,06	0,95
	CE 24:1	2,42E-2	4,14E-1	-2,00E-2 — 2,92E-1	0,06	0,95
	PC 18:2_18:3	-2,98E-4	5,40E-3	-5,77E-4 — -1,98E-5	-0,06	0,96
	TG 10:0_8:0_8:0	-1,99E-4	3,70E-3	-2,49E-3 — 2,40E-4	-0,05	0,96
Цервицит/LSIL / Cervicitis/LSIL	свободный член / absolute term	-7,29E+0	4,39E+0	-1,76E+1 — -1,55E+0	-1,66	0,10
	SM d18:0/16:0	-1,19E-5	5,96E-6	-2,72E-5 — -5,26E-6	-2,00	0,05
	PC 16:0_22:6	-2,23E-5	1,09E-5	-5,38E-5 — -6,97E-6	-2,05	0,04
	PE 18:0_20:4	4,75E-5	2,29E-5	1,45E-5 — 1,10E-4	2,08	0,04
	SM d18:1/22:0	7,29E-6	3,57E-6	2,43E-6 — 2,60E-5	2,04	0,04
	PE P-16:0/22:6	-3,51E-5	1,83E-5	-1,20E-4 — -1,80E-5	-1,92	0,05
	CE 18:1	1,87E-5	9,24E-6	5,50E-6 — 4,77E-5	2,02	0,04
	PC 16:1_18:0	3,87E-5	2,39E-5	9,14E-6 — 9,46E-5	1,62	0,10
Цервицит/HSIL / Cervicitis/HSIL	свободный член / absolute term	-3,41E-2	3,51E-1	-7,24E-1 — 6,70E-1	-0,10	0,92
	CE 24:1	-2,10E-5	1,09E-5	-4,47E-5 — 1,60E-6	-1,93	0,05
Цервицит/РШМ / Cervicitis/cervical cancer	свободный член / absolute term	9,66E+0	7,57E+0	1,86E+0 — 3,96E+1	1,28	0,20
	CE 18:1	3,60E-5	2,70E-5	9,54E-6 — 1,33E-4	1,33	0,18
	MG 18:0	8,59E-5	7,47E-5	4,15E-5 — 9,41E-5	1,15	0,25
	PC 16:0_16:0	-3,65E-5	2,65E-5	-1,10E-4 — -9,20E-6	-1,37	0,17
	TG 14:0_16:0_16:1	-5,61E-6	4,67E-5	-3,47E-5 — 1,09E-6	-0,12	0,90
	LPC 22:3	1,11E-3	9,30E-4	5,92E-4 — 4,33E-3	1,23	0,22
LSIL/HSIL	свободный член / absolute term	-1,13E+0	4,40E-1	-1,98E+0 — -3,83E-1	-2,81	0,01
	PC 16:0_22:6	8,26E-7	3,70E-7	2,50E-7 — 1,71E-6	2,23	0,03
	PC 14:0_16:0	-1,87E-6	1,09E-6	-4,45E-6 — -3,97E-8	-1,72	0,09
LSIL/РШМ / LSIL/cervical cancer	свободный член / absolute term	5,27E+1	3,14E+3	-1,21E+2 — 2,21E+2	0,02	0,99
	PC 16:0_18:1	6,96E-5	3,61E-3	-3,20E-4 — 2,35E+3	0,02	0,98
	SM d20:0/22:0	-4,87E-2	2,53E+0	-1,94E-1 — 9,72E-2	-0,02	0,98
	CerP d18:0/22:0	-2,94E-7	3,58E-3	-2,70E-4 — 2,60E-4	< 0,001	1,00
	LPC 22:3	-1,81E-3	9,49E-2	-7,28E-3 — 3,67E-3	-0,02	0,98
	PC 16:0_20:5	1,73E-2	8,94E-1	-2,62E-2 — 6,18E-2	0,02	0,98
HSIL/РШМ / HSIL/cervical cancer	свободный член / absolute term	4,31E+1	3,83E+1	3,71E+0 — 1,40E+2	1,13	0,26
	CE 24:1	2,52E-3	2,27E-3	1,73E-3 — 2,21E-3	1,11	0,27
	PE P-16:0/20:4	-6,61E-5	6,49E-5	-6,79E-5 — -6,43E-5	-1,02	0,31
	LPC 0-16:0	1,15E-4	2,20E-4	1,09E-4 — 1,21E-4	0,57	0,57

Примечания.

1. В таблицах 1, 2: β — коэффициент логистической регрессии; p — вероятность нулевого значения β -коэффициента. Отношения шансов и их доверительные интервалы равны 1 при заданной точности (2 знака после запятой).

2. В таблицах 1–6: РШМ — рак шейки матки; LSIL и HSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой и высокой степени соответственно; NILM — внутриэпителиальных злокачественных изменений или злокачественности не выявлено.

Notes.

1. Tables 1, 2: β is the logistic regression coefficient; p is the probability of null β coefficient. Odds ratios and their confidence intervals are 1 at a given accuracy (2 decimal places).

2. Tables 1-6: CC = cervical cancer; LSIL and HSIL = low-grade and high-grade squamous intraepithelial lesions; NILM + Negative for Intraepithelial Lesions and Malignancies.

Липиды-маркеры, использованные для построения заданной дискриминационной модели в режиме отрицательных ионов

Lipid markers used to construct a negative ion discriminatory model

Модель / Model	Переменная / Variable	β	Стандартное отклонение β / Standard deviation β	Доверительный интервал / Confidence interval	Критерий Вальда / Wald test	P
NILM/цервицит / NILM/cervicitis	свободный член / absolute term	3,79E+0	1,59E+0	1,46E+0 — 8,25E+0	2,39	0,02
	LPC 18:2	1,97E-5	7,58E-6	8,23E-6 — 3,91E-5	2,60	0,01
	LPC 18:1	-3,63E-6	1,42E-6	-7,63E-6 — 1,48E-6	-2,55	0,01
	PE P-16:0/22:6	-2,70E-6	1,15E-6	-5,89E-6 — -9,42E-7	-2,35	0,02
NILM/LSIL	свободный член / absolute term	6,99E+3	1,46E+5	1,66E+3 — 1,23E+4	0,05	0,96
	LPC 18:2	3,19E-2	6,60E-1	5,56E-3 — 5,78E-2	0,05	0,96
	LPC 18:1	-8,46E-3	1,76E-1	-1,56E-2 — -1,30E-3	-0,05	0,96
	PC 16:0_18:2	-6,14E-3	1,28E-1	-1,17E-2 — -5,37E-4	-0,05	0,96
	PC 16:0_18:1	5,24E-3	1,09E-1	-1,64E-3 — 1,19E-2	0,05	0,96
NILM/HSIL	свободный член / absolute term	1,48E+1	1,68E+1	5,38E+0 — 3,22E+1	0,88	0,38
	PE P-16:0/16:1	-2,85E-4	2,52E-4	-4,21E-4 — 1,10E-4	-1,13	0,26
	ОхРС 18:1_16:1(ОН)	4,92E-4	4,37E-4	1,60E-4 — 9,20E-4	1,13	0,26
	PC 18:2_18:2	-7,10E-5	6,29E-5	-1,25E-4 — -1,70E-5	-1,12	0,26
	ОхРС 16:0_14:1(СООН)	9,30E-5	8,55E-5	1,53E-5 — 1,00E-4	1,06	0,29
	PC 16:0_22:6	-3,70E-5	2,96E-5	-8,78E-5 — -4,65E-6	-1,04	0,30
NILM/РШМ / NILM/cervical cancer	свободный член / absolute term	5,29E+3	7,32E+4	-4,36E+3 — 5,70E+4	0,07	0,94
	PC O-16:0/16:0	8,38E-3	1,16E-1	-5,95E-3 — 8,80E-2	0,07	0,94
	CL 16:0_16:0_16:1_18:1	-3,60E-2	4,24E-1	-2,92E-1 — 1,96E-2	-0,07	0,94
	SM d16:0/18:2	6,49E-2	9,00E-1	-5,60E-2 — 6,18E-1	0,07	0,94
	PC 16:0_22:6	-2,68E-2	3,71E-1	-2,57E-1 — 2,20E-2	-0,07	0,94
	PC 16:0_18:2	1,45E-3	2,10E-2	-1,15E-3 — 1,41E-2	0,07	0,94
Цервицит/LSIL / Cervicitis/LSIL	свободный член / absolute term	4,52E-1	4,25E-1	-3,66E-1 — 1,32E+0	1,06	0,29
	PE P-18:0/22:6	2,24E-7	1,29E-6	-2,39E-6 — -2,83E-6	0,17	0,86
	Cer-NP t18:1/24:1	9,64E-6	4,28E-6	2,77E-6 — 1,91E-5	2,25	0,02
	Cer-NDS d20:0/26:0	-1,10E-5	4,33E-6	-1,97E-5 — -2,79E-6	-2,34	0,02
	ОхСL 16:0_16:0_16:1(ОН)_18:1	4,40E-6	2,23E-6	7,35E-7 — 9,79E-6	1,97	0,05
	SM d16:0/18:1	-3,87E-7	2,68E-7	-9,95E-7 — 6,69E-8	-1,44	0,15
Цервицит/HSIL / Cervicitis/HSIL	свободный член / absolute term	-1,54E+0	1,18E+0	-5,42E-1 — 8,84E-1	-1,31	0,19
	PC 16:0_18:2	5,38E-7	5,09E-6	-1,49E-5 — 2,20E-5	0,11	0,92
	PC 18:1_20:0	-2,85E-5	5,62E-5	-1,32E-4 — 1,27E-4	-0,51	0,61
	SM d24:0/18:1	1,44E-5	2,77E-5	-8,50E-5 — 6,70E-5	0,52	0,60
	ОхСL 22:6_22:6_22:6(ОН)_22:6(ОН)	-2,83E-5	5,72E-5	-5,41E-5 — -3,66E-5	-0,49	0,62
	PE P-16:0/16:1	-8,46E-5	5,28E-5	-2,78E-4 — 2,58E-5	-1,60	0,11
	PC 18:1_18:1	2,24E-4	1,31E-4	6,99E-5 — 5,22E-4	1,71	0,09
	ОхPG 18:0_20:3(20)	-4,13E-4	2,44E-4	-1,37E-3 — 1,25E-4	-1,69	0,09
	ОхРС 16:0_14:0(СН0)	-1,20E-4	1,70E-4	-4,95E-4 — -3,62E-5	-1,12	0,26
	HexCer-AP t20:2/24:0	-3,30E-5	2,43E-5	-8,96E-5 — -7,24E-6	-1,25	0,21
	SM d26:0/18:1	6,11E-5	3,80E-5	1,23E-5 — 1,90E-4	1,61	0,11
Цервицит/РШМ / Cervicitis/cervical cancer	свободный член / absolute term	5,86E+2	3,68E+4	-1,45E+3 — 2,56E+3	0,02	0,99
	SM d22:0/20:3	2,46E-3	1,53E-1	-4,36E-3 — 9,00E-3	0,02	0,99
	ОхСL 18:1_18:2_18:3(ОН)2_20:4	-6,84E-4	5,17E-2	-2,66E-3 — 1,22E-3	-0,01	0,99
	SM d24:1/18:1	5,16E-4	5,19E-2	-2,15E-3 — 3,00E-3	0,01	0,99
	PC 18:1_18:2	3,53E-4	2,09E-2	-4,64E-4 — 1,15E-3	0,02	0,99

Модель / Model	Переменная / Variable	β	Стандартное отклонение β / Standard deviation β	Доверительный интервал / Confidence interval	Критерий Вальда / Wald test	P
	SM d22:1/20:0	-6,76E-3	4,36E-1	-2,61E-2 — 1,37E-2	-0,02	0,99
	SM d20:0/14:0	1,71E-3	1,60E-1	-4,99E-3 — 8,17E-3	0,02	0,99
LSIL/HSIL	свободный член / absolute term	-5,49E-1	4,43E-1	-1,45E+0 — 3,60E-1	-1,24	0,22
	OxCL 22:6_22:6_22:6(OOH)_22:6(OOH)	4,85E-6	2,36E-6	1,27E-6 — 1,12E-5	2,05	0,04
	HexCer-AP t20:2/24:0	-1,65E-6	1,10E-6	-4,12E-6 — -6,65E-8	-1,63	0,10
LSIL/ PШМ / LSIL/ cervical cancer	свободный член / absolute term	-6,89E+1	5,84E+1	-1,52E+2 — 2,59E+1	-1,18	0,24
	SM d22:0/20:3	4,14E-4	3,61E-4	7,80E-5 — 1,25E-3	1,15	0,25
	SM d22:0/18:1	-5,14E-4	4,39E-4	-1,13E-3 — -9,59E-5	-1,17	0,24
	PC 18:1_20:0	5,28E-4	4,57E-4	1,28E-4 — 1,27E-3	1,15	0,25
	SM d24:0/18:1	-2,48E-4	2,14E-4	-5,34E-4 — -4,59E-5	-1,16	0,25
	SM d24:0/18:0	-1,92E-4	1,66E-4	-4,15E-4 — -3,58E-5	-1,16	0,25
	SM d24:1/18:1	1,62E-4	1,40E-4	2,94E-5 — 4,70E-4	1,16	0,25
	PC 18:1_18:1	2,10E-5	2,32E-5	1,84E-5 — 5,18E-5	0,90	0,37
HSIL/ PШМ / HSIL/ cervical cancer	свободный член / absolute term	-5,87E-1	7,46E-1	-2,17E+0 — 8,80E-1	-0,79	0,43
	SM d16:0/18:1	-6,28E-7	4,63E-7	-1,73E-6 — 2,49E-7	-1,36	0,17
	SM d22:0/18:1	-8,49E-6	3,34E-6	-1,67E-5 — -3,30E-6	-2,54	0,01
	SM d22:0/20:3	1,11E-5	5,09E-6	3,54E-6 — 2,36E-5	2,18	0,03
	OxCL 18:1_18:2_20:3_20:4(OOH)	-4,13E-5	2,64E-5	-1,40E-4 — -5,95E-7	-1,56	0,12
	OxPC 16:0_14:1(COOH)	2,66E-6	1,26E-6	5,62E-7 — 5,59E-6	2,12	0,03
	SM d20:1/16:0	1,62E-5	7,76E-6	3,54E-6 — 3,48E-5	2,08	0,04
	PC 18:0_20:3	5,74E-8	4,30E-6	-8,82E-6 — 9,30E-6	0,01	0,99
	SM d18:0/16:0	2,09E-6	1,43E-6	-3,22E-7 — 5,84E-6	1,46	0,15

для Cer-NDS d16:0/16:0 и Cer-NDS d16:0/18:0 как при цервиците, так и при LSIL и $p = 0,04$ для Cer-NDS d16:0/18:0 при HSIL). В группе PШМ в сравнении с группой контроля наблюдались повышение показателей фосфатидилхолинов ($p = 0,004$ для PC 16:0_18:1, $p = 0,02$ для PC 14:0_16:0, $p = 0,03$ для PC 16:0_20:4 и PC 16:1_18:0) и холестериновых эфиров ($p < 0,001$ для CE 18:1 и CE 24:1), понижение уровня триацилглицеролов ($p = 0,03$ для TG 10:0_8:0_8:0) (табл. 3).

В режиме отрицательных ионов отмечалось повышение уровней фосфатидилхолинов и сфингомиелинов при PШМ относительно таковых в группе NILM ($p = 0,005$ и $p = 0,02$ для PC 0-16:0/16:0 и PC 16:0_18:2 соответственно и $p = 0,002$ для SM d16:0/18:2). В группах хронического цервицита и LSIL по сравнению с контрольными данными наблюдался более высокий уровень лизофосфатидилхолинов ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно для LPC 18:2) (табл. 4).

Таблица 3 / Table 3

Уровни липидов в соскобах, использованных для построения моделей в режиме положительных ионов, в относительных единицах при каждом диагнозе, Me (Q_1 ; Q_3)

Lipid levels in scraping samples used to construct positive ion models, relative units for each diagnosis, Me (Q_1 ; Q_3)

Липиды / Lipids	NILM	Цервицит / Cervicitis	LSIL	HSIL	PШМ / Cervical cancer
CE 18:1	0,0 (0,0; 2,5E5)	2,1E5 (0,0; 4,7E5)	0,0 (0,0; 1,7E5)	9,9E3 (0,0; 1,3E6)	3,3E6 (1,1E6; 8,8E6)
CE 24:1	0,0 (0,0; 0,0)	2,6E4 (1,1E4; 4,1E4)	7,5E3 (0,0; 2,6E4)	0,0 (0,0; 2,6E4)	1,5E5 (7,4E4; 6,4E5)
Cer-NDS d16:0/16:0	5,4E5 (5,4E5; 5,6E5)	7,7E4 (0,0; 9,5E4)	6,6E4 (0,0; 8,4E4)	9,5E4 (0,0; 5,5E5)	5,3E5 (0,0; 1,3E7)
Cer-NDS d16:0/18:0	4,0E5 (3,5E5; 5,5E5)	1,1E5 (0,0; 1,5E5)	6,2E4 (0,0; 2,0E5)	3,1E5 (0,0; 4,4E5)	4,7E5 (0,0; 7,9E6)
CerP d18:0/22:0	8,2E6 (2,5E6; 1,2E7)	7,3E6 (6,5E5; 1,3E7)	4,0E6 (0,0; 7,3E6)	6,7E6 (2,6E6; 1,0E7)	1,2E7 (9,6E6; 1,5E7)
LPC 22:3	6,2E3 (3,4E3; 1,5E4)	1,2E4 (0,0; 3,3E4)	5,5E3 (0,0; 2,2E4)	8,8E3 (1,3E3; 2,2E4)	7,8E4 (5,2E4; 7,5E5)
MG 18:0	1,7E5 (0,0; 4,1E5)	1,3E5 (2,6E4; 2,2E5)	2,7E4 (0,0; 1,6E5)	2,2E5 (0,0; 3,4E5)	1,3E6 (1,5E5; 3,4E6)
PC 14:0_16:0	1,0E6 (8,5E4; 1,4E6)	5,6E5 (1,7E5; 1,0E6)	1,7E5 (0,0; 2,9E5)	6,5E5 (1,8E5; 1,8E6)	2,4E6 (1,0E6; 3,6E6)
PC 16:0_16:0	5,1E5 (1,7E5; 1,7E5)	7,6E5 (1,9E5; 1,7E6)	2,7E5 (3,9E4; 8,3E5)	7,8E5 (3,0E5; 1,5E6)	1,8E6 (7,7E5; 2,9E6)
PC 16:0_18:1	6,5E6 (3,1E6; 9,2E6)	3,5E6 (1,4E6; 8,4E6)	1,9E6 (6,0E5; 4,5E6)	5,2E6 (2,3E6; 8,2E6)	6,0E7 (1,6E7; 8,8E7)
PC 16:0_20:5	1,6E5 (4,6E4; 2,2E5)	7,8E4 (2,3E4; 1,6E5)	3,2E4 (0,0; 6,3E4)	9,8E4 (4,4E4; 1,5E5)	2,0E5 (2,8E4; 3,5E5)
PC 16:0_22:6	1,6E6 (1,1E6; 4,1E6)	2,3E6 (6,8E5; 5,0E6)	6,6E5 (0,0; 9,6E5)	2,0E6 (6,7E5; 1,0E7)	6,0E6 (1,7E6; 1,5E7)

Липиды / Lipids	NILM	Цервицит / Cervicitis	LSIL	HSIL	РШМ / Cervical cancer
PC 16:1_18:0	6,1E5 (5,2E4; 8,7E5)	6,3E5 (1,9E5; 8,8E5)	2,7E5 (0,0; 5,5E5)	6,6E5 (3,3E5; 1,1E6)	1,1E6 (5,9E5; 1,5E6)
PC 18:2_18:3	1,8E6 (9,9E5; 2,4E6)	1,8E6 (4,8E5; 2,9E6)	5,5E5 (0,0; 1,2E6)	5,5E5 (0,0; 1,2E6)	5,8E6 (3,0E6; 7,9E6)
PE 18:0_20:4	1,4E6 (3,8E5; 2,1E6)	1,1E6 (3,8E5; 1,8E6)	3,8E5 (0,0; 1,0E6)	1,9E6 (4,8E5; 3,0E6)	2,1E6 (1,6E6; 3,2E6)
PEtOH 20:1_20:1	7,9E5 (2,8E5; 1,8E6)	7,8E5 (1,7E5; 2,0E6)	1,9E5 (0,0; 5,0E5)	9,7E5 (1,9E5; 2,1E6)	2,6E6 (1,2E6; 5,1E6)
LPC 0-16:0	7,8E4 (5,9E4; 4,8E5)	8,6E4 (8,0E3; 2,4E5)	1,4E4 (0,0; 2,7E5)	8,7E4 (2,8E4; 3,8E5)	3,8E5 (1,3E5; 1,1E6)
TG 0-18:0_16:0_18:1	1,1E5 (0,0; 1,0E6)	1,7E5 (6,0E4; 4,5E5)	9,5E4 (7,7E4; 4,3E5)	1,7E5 (3,6E4; 5,6E5)	6,6E5 (2,0E5; 1,8E6)
PE P-16:0/20:4	2,2E6 (5,0E5; 4,2E6)	2,2E6 (5,0E5; 4,2E6)	7,4E5 (0,0; 1,8E6)	2,6E6 (7,9E5; 4,2E6)	4,1E6 (2,6E6; 7,5E6)
PE P-16:0/22:6	1,4E6 (1,6E5; 1,7E6)	5,3E5 (2,1E5; 1,7E6)	2,2E5 (0,0; 6,1E5)	7,6E5 (3,6E5; 1,5E6)	1,5E6 (6,8E5; 2,3E6)
SM d18:0/16:0	5,6E5 (0,0; 7,9E6)	3,0E6 (5,6E5; 4,9E6)	5,6E5 (2,0E5; 2,7E6)	2,7E6 (1,3E5; 4,1E6)	5,6E6 (2,9E6; 1,0E7)
SM d18:1/20:0	1,0E5 (4,9E4; 2,8E5)	5,9E4 (8,1E3; 9,4E4)	1,4E4 (0,0; 4,9E4)	5,0E4 (9,6E3; 1,9E5)	4,6E4 (2,5E4; 1,3E5)
SM d20:0/22:0	6,9E4 (6,0E4; 1,0E5)	8,5E4 (1,2E4; 1,1E5)	5,5E4 (5,6E3; 8,2E4)	6,3E4 (2,1E4; 1,2E5)	7,8E4 (4,0E4; 1,2E5)
TG 10:0_8:0_8:0	4,1E5 (1,9E5; 6,9E5)	4,6E5 (9,1E4; 1,3E6)	2,8E5 (9,8E4; 1,1E6)	2,9E5 (1,4E5; 1,0E6)	9,7E4 (7,5E4; 1,0E5)
TG 14:0_16:0_16:1	4,4E5 (0,0; 1,6E6)	5,2E5 (2,4E5; 1,4E6)	3,7E5 (1,2E5; 8,5E5)	6,5E5 (2,1E5; 1,3E6)	1,3E6 (8,5E5; 2,4E6)
TG 16:0_16:0_18:0	5,1E5 (0,0; 3,8E6)	9,1E5 (3,7E5; 2,0E6)	5,3E5 (3,9E4; 1,2E6)	8,5E5 (3,7E5; 2,0E6)	3,1E6 (2,0E6; 5,3E6)

Таблица 4 / Table 4

Уровни липидов в соскобах, использованных для построения моделей в режиме отрицательных ионов, в относительных единицах при каждом диагнозе, Me (Q₁; Q₃)
 Lipid levels in scraping samples used to construct negative ion models, relative units for each diagnosis, Me (Q₁; Q₃)

Липиды / Lipids	NILM	Цервицит / Cervicitis	LSIL	HSIL	РШМ / Cervical cancer
Cer-NP t18:1/24:1	5,1E4 (0,0; 1,8E5)	3,0E4 (1,3E4; 1,5E5)	8,4E4 (1,4E4; 2,7E5)	2,3E4 (0,0; 2,8E5)	5,9E4 (2,6E4; 1,4E5)
CL 16:0_16:0_16:1_18:1	5,7E5 (0,0; 1,2E5)	4,4E5 (9,9E4; 6,9E5)	3,7E5 (9,9E4; 6,2E5)	4,8E5 (1,4E5; 8,0E5)	1,0E6 (6,1E5; 1,7E6)
HexCer-AP t20:2/24:0	8,1E4 (0,0; 7,0E5)	1,3E5 (5,5E4; 8,3E5)	3,4E5 (5,5E4; 5,8E5)	2,1E5 (1,4E4; 4,5E5)	6,8E4 (2,2E4; 2,8E5)
LPC 18:1	0,0 (0,0; 1,7E6)	1,5E5 (8,9E4; 5,5E5)	1,4E5 (0,0; 3,3E5)	1,2E5 (0,0; 2,7E5)	1,0E5 (0,0; 4,4E5)
LPC 18:2	0,0 (0,0; 1,2E5)	1,7E5 (1,3E5; 6,3E5)	4,7E5 (1,3E5; 9,3E5)	5,3E5 (0,0; 7,8E5)	1,4E5 (0,0; 2,9E5)
OxCL 16:0_16:0_16:1(OOH)_18:1	4,4E4 (0,0; 7,0E5)	1,3E5 (6,1E4; 4,1E5)	1,2E5 (6,1E4; 5,4E5)	1,3E5 (5,8E5; 3,2E5)	2,5E5 (1,2E5; 3,6E5)
OxCL 18:1_18:2_18:3(OOH)2_20:4	8,8E5 (6,8E5; 1,5E6)	5,3E5 (2,3E5; 1,6E6)	5,0E5 (2,3E5; 8,4E5)	8,1E5 (2,6E5; 2,0E6)	1,2E6 (8,4E5; 2,2E6)
OxCL 18:1_18:2_20:3_20:4(OOH)	6,1E4 (7,2E3; 1,3E5)	8,1E4 (3,2E4; 1,7E5)	5,7E4 (3,1E4; 9,6E4)	9,3E4 (3,7E4; 2,2E5)	1,9E5 (1,3E5; 4,1E5)
OxCL 22:6_22:6_22:6(OOH)_22:6(OOH)	1,1E5 (5,6E4; 2,1E5)	8,2E4 (4,3E4; 2,1E5)	5,0E4 (4,1E4; 9,0E4)	9,1E5 (4,9E4; 2,9E5)	2,0E5 (1,1E5; 5,9E5)
OxPC 16:0_14:0(CHO)	1,7E5 (2,3E4; 3,1E5)	1,6E5 (7,0E4; 3,7E5)	1,1E5 (6,6E4; 2,4E5)	1,4E5 (7,1E4; 5,0E5)	3,8E5 (1,6E5; 8,4E5)
OxPC 16:0_14:1(COOH)	8,6E5 (1,8E5; 1,5E6)	3,7E5 (2,0E5; 1,4E6)	2,5E5 (8,6E4; 5,8E5)	7,8E5 (2,2E5; 1,9E6)	2,7E6 (1,0E6; 4,8E6)
OxPC 18:1_16:1(OH)	6,1E4 (0,0; 3,8E5)	1,5E5 (5,4E4; 4,2E5)	1,3E5 (5,4E4; 3,0E5)	2,5E5 (5,3E4; 3,3E5)	2,9E5 (1,4E5; 5,9E5)
OxPG 18:0_20:3(20)	9,9E5 (0,0; 2,5E6)	1,1E6 (3,6E5; 1,6E6)	7,1E5 (3,5E5; 1,2E6)	1,4E6 (4,0E5; 2,8E6)	3,9E6 (1,3E6; 6,7E6)
PC 16:0_18:1	3,0E6 (0,0; 5,4E6)	2,9E6 (6,3E5; 4,5E6)	1,5E6 (6,3E5; 2,5E6)	2,4E6 (7,8E5; 6,1E6)	7,2E6 (3,8E6; 1,5E7)
PC 16:0_18:2	2,9E6 (6,1E5; 4,4E6)	2,0E6 (7,9E5; 4,7E6)	1,5E6 (7,9E5; 2,9E6)	2,9E6 (9,8E5; 8,6E6)	8,7E6 (3,5E6; 2,0E7)

Липиды / Lipids	NILM	Цервицит / Cervicitis	LSIL	HSIL	РШМ / Cervical cancer
PC 16:0_22:6	9,8E4 (5,9E4; 1,6E5)	1,2E5 (6,2E3; 3,2E5)	6,0E4 (2,4E4; 1,2E5)	7,0E4 (5,2E4; 6,9E5)	2,5E5 (1,3E5; 1,1E6)
PC 18:1_18:1	2,0E6 (0,0; 5,1E6)	2,2E6 (7,2E5; 3,2E6)	1,4E6 (6,9E5; 2,5E6)	2,9E6 (8,2E5; 5,7E6)	7,8E6 (2,8E6; 1,4E7)
PC 18:1_18:2	1,7E6 (4,4E4; 2,6E6)	1,1E6 (3,8E5; 2,4E6)	8,2E5 (3,2E5; 1,5E6)	1,6E6 (5,5E5; 3,3E6)	4,1E6 (1,7E6; 7,1E6)
PC 18:1_20:0	1,3E6 (0,0; 1,7E4)	1,1E6 (1,9E5; 1,7E6)	6,7E5 (1,9E5; 1,3E6)	8,7E5 (3,5E5; 1,8E6)	2,2E6 (1,3E6; 3,4E6)
PC 18:2_18:2	5,1E5 (1,3E5; 1,4E6)	3,9E5 (0,0; 1,6E6)	3,8E5 (0,0; 5,5E5)	4,1E5 (3,4E5; 1,3E6)	1,5E6 (4,7E5; 4,3E6)
PC 0-16:0/16:0	2,8E5 (0,0; 5,8E5)	4,9E5 (2,4E5; 8,3E5)	4,2E5 (2,1E5; 5,8E5)	3,8E5 (4,8E4; 1,1E6)	1,6E6 (6,0E5; 3,1E6)
PE P-16:0/22:6	1,2E6 (0,0; 1,6E6)	3,8E5 (1,6E5; 1,2E6)	2,1E5 (1,6E5; 5,0E5)	6,0E5 (2,2E5; 1,2E6)	8,2E5 (4,3E5; 2,5E6)
PE P-16:0/16:1	0,0 (0,0; 1,2E6)	1,4E5 (1,1E5; 4,4E5)	1,5E5 (1,0E5; 5,9E5)	2,4E5 (2,9E4; 3,6E5)	1,8E5 (6,8E4; 4,9E5)
SM d16:0/18:1	3,9E6 (0,0; 8,8E6)	3,2E6 (1,1E6; 6,1E6)	3,1E6 (1,1E6; 5,4E6)	3,6E6 (1,2E6; 6,6E6)	7,5E6 (4,9E6; 1,6E7)
SM d16:0/18:2	6,8E4 (0,0; 1,5E5)	1,1E5 (7,6E4; 2,0E5)	8,4E4 (2,7E4; 1,6E5)	9,6E4 (0,0; 2,7E5)	5,3E5 (2,2E5; 1,0E6)
SM d20:0/14:0	3,6E5 (0,0; 2,0E6)	3,1E5 (1,5E5; 7,5E5)	2,0E5 (0,0; 5,0E5)	1,6E5 (0,0; 7,2E5)	6,7E5 (3,2E5; 3,2E6)
SM d22:0/18:1	9,1E5 (2,0E5; 1,0E6)	6,2E5 (7,2E4; 1,3E6)	6,1E5 (7,1E4; 1,1E6)	8,8E5 (2,5E5; 1,6E6)	1,7E6 (5,7E5; 2,4E6)
SM d22:0/20:3	2,5E5 (7,2E4; 4,1E5)	2,5E5 (3,0E4; 3,6E5)	2,0E5 (4,5E4; 2,9E5)	2,6E5 (6,0E4; 7,8E5)	1,0E6 (4,3E5; 2,3E6)
SM d22:1/20:0	4,8E5 (0,0; 9,5E5)	4,4E5 (1,3E5; 9,6E5)	6,0E5 (1,3E4; 7,9E5)	6,8E5 (2,8E5; 8,3E5)	8,0E5 (4,1E5; 1,5E6)
SM d24:0/18:0	4,0E5 (0,0; 1,3E6)	5,3E5 (1,5E5; 9,2E5)	4,0E5 (1,5E5; 7,3E5)	3,7E5 (1,5E5; 9,3E5)	9,7E5 (4,4E5; 2,0E6)
SM d24:0/18:1	2,2E6 (3,2E4; 3,1E6)	1,8E6 (3,2E5; 3,1E6)	1,3E6 (3,5E5; 2,3E6)	1,5E6 (6,3E5; 3,6E6)	3,9E6 (2,0E6; 5,9E6)
SM d24:1/18:1	1,4E6 (3,4E5; 2,0E6)	8,7E5 (9,4E4; 1,8E6)	8,3E5 (2,5E5; 1,6E6)	1,3E6 (5,2E5; 3,9E6)	3,9E6 (1,4E6; 6,0E6)
SM d26:0/18:1	1,8E4 (0,0; 6,9E5)	7,6E5 (4,2E5; 4,9E6)	1,1E5 (4,9E4; 3,7E5)	1,6E5 (7,4E4; 3,7E5)	1,1E5 (3,2E4; 3,4E5)

При изучении холестерина эфиров в режиме положительных ионов выявлены падение их уровней относительно воспаления при LSIL и HSIL ($p = 0,008$ и $p = 0,02$ для CE 18:1 и CE 24:1 соответственно при LSIL и $p = 0,02$ для CE 24:1 при HSIL) и повышение — при РШМ ($p < 0,001$ для CE 18:1). Обнаружено также, что в сравнении с показателями при воспалении при LSIL понижаются уровни фосфатидилхолинов и сфингомиелинов ($p = 0,001$ для PC 16:0_22:6 и $p = 0,04$ для PC 16:1_18:2, $p = 0,004$ для SM d18:0/16:0 и $p = 0,01$ для SM d18:1/22:0), а при РШМ растут уровни фосфатидилхолинов ($p < 0,001$ и $p = 0,02$ для PC 14:0_16:0 и PC 16:0_16:0 соответственно) и триглицеролов ($p < 0,001$ и $p = 0,02$ для TG 16:0_16:0_18:0 и TG 14:0_16:0_16:1 соответственно) (см. табл. 3).

В режиме отрицательных ионов четко определяется рост уровней фосфатидилхолинов ($p < 0,001$) и сфингомиелинов ($p < 0,001$ для SM d22:0/20:3 и SM d24:1/18:1, $p = 0,02$ для SM d20:0/14:0) при РШМ относительно таковых при воспалении (см. табл. 4).

Рост уровней фосфатидилхолинов и сфингомиелинов относительно LSIL характерен как для HSIL ($p = 0,002$ для

PC 16:0_22:6 и PC 14:0_16:0, $p = 0,02$ для SM d18:1/20:0), так и для РШМ ($p < 0,001$ для PC 16:0_18:1, LPC 22:3 и PC 16:0_20:5, $p = 0,02$ для SM d20:0/22:0). К липидным маркерам, характеризующим различия между HSIL и РШМ, относятся липидные эфиры ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ для LPC 0-16:0 и PE P-16:0/20:4 соответственно) и сфингомиелины ($p = 0,009$ для SM d16:0/18:1 и SM d22:0/20:3, $p = 0,02$ для SM d18:0/16:0), чьи уровни растут при раке (см. табл. 3, 4).

На основе построенных дискриминационных моделей, чьи характеристики приведены в таблице 5, были построены классификационные модели в режимах положительных (модель 1) и отрицательных (модель 2) ионов и модель 3, для которой использовались дискриминационные модели в обоих режимах (табл. 6). Точность первой и второй моделей составила 70% и 71% соответственно, точность третьей модели — 79%. Метод продемонстрировал высокую прогностическую ценность для дифференциальной диагностики хронического цервицита и РШМ относительно NILM.

Характеристики дискриминационных моделей на основе логистической регрессии, полученные в ходе кросс-валидации

Features of discriminatory models based on the logistic regression obtained from cross validation

Режимы ионов / Ion modes	Модель / Model	AUC	Порог / Threshold	Чувствительность / Sensitivity	Специфичность / Specificity
Режим положительных ионов / Positive ion mode	NILM/цервицит / NILM/cervicitis	0,89 [0,79–1,00]	0,97	1	0,67
	NILM/LSIL	0,93 [0,85–1,00]	0,96	1	0,57
	NILM/HSIL	0,68 [0,46–0,89]	0,81	1	0,44
	NILM/РШМ / NILM/cervical cancer	0,94 [0,87–1,00]	0,99	1	0,80
	цервицит/LSIL / cervicitis/ LSIL	0,81 [0,70–0,93]	0,13	0,74	0,95
	цервицит/HSIL / cervicitis/ HSIL	0,63 [0,46–0,81]	0,46	0,61	0,73
	цервицит/РШМ / cervicitis/ cervical cancer	0,90 [0,76–1,00]	0,99	1	0,85
	LSIL/HSIL	0,68 [0,52–0,84]	0,37	0,67	0,75
	LSIL/РШМ / LSIL/cervical cancer	0,89 [0,71–0,98]	0,01	0,91	0,88
Режим отрицательных ионов / Negative ion mode	HSIL/РШМ / HSIL/cervical cancer	0,95 [0,85–1,00]	0,99	1	0,86
	NILM/цервицит / NILM/cervicitis	0,81 [0,56–1,00]	0,49	0,93	0,86
	NILM/LSIL	0,78 [0,56–1,00]	0,50	0,91	0,71
	NILM/HSIL	0,81 [0,66–1,00]	0,48	0,89	0,75
	NILM/РШМ / NILM/cervical cancer	0,75 [0,40–1,00]	0,99	0,87	0,63
	цервицит/LSIL / cervicitis/ LSIL	0,65 [0,51–0,79]	0,51	0,67	0,63
	цервицит/HSIL / cervicitis/ HSIL	0,82 [0,67–0,95]	0,15	0,64	0,87
	цервицит/РШМ / cervicitis/ cervical cancer	0,94 [0,86–1,00]	0,01	0,92	0,96
	LSIL/HSIL	0,64 [0,48–0,81]	0,39	0,56	0,73
LSIL/РШМ / LSIL/cervical cancer	0,89 [0,73–0,99]	0,99	0,95	0,89	
HSIL/РШМ / HSIL/cervical cancer	0,77 [0,63–0,92]	0,27	0,76	0,76	

Таблица 6 / Table 6

Характеристики итоговых классификационных моделей, полученные в ходе кросс-валидации

Features of the final classification models obtained from cross validation

Режимы ионов / Ion modes	Реальный/поставленный диагноз / Actual/established diagnosis	NILM	Цервицит / Cervicitis	LSIL	HSIL	РШМ / Cervical cancer
Режим положительных ионов / Positive ion mode	NILM	7 (0,37)	0	0	1	0
	цервицит / cervicitis	2	21 (0,72)	4	2	0
	LSIL	4	2	24 (0,80)	2	0
	HSIL	6	6	2	4 (0,40)	1
	РШМ / cervical cancer	0	0	0	1	22 (0,96)
Режим отрицательных ионов / Negative ion mode	NILM	7 (0,88)	1	0	0	0
	цервицит / cervicitis	0	21 (0,72)	3	5	0
	LSIL	0	7	17 (0,65)	7	1
	HSIL	0	0	6	13 (0,50)	0
	РШМ / cervical cancer	1	0	0	1	22 (0,96)
Оба режима / Both modes	NILM	8 (0,89)	0	0	0	0
	цервицит / cervicitis	0	23 (0,82)	2	4	0
	LSIL	0	5	23 (0,74)	4	0
	HSIL	1	0	6	12 (0,57)	0
	РШМ / cervical cancer	0	0	0	1	22 (1,00)

Примечание. В скобках указано значение прогностической ценности.

Note. Prognostic value is given in parentheses.

ОБСУЖДЕНИЕ

Холестериновые эфиры и холестерол накапливаются в макрофагах [13], которые отвечают за поглощение умерших клеток. Ранее на примере рака почки было показано, что в раковых клетках нарушается холестеринный метаболизм [14]. Нейтральная сфингомиелиназа, обеспечивающая разложение сфингомиелинов на керамиды и фосфат холина, является опухолевым супрессором и участвует в активации сигналов, связанных с воспалительными процессами [15, 16]. Фосфатидилхолина связаны с процессом канцерогенеза [17, 18]. А.М. Porcari и соавт. продемонстрировали разницу в уровнях керамидов и метаболитов сфингозина в нормальных тканях ШМ и тканях с поражением HSIL+, а также потенциальную пригодность этих соединений для различения нормы и HSIL+ по анализу липидома тканей [19]. М.Е. Некрасовой и соавт. фосфатидилхолина и сфингомиелины предложены для дифференциальной диагностики неопластических поражений при масс-спектрометрическом анализе биопсийного материала ШМ [20].

Итоговая модель из представленного нами исследования имеет более высокую специфичность относительно РШМ, чем модели, построенные на основе иммуноцитохимического анализа с применением белков p16/Ki-67, микроРНК и ДНК ВПЧ [21]. Следует отметить также, что вышеупомянутые мето-

ды основаны на использовании соединений, связанных с ВПЧ и неопластическими преобразованиями, и это затрудняет дифференцирование поражений с малой и отсутствующей вирусной нагрузкой (LSIL/цервицит/NILM). Высокий диагностический потенциал по различению NILM и SIL имеют также модели на основе липидов-маркеров сыворотки крови [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный анализ липидного профиля методом масс-спектрометрии позволяет провести дифференциальную диагностику плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (HSIL) и рака шейки матки (РШМ) относительно поражений низкой степени (LSIL, цервицит) и нормы (NILM). Диагностическая панель липидома эпителия шейки матки у пациенток с HSIL и РШМ характеризуется преобладанием липидов групп фосфатидилхолинов и сфингомиелинов, а также холестеринных эфиров. Примененный в работе неинвазивный метод продемонстрировал высокую прогностическую ценность для дифференциальной диагностики воспаления и РШМ относительно NILM, а также среднюю прогностическую ценность в отношении LSIL. Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой информативности метода масс-спектрометрии для ранней диагностики предраковых заболеваний и РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bruni L., Albero G., Serrano B. et al.; ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. 315 p. URL: <https://hpcventre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (дата обращения — 20.03.2021).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред.; МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.; 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow; 2018. 250 p. (in Russian)].
3. Lee M.H., Finlayson S.J., Gukova K. et al. Outcomes of Conservative Management of High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Young Women. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2018; 22(3): 212–8. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000399
4. Alanbay I., Öztürk M., Firatlıgil F.B. et al. Cytohistological discrepancies of cervico-vaginal smears and HPV status. *Ginekologia Polska.* 2017; 88(5): 235–8. DOI: 10.5603/GP.a2017.0044
5. Gupta R., Hariprasad R., Dhanasekaran K. et al. Reappraisal of cytology-histology correlation in cervical cytology based on the recent American Society of Cytopathology Guidelines (2017) at a cancer research centre. *Cytopathology.* 2019; 31(1): 53–8. DOI: 10.1111/cyt.12774
6. Crothers B.A., Ghofrani M., Zhao C. et al. Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion or High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion? Concordance Between the Interpretation of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion and High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in Papanicolaou Tests: Results From the College of American Pathologists PAP Education Program. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(1): 81–5. *Epub.* 2018 Aug. 22. DOI: 10.5858/arpa.2018-0003-CP
7. Ouh Y.-T., Park J.J., Kang M. et al. Discrepancy between Cytology and Histology in Cervical Cancer Screening: a Multicenter Retrospective Study (KGOG 1040). *J. Korean Med. Sci.* 2021; 36(24): e164. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e164
8. Некрасова М.Е., Стародубцева Н.Л., Чаговец В.В. и др. Липидомика: новые перспективы поиска маркеров неоплазий. *Акушерство и гинекология.* 2017; 3: 34–40. [Nekrasova M.E., Starodubtseva N.L., Chagovets V.V. et al. Lipidomics: New perspectives on search for markers of neoplasia. *Obstetrics and Gynecology.* 2017; 3: 34–40. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.11.40-45
9. Cheng F., Wen Z., Feng X. et al. A serum lipidomic strategy revealed potential lipid biomarkers for early-stage cervical cancer. *Life Sciences.* 2020; 260(123): 118489.
10. Khan I., Nam M., Kwon M. et al. LC/MS-Based Polar Metabolite Profiling Identified Unique Biomarker Signatures for Cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia Using Global and Targeted Metabolomics. *Cancers (Basel).* 2019; 11(4): 511. DOI: 10.3390/cancers11040511

11. Тоноян Н.М., Токарева А.О., Чаговец В.В. и др. Возможности диагностики миомы матки и ее рецидива по липидному анализу плазмы крови. *Акушерство и гинекология.* 2019; 11: 136–51. [Tonoyan N.M., Tokareva A.O., Chagovets V.V. et al. Possibilities for predicting uterine myoma by plasma lipidomic analysis. *Obstetrics and Gynecology.* 2019; 11: 136–51. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.11.136-151
12. Koelmel J.P., Kroeger N.M., Ulmer C.Z. et al. LipidMatch: an automated workflow for rule-based lipid identification using untargeted high-resolution tandem mass spectrometry data. *BMC Bioinformatics.* 2017; 18(1): 1–11. DOI: 10.1186/s12859-017-1744-3
13. Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2016; 20(1): 17–28. DOI: 10.1111/jcmm.12689
14. Gebhard R.L., Clayman R.V., Prigge W.F. et al. Abnormal cholesterol metabolism in renal clear cell carcinoma. *J. Lipid Res.* 1987; 28(10): 1177–84. DOI: 10.1016/s0022-2725(20)38606-5
15. Shamseddine A.A., Airola M.V., Hannun Y.A. Roles and regulation of neutral sphingomyelinase-2 in cellular and pathological processes. *Adv. Biol. Regul.* 2015; 57: 24–41. *Epub.* 2014 Oct. 27. DOI: 10.1016/j.jbior.2014.10.002
16. Hannun Y.A., Obeid L.M. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018; 19(3): 175–91. *Epub.* 2017 Nov. 22. DOI: 10.1038/nrm.2017.107
17. Zeisel S.H., Canty D.J. Choline phospholipids: molecular mechanisms for human diseases: A meeting report. *J. Nut. Biochem.* 1993; 4(5): 258–63.
18. Podo F. Tumour phospholipid metabolism. *NMR Biomed.* 1999; 12(7): 413–39. DOI: 10.1002/(sici)1099-1492(199911)12:7<413::aid-nbm587>3.0.co;2-u
19. Porcari A.M., Negrão F., Tripodi G.L. et al. Molecular Signatures of High-Grade Cervical Lesions. *Front. Oncol.* 2018; 8: 99. DOI: 10.3389/fonc.2018.00099
20. Некрасова М.Е., Чаговец В.В., Стародубцева Н.Л. и др. Липидные маркеры неопластической трансформации эпителия шейки матки при заболеваниях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология.* 2018; 4: 64–70. [Nekrasova M.E., Chagovets V.V., Starodubtseva N.L. et al. Lipid markers of cervical epithelium neoplastic transformation in HPV-associated diseases. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 4: 64–70. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.4.64-70
21. Frega A., Pavone M., Sesti F. et al. Sensitivity and specificity values of high-risk HPV DNA, p16/ki-67 and HPV mRNA in young women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) or low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23(24): 10672–7. DOI: 10.26355/eurrev_201912_19765

Поступила / Received: 11.05.2021

Принята к публикации / Accepted: 17.07.2021



Диагностическая значимость лимфаденэктомии и биопсии сторожевого лимфоузла у пациенток с I и II стадией рака тела матки

И.Б. Антонова, О.И. Алешикова, А.Н. Ригер, Г.А. Мамурова

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить преимущества и недостатки лимфаденэктомии (ЛАЭ) и биопсии сторожевого лимфоузла (СЛУ) и рассмотреть возможность применения биопсии СЛУ у всех пациенток с ранней стадией эндометриального РТМ.

Основные положения. Многие годы ЛАЭ считалась стандартной процедурой, позволяющей определить распространенность опухолевого процесса и дальнейшую тактику лечения у пациенток с раком тела матки (РТМ). Однако отсутствие влияния на общую и безрецидивную выживаемость, а также послеоперационные негативные последствия делают эту процедуру крайне травматичной. После внедрения алгоритма биопсии СЛУ удалось увеличить выявляемость метастазов и избежать ЛАЭ у пациенток с негативными СЛУ. При написании обзора был проведен анализ литературных данных, представленных в базах Pubmed, UpToDate, Embase и Cochrane Library за 1998–2020 гг. Тазовую ЛАЭ отдельно или вместе с диссекцией парааортальных лимфоузлов до сих пор широко применяют у пациенток промежуточного и высокого риска лимфогенного метастазирования. Тем не менее все больше специалистов склоняются к тому, что биопсия СЛУ — более чувствительный диагностический метод с минимальным ложноотрицательным результатом, который дает возможность выделить неоспоримых кандидатов для ЛАЭ. Высокая чувствительность метода и отсутствие негативных последствий позволили применять его в отношении всех пациенток, независимо от группы риска.

Заключение. Биопсия СЛУ является оптимальным методом диагностики для определения стадии опухолевого процесса и тактики лечения. Однако необходим дальнейший анализ всех имеющихся преимуществ и недостатков ЛАЭ и биопсии СЛУ с учетом диагностической значимости каждого из методов.

Ключевые слова: рак тела матки, биопсия сторожевого лимфоузла, лимфаденэктомия, иммуногистохимия.

Вклад авторов: Антонова И.Б. — проверка критически важного содержания, помощь в написании рукописи, утверждение рукописи для публикации; Алешикова О.И. — проверка критически важного содержания, помощь в написании рукописи; Ригер А.Н. — обзор литературы, перевод англоязычных источников литературы, написание текста рукописи; Мамурова Г.А. — обзор литературы, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ригер А.Н., Мамурова Г.А. Диагностическая значимость лимфаденэктомии и биопсии сторожевого лимфоузла у пациенток с I и II стадией рака тела матки. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 59–63. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-59-63

Diagnostic Significance of Lymphadenectomy and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Stage I and II Endometrial Cancer

I.B. Antonova, O.I. Aleshikova, A.N. Riger, G.A. Mamurova

Russian Scientific Centre of Radiology and Nuclear Medicine at the Ministry of Public Health of the Russian Federation; 86 Profsoyuznaya Str., Moscow, Russian Federation 117485

ABSTRACT

Objective of the Review: To present the advantages and disadvantages of LAE and SLN biopsy and to discuss the possibility of using SLN biopsy in all patients with early endometrial cancer.

Key Points. For years, lymphadenectomy (LAE) has been a standard procedure which allowed determining the extent of neoplastic process and therapy in patients with endometrial cancer (EC). However, this procedure is very traumatic; besides, it does not impact the overall and disease-free survival and is associated with negative postoperative consequences. Introduction of the sentinel lymph node (SLN) biopsy made it possible to improve the rate of metastases detectability and to avoid LAE in patients with negative SLNs. For this review, we have analysed publications in Pubmed, UpToDate, Embase, and Cochrane Library for the period from 1998 to 2020. Pelvic LAE (both individual and in combination with para-aortic lymph nodes dissection) is still widely used in patients with an intermediate or high risk of lymphatic cancer spread. However, more and more specialists tend to believe that SLN is a more sensitive diagnostic method with a minimal rate of false

Антонова Ирина Борисовна (**автор для переписки**) — д. м. н., заведующая лабораторией профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. 117485, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. eLIBRARY.RU SPIN: 6247-3917. <https://orcid.org/0000-0003-2668-2110>. E-mail: Iran24@yandex.ru

Алешикова Ольга Ивановна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики, ранней диагностики и комбинированного лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. 117485, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. eLIBRARY.RU SPIN: 1285-4359. <https://orcid.org/0000-0002-2957-3940>. E-mail: olga.aleshikova@gmail.com

Ригер Александра Николаевна — врач-ординатор ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. 117485, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. <https://orcid.org/0000-0002-2076-2016>. E-mail: aleksrigger96@mail.ru

Мамурова Гулчехра Акбаровна — врач-ординатор ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. 117485, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. <https://orcid.org/0000-0003-1692-4139>. E-mail: gulya.mamurova@bk.ru



negative results, allowing to single out best candidates for LAE. The high sensitivity of the method and absence of any negative consequences make it suitable for all patients, irrespective of the risk group.

Conclusion. SLN biopsy is an optimal diagnostic method to identify the neoplastic process stage and a management strategy. However, all advantages and disadvantages of LAE and SLN biopsy should be analysed thoroughly taking into account the diagnostic significance of each method.

Keywords: endometrial cancer, sentinel lymph node biopsy, lymphadenectomy, immune histochemical test.

Contributions: Antonova, I.B. — review of critically important material, text of the article, approval of the manuscript for publication; Aleshikova, O.I. — review of critically important material, text of the article; Riger, A.N. — literature review, translation of references in English into Russian, text of the article; Mamurova, G.A. — literature review, text of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Antonova I.B., Aleshikova O.I., Riger A.N., Mamurova G.A. Diagnostic Significance of Lymphadenectomy and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Stage I and II Endometrial Cancer. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 59–63. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-59-63

ВВЕДЕНИЕ

Рак тела матки (РТМ) является одной из самых распространенных опухолей женской репродуктивной системы [1]. В последние годы отмечен рост заболеваемости среди женщин старшего возраста и женщин, страдающих от лишнего веса [2]. Прогноз заболевания в значительной степени определяется статусом регионарных лимфоузлов [3]. В тактике лечения РТМ выделяют хирургический этап как первый и основной, включающий гистеросальпингоооариэктомию с лимфаденэктомией (ЛАЭ) или без нее [4]. Дальнейшая адъювантная терапия зависит от стадии и распространенности опухолевого процесса. ЛАЭ как метод стадирования опухолевого процесса долгое время применяли в отношении всех больных РТМ [5]. Результаты гистологического исследования определяют послеоперационное лечение. Однако удаление тазовых и парааортальных лимфоузлов сопровождается рядом осложнений и снижением качества жизни [6]. Наглядным примером можно считать пациентку из группы низкого риска (IA, G1-2, в соответствии с критериями, предложенными в «Практических рекомендациях по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки»), у которых вероятность метастазирования в тазовые лимфатические узлы менее 5%, по данным Национального института онкологии США (The National Cancer Institute). Учитывая отсутствие влияния на выживаемость и малые шансы на обнаружение метастазов, тазовая ЛАЭ в данной группе пациенток приносит больше вреда, чем пользы [7]. Такие осложнения, как лимфедема, лимфатические кисты, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, кишечная непроходимость, более высокая кровопотеря, не редкость при тотальном удалении лимфоузлов [8].

После ряда исследований было предложено выполнять биопсию СЛУ перед принятием решения о ЛАЭ [9]. Эта диагностическая процедура менее травматична и может выступать как альтернативный метод стадирования опухолевого процесса у всех групп пациенток. Техника операции заключается во введении красителя или радиофармпрепарата вблизи очага опухолевого роста с последующей детекцией СЛУ, который является первым коллектором на пути лимфооттока. Гистологическое исследование полученного материала, включающее расширенное тестирование (ультрастадирование) с серийным разрезом лимфатического узла и иммуногистохимией для цитокератинов, позволяет судить о распространенности опухолевого процесса, выделять микрометастазы и обсуждать тактику лечения. Данный диагностический метод может быть применен в отношении всех пациенток с I и II стадией РТМ как с высоким, так и с низким риском лимфогенного метастазирования.

Цель обзора: представить все преимущества и недостатки ЛАЭ и биопсии СЛУ, рассмотреть возможность применения биопсии СЛУ у всех пациенток с ранней стадией эндометриального РТМ.

ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ: ЗА И ПРОТИВ

ЛАЭ подразумевает удаление регионарных лимфоузлов, в которых чаще всего возникают метастазы при прогрессировании опухолевого процесса. При наличии показаний рекомендованы тазовая и поясничная ЛАЭ с последующим гистологическим исследованием. Многие крупные медицинские центры применяют тазовую ЛАЭ при I и II стадиях заболевания как более безопасную альтернативу дистанционной лучевой терапии с целью профилактики прогрессирования в регионарные лимфоузлы. Данный подход считают оправданным, так как статус лимфатических узлов считается важным прогностическим фактором при РТМ [10].

Согласно исследованию CONSORT [11], процент выявленных метастазов при полной тазовой ЛАЭ с удалением поясничных лимфоузлов составил 13,3%. В группе пациенток, которым проводили иссечение единичных увеличенных (> 1 см) лимфоузлов, найденных во время операции визуально или пальпаторно, процент выявленных метастазов был равен 3,2%. Разница между числом найденных положительных лимфоузлов у пациенток, проходивших ЛАЭ, и у пациенток без ЛАЭ составила 10,1% (95%-ный ДИ: 5,3–14,9). Процент общей и пятилетней выживаемости в этих группах был сопоставим (81,0% и 85,9% после ЛАЭ; 81,7% и 90,0% без ЛАЭ соответственно). По результатам клинического исследования MRC ASTEC [12], показатели общей выживаемости в подобных группах практически не различались.

К недостаткам данного метода относятся ранние и поздние послеоперационные осложнения, которые встречаются чаще в группе пациенток, прошедших ЛАЭ [13]. Учитывая снижение качества жизни и отсутствие положительного влияния на выживаемость [11], тазовая ЛАЭ не может оставаться стандартной процедурой, особенно на ранних стадиях эндометриального РТМ. В этом случае предпочтительна биопсия СЛУ. После недавнего проспективного исследования SENTOR [14] в некоторых странах отказались от рутинной тазовой ЛАЭ в пользу биопсии СЛУ [6].

Поясничная ЛАЭ до сих пор не утратила значимости при РТМ с высоким риском лимфогенного метастазирования ввиду положительного влияния на общую выживаемость [4]. По данным ретроспективного анализа SEPAL [16], общая трехлетняя выживаемость в группе, где проводили ЛАЭ парааортальных и тазовых лимфоузлов, составила 86,2%, а в группе, где проводили ЛАЭ только тазовых лимфоузлов, выживаемость была 78,1%. Безрецидивная трехлетняя выживаемость составила 84,4% и 70,9% соответственно. Несмотря на доказанный терапевтический эффект, поясничная ЛАЭ не может быть рекомендована абсолютно всем пациенткам из группы высокого риска.

Отдельного внимания заслуживают такие гистологические типы опухоли, как серозный и светлоклеточный РТМ. Принимая во внимание их агрессивное течение, высокую

вероятность как регионарных, так и отдаленных метастазов и частые рецидивы, для этой группы пациенток тазовая и поясничная ЛАЭ до сих пор считаются оптимальными методами лечения [17].

МЕТОДЫ ДЕТЕКЦИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФОУЗЛА. ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

В настоящее время биопсия СЛУ признана оптимальным методом для определения статуса регионарных лимфатических узлов при РТМ [18]. Простота и доступность методики доказывают необходимость ее внедрения и повсеместного использования. Другим важным преимуществом можно считать возможность визуализации путей распространения метастазов [19]. Отток лимфы от шейки, тела и дна матки осуществляется к подвздошным, запираемым и крестцовым лимфоузлам. Лимфатические сосуды от дна матки дополнительно отводят лимфу к парааортальным лимфатическим узлам, которые обычно являются лимфоузлами второго порядка. Был проведен ряд исследований, в которых учитывали анатомию и особенности лимфооттока. Их целью было определить оптимальное место и технику введения индикатора СЛУ [19]. Королевская коллегия акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) выделяет 3 основные методики.

1. Субсерозная инъекция в миометрий тела матки. Этот метод помогает более точно определить тазовые и поясничные лимфоузлы, хотя показатель детекции варьирует от 0% до 92%.
2. Гистероскопическая инъекция в перитуморальное пространство. Метод считается наиболее сложным и влечет за собой риск распространения опухолевых клеток из очага при показателе детекции 50–82%.
3. Инъекции красителя в подслизистую шейки и строму в четырех участках шейки матки [20]. Эту процедуру выполняют под прямым визуальным или лапароскопическим контролем со стороны брюшной полости, непосредственно наблюдая прокрашивание лимфатического узла первого порядка. Данная методика была признана наиболее эффективной и доступной для визуализации объекта биопсии при частоте обнаружения СЛУ 80–100% [21]. Единственным серьезным минусом можно считать риск упустить изолированные парааортальные метастазы.

Чтобы правильно оценивать распространенность опухолевого процесса, N.R. Abu-Rustum и соавт. [22] совместили инъекции в шейку и в дно матки, что не привело к увеличению частоты детекции СЛУ. Другим важным моментом является выбор индикатора для обнаружения СЛУ. Самым доступным методом считается интраоперационная визуализация тока лимфы по лимфатическим сосудам к регионарным лимфоузлам, осуществляемая с помощью красителей Isosulfan blue, Patent Blue и Methylene blue, которые вводятся за 20 минут до операции [23]. Недостатками контрастного метода являются риск развития аллергической реакции и отсутствие возможности дооперационно определить СЛУ [24]. При радиоизотопном методе используют радиоактивный лимфотропный коллоид, меченный ^{99m}Tc , который применяют самостоятельно или в сочетании с красителем для более точной детекции СЛУ [25]. Радиоизотопный метод точно определяет локализацию узлов еще в дооперационный период благодаря однофотонной эмиссионной КТ, что является главным его преимуществом [26]. Для флуоресцентного метода применяют препарат индоцианин зеле-

ный (Indocyanine green), который поглощает свет и преобразует его в световой сигнал [27]. Согласно методике после введения красителя для визуализации свечения и оценки накопления контрастного вещества применяют аппараты (Photodynamic Eye; Spy Elite; Floubeam 800), излучающие близкий к инфракрасному диапазону свет [20]. Данная методика считается дорогостоящей, так как требует специального оборудования [28]. Ее также применяют в комплексе с флуоресцентным методом [29]. По точности флуоресцентный метод не уступает радиоизотопному [30]. Успех биопсии СЛУ во многом зависит от соблюдения клинических рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (2014) по лечению рака эндометрия [31]:

- технически правильно выполненная биопсия СЛУ определяет точность метода;
- поверхностная или глубокая инъекция красителя в шейку матки является наиболее предпочтительной;
- оценку брюшной полости на наличие выпота и объемных образований необходимо проводить всем пациенткам с подтвержденным РТМ;
- биопсию СЛУ начинают с оценки области забрюшинного пространства, определения путей оттока лимфы и резекции лимфоузлов, которые, вероятнее всего, являются сторожевыми;
- все увеличенные (> 1 см) лимфоузлы, обнаруживаемые визуально или пальпаторно, должны быть иссечены и отправлены на гистологическое исследование;
- на стороне, где сторожевой лимфоузел не удалось определить, проводят полную тазовую ЛАЭ;
- все СЛУ подвергаются ультрастадированию (последовательные срезы СЛУ) и иммуногистохимическому исследованию.

БИОПСИЯ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФОУЗЛА КАК БОЛЕЕ НАДЕЖНЫЙ МЕТОД

Рассматривая биопсию СЛУ как более предпочтительную диагностическую альтернативу для I и II стадии РТМ во всех группах риска, необходимо выделить ее преимущества перед ЛАЭ. Согласно результатам проспективного мультицентрового исследования SENTI-ENDO [32], включавшего 133 пациентки с I и II стадиями заболевания, которым была проведена биопсия СЛУ с использованием коллоида, меченного ^{99m}Tc и Patent Blue, диагностическая ценность отрицательного результата составила 97% (95%-ный ДИ: 91–99%), чувствительность — 84% (95%-ный ДИ: 62–95%), а средний показатель детекции — 89%. Отсутствие ложноположительных результатов делает этот метод высокоспецифичным. У 3 пациенток был ложноотрицательный результат. Гистологическое исследование с иммуногистохимией выявило метастазы у 9 пациенток, которые могли бы быть пропущены при рутинной ЛАЭ без иммуногистохимии.

В другом проспективном многоцентровом исследовании, SENTOR [14], включившем 156 пациенток с I стадией РТМ промежуточного и высокого риска, диагностическая ценность отрицательного результата составила 99% (95%-ный ДИ: 96–100%), чувствительность — 96% (95%-ный ДИ: 81–100%), средний показатель детекции — 97,4% (95%-ный ДИ: 93,6–99,3%), ложноотрицательный результат — 4% (95%-ный ДИ: 0–19%).

Данные, полученные из метаанализа 26 исследований с 1101 биопсией СЛУ, свидетельствуют, что средний показатель детекции соответствует 78% (95%-ный ДИ: 73–84%), чувствительности — 93% (95%-ный ДИ: 87–100%) [33]. Было установлено, что введение красителя посредством гистеро-

скопии значительно снижает шансы обнаружить истинный СЛУ по сравнению с парацервикальной инъекцией. Значимых результатов в снижении процента ложноотрицательных результатов удалось достичь благодаря биопсии и оценке СЛУ в соответствии с установленным алгоритмом [19].

По результатам проспективного исследования P.T. Soliman и соавт., в которое было включено 123 пациентки из группы высокого риска метастазирования, следование алгоритму позволило снизить ложноотрицательный результат до 4,3% [34]. В исследовании А.В. Кочаткова и Н.С. Харлова биопсия СЛУ была признана оптимальным методом стадирования с минимальным риском осложнений [35]. Ни у одной из 10 пациенток с раком эндометрия (стадия I–II, G1–2) не было обнаружено метастазов в регионарных лимфатических узлах, что подтвердило целесообразность уменьшения объема ЛАЭ на ранних стадиях.

Таким образом, учитывая высокий показатель детекции, чувствительности метода, специфичность, отсутствие ложнопозитивного результата и низкий ложноотрицательный результат, биопсия СЛУ является более надежным диагностическим методом по сравнению с рутинной ЛАЭ.

МИКРОМЕТАСТАЗЫ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР ПРОГНОЗА

Другим важным преимуществом биопсии СЛУ является возможность выявления микрометастазов ($> 0,2\text{ мм}$ и $\leq 2,0\text{ мм}$) в регионарных лимфоузлах [36]. Материал, полученный при ЛАЭ, отправляют на гистологическое исследование с применением стандартной окраски гематоксилином и эозином, что дает возможность обнаружить только макрометастазы ($> 2,0\text{ мм}$) [37]. Послойные срезы СЛУ с дополнительным иммуногистохимическим исследованием увеличили выявляемость положительных лимфоузлов, которые могли бы быть пропущены при ЛАЭ с последующим стандартным гистоло-

гическим исследованием и при визуализации на дооперационном этапе [38]. Исследовательская группа С.Н. Kim и соавт. [37] изучила данные о 508 женщинах с РТМ I стадии из всех групп риска. Из 64 (12,6%) пациенток с положительными лимфоузлами у 23 (4,5%) были выявлены метастазы при иммуногистохимическом исследовании. В группе низкого риска процент выявленных регионарных метастазов был почти вдвое выше (4,6% (12) — окраска гематоксилином и эозином; 3,8% (10) — иммуногистохимия). Однако микрометастазы у пациенток из группы низкого риска имеют малый прогностический вес и не влияют на тактику лечения [39], чего нельзя сказать о пациентках из группы высокого риска [37].

Согласно данным исследования С.М. St. Clair и соавт. [40], все пациентки с подтвержденными метастазами получили адъювантное лечение, и безрецидивная выживаемость при макрометастазах составила 71% ($\pm 7,2$), а при микрометастазах — 86% ($\pm 9,7$). Истинный статус лимфоузлов позволяет не пропустить кандидатов для химиолучевого лечения, а также в тех случаях, когда агрессивная постоперационная терапия принесет больше вреда, чем пользы [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент установлено, что тазовая ЛАЭ не влияет на выживаемость и может быть заменена биопсией СЛУ, которая позволяет более точно определить стадию опухолевого процесса и не влечет выраженных осложнений. Вопрос, нужна ли ЛАЭ пациенткам с положительными СЛУ, до сих пор остается открытым. Учитывая тот факт, что ЛАЭ парааортальных лимфоузлов влияет на выживаемость, необходимы дополнительные исследования. Возможно, отдельной категории пациенток с положительными СЛУ будет показана изолированная поясничная ЛАЭ для увеличения общей выживаемости и исключения ложноотрицательных случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
2. Concin N., Matias-Guiu X., Vergote I. et al. *ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma*. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2021; 31(1): 12–39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
3. Koh W.-J., Abu-Rustum N.R., Bean S. et al. *Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018; 16(2): 170–99. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0006
4. Keiko S., Wataru Y., Hiroko M. et al. *Impact of lymphadenectomy on endometrial cancer (2019)*. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2021; 64(1): 80–89. DOI: 10.5468/ogs.20186
5. Shigeta S., Nagase S., Mikami M. et al. *Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan: a project of the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guideline evaluation committee*. *J. Gynecol. Oncol.* 2017; 28(6): e76. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e76
6. Shimada C., Todo Y., Yamazaki H. et al. *A feasibility study of sentinel lymph node mapping by cervical injection of a tracer in Japanese women with early stage endometrial cancer*. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 57(4): 541–5. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.06.012
7. Mariani A., Webb M.J., Keeney G.L. et al. *Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182(6): 1506–19. DOI: 10.1067/mob.2000.107335
8. Mohan D.S., Samuels M.A., Selim M.A. et al. *Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma*. *Gynecol. Oncol.* 1998; 70(2): 165–71. DOI: 10.1006/gyno.1998.5098

9. Khoury-Collado F., Murray M.P., Hensley M.L. et al. *Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes*. *Gynecol. Oncol.* 2011; 122(2): 251–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.04.030
10. Koskas M., Rouzier R., Amant F. *Staging for endometrial cancer: The controversy around lymphadenectomy — Can this be resolved?* *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015; 29(6): 845–57. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.02.007
11. Panici P.B., Basile S., Maneschi F. et al. *Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial*. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100(23): 1707–16. DOI: 10.1093/jnci/djn397
12. Kitchener H., Swart A.M.C., Qian Q. et al. *Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study*. *Lancet.* 2009; 373(9658): 125–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3
13. Abu-Rustum N.R., Alektiar K., Iasonos A. et al. *The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103(2): 714–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.03.055
14. Cusimano M.C., Vicus D., Pulman K. et al. *Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging*. *JAMA Surg.* 2021; 156(2): 157–64. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.5060
15. Todo Y., Kato H., Kaneuchi M. et al. *Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis*. *Lancet.* 2010; 375(9721): 1165–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62002
16. Thomas M.B., Mariani A., Wright J.D. et al. *Surgical management and adjuvant therapy for patients with uterine clear cell carcinoma:*

- A multi-institutional review. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108(2): 293–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.11.008
17. Holloway R.W., Gupta S., Stavitzski N.M. et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol. Oncol.* 2016; 141(2): 206–10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.02.018
 18. Ruscito I., Gasparri M.L., Braicu E.I. et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes — A Meta-Analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23(11): 3749–56. DOI: 10.1245/s10434-016-5236-x
 19. Holloway R.W., Abu-Rustum N.R., Backes F.J. et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol. Oncol.* 2017; 146(2): 405–15. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.05.027
 20. Sinno A.K., Fader A.N., Roche K.L. et al. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014; 134(2): 281–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.022
 21. Ballester M., Naoura I., Chéreau E. et al. Sentinel node biopsy upstages patients with presumed low- and intermediate-risk endometrial cancer: results of a multicenter study. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20(2): 407–12. DOI: 10.1245/s10434-012-2683-x
 22. Abu-Rustum N.R., Khoury-Collado F., Pandit-Taskar N. et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol. Oncol.* 2009; 113(2): 163–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.01.003
 23. Зикиряходжаев А.Д., Грушина Т.И., Старкова М.В. и др. Методы диагностики сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2020; 19(5): 88–96. [Zikiryakhodzhaev A.D., Grushina T.I., Starkova M.V. et al. Methods for sentinel lymph node detection in patients with breast cancer. *Siberian journal of oncology.* 2020; 19(5): 88–96. (In Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-88-96
 24. Albo D., Wayne J.D., Hunt K.K. et al., Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am. J. Surg.* 2001; 182(4): 393–8. DOI: 10.1016/s0002-9610(01)00734-6
 25. He P.-S., Li F., Li G.-H. et al. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2016; 16: 107. DOI: 10.1186/s12885-016-2137-0
 26. Mücke J., Klapdor R., Schneider M. et al. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: technique, experience and results. *Gynecol. Oncol.* 2014; 134(2): 287–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.05.001
 27. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чернов В.И. и др. Выявление сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17(1): 82–91. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Chernov B.I. et al. Detection of sentinel lymph nodes in organ-preserving treatment for invasive cervical cancer. *Siberian journal of oncology.* 2018; 17(1): 82–91. (In Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-1-82-91
 28. DSouza A.V., Lin H., Henderson E.R. et al. Review of fluorescence guided surgery systems: identification of key performance capabilities beyond indocyanine green imaging. *J. Biomed. Opt.* 2016; 21(8): 80901. DOI: 10.1117/1.JBO.21.8.080901
 29. Мкртчян Г.Б., Ибрагимов З.Н., Бежанова Е.Г. и др. Эффективность флуоресцентного метода с использованием индоцианин зеленого в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком шейки матки. *Доктор.Ру.* 2018. 2(146): 41–5. [Mkrtychyan G.B., Ibragimov Z.N., Bezhanova E.G. et al. Effectiveness of the Indocyanine Green Fluorescence Method for Sentinel Lymph Node Detection in Cervical Cancer Patients. *Doctor.Ru.* 2018; 2(146): 41–5. (in Russian)]
 30. Ahmed M., Purushotham A.D., Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014; 15(8): e351–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70590-4
 31. Vidal F., Leguevaque P., Motton S. et al. Evaluation of the sentinel lymph node algorithm with blue dye labeling for early-stage endometrial cancer in a multicentric setting. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2013; 23(7): 1237–43. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31829b1b98
 32. Ballester M., Dubernard G., Lécuru F. et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011; 12(5): 469–76. DOI: 10.1016/s1470-2045(11)70070-5
 33. Kang S., Yoo H.J., Hwang J.H. et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol. Oncol.* 2011; 123(3): 522–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.08.034
 34. Soliman P.T., Westin S.N., Dioun S. et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2017; 146(2): 234–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.05.016
 35. Кочатков А.В., Харлов Н.С. Биопсия сторожевых лимфатических узлов, маркированных индоцианином зеленым, в хирургическом лечении рака эндометрия: обзор литературы и собственный опыт. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18(2): 52–7. [Kochatkov A.V., Kharlov N.S. Sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green dye in endometrial cancer patients: literature review and clinical experience. *Siberian journal of oncology.* 2019; 18(2): 52–7. (In Russian)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-52-57
 36. Niikura H., Okamura C., Utsunomiya H. et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92(2): 669–74. DOI: 10.1016/j.ygyno.2003.10.039
 37. Kim C.H., Soslow R.A., Park K.J. et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2013; 23(5): 964–70. DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182954da8
 38. Yamagami W., Mikami M., Nagase S. et al. Japan Society of Gynecologic Oncology 2018 guidelines for treatment of uterine body neoplasms. *J. Gynecol. Oncol.* 2020; 31(1): e18. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e18
 39. Plante M., Stanleigh J., Renaud M.-C. et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: Does adjuvant treatment matter? *Gynecol. Oncol.* 2017; 146(2): 240–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.05.024
 40. St. Clair C.M., Eriksson A.G.Z., Ducie J.A. et al. Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23(5): 1653–9. DOI: 10.1245/s10434-015-5040-z

Поступила / Received: 19.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 20.05.2021



Фетальные тахикардии: современное состояние проблемы

Е.Л. Бокерия^{1, 2}

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: представить современное состояние проблемы оказания помощи беременным с нарушением ритма сердца у плода.

Общие положения. Рассмотрены особенности пренатальной диагностики аритмий и аспекты ведения беременности и родов у женщин с указанной патологией у плода. Проведен анализ причин возникновения аритмий и неиммунной водянки у плода, особенностей фетального миокарда. Обоснована необходимость терапии жизнеугрожающих форм тахикардии у плода. Представлен опыт оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Заключение. Тахикардия плода является значимой причиной увеличения частоты антенатальной и ранней младенческой смертности, так как при отсутствии лечения приводит к гибели плода/новорожденного. Применение фетальной терапии с момента выявления тахикардии способно существенно улучшить перинатальные исходы за счет стабилизации состояния плода или полного его внутриутробного излечения, позволяет родоразрешить женщину при доношенной беременности и минимизировать вероятность неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: нарушение ритма сердца и проводимости, аритмия, плод, фетальная аритмология.

Конфликт интересов: автор подтвердил отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки.

Для цитирования: Бокерия Е.Л. Фетальные тахикардии: современное состояние проблемы. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 64–69. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-64-69



Foetal Tachyarrhythmias: A Modern State of the Problem

E.L. Bokeriya^{1, 2}

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Objective of the Review: To present the modern state of the support for pregnant women with foetal tachyarrhythmias.

Key Points. The antenatal diagnosis of arrhythmia, pregnancy and labour in women with this foetal pathology are discussed. The causes of arrhythmias and nonimmune foetal dropsy, characteristics of foetal myocardium, have been analysed. The need in the therapy of life-threatening foetal tachyarrhythmias has been justified. Medical assistance to this category of patients has been presented.

Conclusion. Foetal tachyarrhythmia is a significant cause of increased antenatal and infant mortality rates; if untreated, it leads to the death of the foetus/newborn. When started right after the diagnosis of tachyarrhythmia, foetal therapy can significantly improve perinatal outcomes due to foetus stabilisation or complete antenatal recovery; it makes it possible for a woman to deliver a term baby and to minimise the treat of a poor outcome.

Keywords: impaired heart rhythm and conductivity, arrhythmia, foetus, foetal arrhythmology.

Conflict of interest: The author confirmed that she does not have any financial or other support.

For citation: Bokeriya E.L. Foetal Tachyarrhythmias: A Modern State of the Problem. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 64–69. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-64-69

Развитие медицины предполагает расширение диагностических, терапевтических и хирургических возможностей для лечения большинства имеющихся на сегодняшний день заболеваний. Достижения науки и медицины XX века позволили резко снизить младенческую и неонатальную смертность.

Относительно новым направлением следует считать фетальную медицину, эра которой началась в 1963 году после переливания крови плоду с анемией. Однако более полное развитие эта область получила с появлением и активным внедрением УЗИ в конце 80-х — начале 90-х гг. прошлого столетия.

Бокерия Екатерина Леонидовна — д. м. н, советник директора, ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей № 2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры неонатологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7367-6290. <https://orcid.org/0000-0002-8898-9612>. E-mail: e_bokeriya@oparina4.ru

В настоящее время основными точками приложения фетальной медицины следует считать лекарственную терапию различных состояний и хирургические вмешательства. Крайне важным представляется появление понятия «плод как пациент» и введение в акушерскую практику перинатального консилиума для решения вопросов о сохранении и возможности пролонгирования беременности, тактики ведения родов и особенностей раннего неонатального периода.

Фетальная кардиология представляет собой одно из перспективных направлений фетальной медицины с точки зрения возможности диагностики и различных видов лечения, включая хирургическое. Фетальная аритмология является относительно новой областью медицины, однако за довольно короткое время достигнуты определенные успехи в диагностике и лечении нарушений ритма сердца плода. Фетальная наджелудочковая тахикардия (различные варианты наджелудочковой тахикардии и трепетание предсердий) является прогностически неблагоприятной, так как сопровождается неимунной водянкой плода (НИВП) в 15–68% случаев, внутриутробной и ранней неонатальной смертью плода в 25–32% случаев [1–3].

В отсутствие лечения жизнеугрожающих фетальных тахикардий внутриутробная летальность достигает 50%. Вероятность развития аритмогенной кардиомиопатии составляет не менее 20% и напрямую зависит от сроков диагностики и начала терапии. Кроме того, значимая часть случаев антенатальной гибели плода без выявленной аномалии обусловлена аритмогенной причиной. Никогда в жизненном цикле человек не подвергается такому большому риску необъяснимой и неожиданной смерти, как в период внутриутробного развития. Риск внезапной смерти на сроке от 20 до 40 недель беременности составляет от 6 до 12 смертей/1000 плодов/год [4]. Это сопоставимо с риском смерти во взрослой популяции при диагностированном коронарном заболевании за тот же период времени (от 6 до 12 смертей/1000 пациентов/год), а в некоторых этнических группах этот риск еще выше. Удлинение интервала QT ассоциируется с вероятностью внутриутробной гибели плода и внезапной младенческой смертью в 10% случаев [5]. Важно подчеркнуть, что в некоторых случаях это предотвратимые потери, и решение данной проблемы в условиях снижения рождаемости становится особенно актуальным.

Целью пренатальной диагностики кардиальной патологии является ранняя и адекватная постнатальная терапия или хирургическая коррекция. Нарушение ритма сердца представляет собой несколько иную медицинскую ситуацию. Пренатальная диагностика аритмии предполагает пренатальное лечение с целью пролонгирования беременности и улучшения прогноза, особенно в ситуации жизнеугрожающих нарушений ритма, в конечном счете спасая жизнь и сохраняя здоровье плода и новорожденного без ущерба для беременной.

Основные сложности диагностики заключаются, прежде всего, в отсутствии возможности зарегистрировать ЭКГ плода для определения топика эктопического очага. Сложности терапии выявленных нарушений также обусловлены несколькими факторами. Медикаментозная терапия плода возможна, однако инвазивна и не всегда оправдана. Очень тонкая грань между шансом излечения и вероятностью внутриутробной гибели плода при злокачественных (жизнеугрожающих) формах нарушений ритма сердца зачастую заставляет сделать выбор в пользу досрочного родоразрешения. В то же время высокая степень недоношенности и незрелости

ребенка в сочетании с внутриутробно развившейся недостаточностью кровообращения в случае преждевременных родов определяют высокий риск ранней неонатальной смерти и/или крайне торпидное течение аритмии.

В практике отечественного акушерства и гинекологии преобладает односторонний взгляд на беременность, рассматривается не 2 пациента, а один — беременная женщина. Этим в большинстве случаев определяется подход к решению проблемы в случае заболевания плода: сначала оценивают потенциальный риск для матери и только потом рассматривают возможность лечения плода и пролонгирования беременности. Следует признать, что отсутствие опыта и недостаточная квалификация персонала также служат факторами риска принятия решения в пользу досрочного родоразрешения даже при отсутствии очевидных показаний [6].

Синусовый узел обнаруживают у эмбриона на 28–30 день развития. Анатомически сердце полностью формируется к 8 неделе гестации. Однако большая часть молекулярно-клеточных механизмов созревает в процессе беременности. Согласно данным целого ряда исследователей, кардиомиоциты плода обладают пейсмейкерной активностью (описано существование разветвленной сети проводящей ткани в предсердиях и желудочках). Эта способность изменяется с увеличением срока гестации. На 22 день внутриутробной жизни появляются первые сокращения сердца плода. На 9 неделе гестации ЧСС плода составляет 175 уд/мин, снижаясь к концу беременности до 140–150 уд/мин. Функционально проводящая система сердца формируется у плода к 16 неделе беременности [7–9].

Нормальные ритмические сокращения сердца осуществляются не только за счет спонтанной активности клеток основного водителя ритма — синусового узла. В значительной степени они обусловлены вегетативной и центральной регуляцией. Определенный диапазон колебаний продолжительности сердечных циклов является условием поддержания гомеостаза и показателем функциональных резервов организма, характеризующая способность сердца быстро перестраиваться в соответствии с меняющимися параметрами жизнедеятельности. Полное отсутствие вариабельности ритма у плода происходит в ситуациях, осложненных внутриутробным развитием пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (НЖТ).

Считается, что парасимпатическая нервная система развивается уже к 12–17 неделям гестации, в то время как созревание симпатической иннервации продолжается после рождения. Данным фактом объясняют уменьшение частоты сердечных сокращений к 20 неделе гестации. Учащение ритма сердца плода в норме наблюдают в период бодрствования. Падение сердечной деятельности является прогностически неблагоприятным фактором и часто свидетельствует о патологии пуповины и нарушении фетоплацентарного кровотока. В различных публикациях показано, что сердечный выброс у плода зависит от частоты сердечных сокращений, но может увеличиваться максимально на 15% [1, 4, 9–11]. Небольшие резервные возможности сердечной мышцы в плане увеличения выброса в ответ на повышение давления в камерах сердца частично объясняют развитие недостаточности кровообращения у плода при длительном существовании тахисистолии.

Исследования, проведенные *in vitro* на изолированных сегментах миокарда ягнят, показали, что фетальный миокард менее способен к растяжению, чем зрелый. При анализе фетального миоцита было выявлено, что он имеет меньший диаметр и контрактильную клеточную массу в сравнении со зрелым кардиомиоцитом. У незрелого миокарда плода

меньшая сократительная способность и диастолическая податливость сердца (комплаенс), а также более медленная частота сокращения и расслабления в отличие от миокарда новорожденного человека и взрослого [8, 9, 11]. В свете получающей все большее распространение теории об активном механизме диастолы приобретает особый интерес факт, согласно которому комплаенс или его жесткость являются функцией ЧСС. Таким образом, ритмодиастолическая зависимость выступает как важнейший механизм регуляции сердечного выброса.

Долгое время предполагалось, что сердце плода человека не может увеличивать выброс в соответствии с законом Франка — Старлинга. Дальнейшие исследования продемонстрировали такую способность у плодов старше 20 недель гестации, однако на пределе возможностей механизма Франка — Старлинга [2, 9, 11, 12]. В экспериментальных исследованиях было показано, что функциональные возможности сердца находятся на пределе, фетальная сердечная мышца очень чувствительна к изменениям постнагрузки и практически не имеет барорецепторов. Были отмечены резкое падение сердечного выброса при минимальном увеличении постнагрузки и незначительное увеличение сердечного выброса при резком уменьшении постнагрузки. В связи с этим фетальный миокард описывают как относительно чувствительный к постнагрузке [9–12].

Сердечный выброс может быть увеличен за счет изменения объема или стимуляции β -адренорецепторов при условии, что АД не меняется. Таким образом, изменение преднагрузки определяет сердечный выброс у плода. Большую часть фетальной крови составляет плацентарный кровоток между артериальной и венозной системами циркуляции. С учетом этого факта способность к увеличению преднагрузки путем изменения венозного возврата ограничена. Шунтирование крови через овальное окно уравновешивает давление между желудочками. Вследствие этого эффекта оба желудочка одинаково зависимы от преднагрузки, что уменьшает их способность к селективной регуляции выброса. Большинство проведенных исследований на животных продемонстрировали функциональное и структурное созревание миокарда у плода и у новорожденного. Предполагается, что аналогичные изменения происходят и у людей. Важнейшим модулятором процесса созревания миокарда является концентрация тироксина. Известно, что с 9-й по 12-ю неделю гестации происходит 40-кратное увеличение количества тиреоидного гормона в эмбриональной ткани с последующим равномерным его нарастанием до конца беременности. Эти изменения могут способствовать развитию кардиальных адренорецепторов и переходу на взрослые формы тяжелых цепей миозина, что в конечном счете сильно влияет на повышение функциональных возможностей миокарда плода.

Транзиторные аритмии (единичная желудочковая и предсердная экстрасистолия, синусовая тахикардия) встречаются в 15–32% случаев и не требуют специального лечения. НЖТ и полную атриовентрикулярную блокаду диагностируют у 1 из 5000 плодов [1–3, 10]. Фетальная НЖТ составляет 47–68% всех случаев тахисистолии и ассоциируется с развитием НИВП в 36–64% случаев. Трепетание предсердий встречается в 21–50% всех случаев фетальных тахикардий [2–4]. Отсутствие мировой статистики случаев фетальных аритмий обусловлено в первую очередь трудностями выявления данной патологии сердца. Необходимо подчеркнуть ведущую роль рутинного осмотра беременной женщины и аускультации

сердца плода как скрининг-метода диагностики фетальной аритмии. Более половины всех нарушений ритма у плода диагностируют в третьем триместре беременности, что можно объяснить более частыми посещениями женщиной врача на этом сроке гестации. Обнаружение патологии на этом сроке требует длительной компенсации. Фетальная аритмия, выявленная на ранних сроках беременности, ассоциируется с высоким риском внутриутробной смерти.

Этиологический фактор фетальной аритмии в большинстве случаев выявить не удастся. Однако, зная особенности развития сердца плода, можно понять, чем обусловлено развитие нарушений ритма. Известно, что синусовый узел обнаруживают уже в первом триместре беременности, тогда как атриовентрикулярный (АВ) узел формируется *in situ* из эмбриональных клеток АВ-кольца, которые затем соединяются с предшественниками клеток системы Гис-Пуркинье в процессе образования межпредсердной перегородки [9, 12]. После рождения продолжают изменения АВ-узла, заключающиеся в повышенном фиброзе в этой области с целью создания островков специализированной проводящей ткани. Замедление сроков созревания и/или незаконченный фиброз в области атриовентрикулярного соединения могут приводить к образованию морфологических субстратов для циркуляции волны возбуждения и возникновению жизнеугрожающих нарушений ритма, сочетающихся с фетальными аритмиями. Например, при аномалии Эбштейна высока вероятность НЖТ.

Предполагается также, что в норме у плода существуют дополнительные пути, по которым проводится возбуждение от предсердия к желудочкам, однако после рождения они начинают замещаться соединительной тканью и у здоровых детей перестают функционировать [10]. Не совсем понятным по сей день остается факт сохранения этой эктопической активности. Общеизвестной является высокая вероятность развития аритмии при миокардите, фиброэластозе сердца плода. Высказывается возможность активации эктопического очага при аневризматическом выпячивании первичной межпредсердной перегородки в полость левого предсердия. В то же время истинная причина этих состояний в подавляющем большинстве случаев остается невыясненной.

Основным методом диагностики нормы и патологии сердца у плода по-прежнему остается УЗИ. Различные режимы позволяют в большинстве случаев дифференцировать предсердное и желудочковое сокращение, оценить сократительную способность предсердий и желудочков, определить частоту сердечных сокращений, выявить НИВП и контролировать адекватность проводимой терапии. В настоящее время УЗИ является наиболее доступным, легко выполнимым и достаточно информативным методом в диагностике фетальных аритмий. Однако, несмотря на то что ЭхоКГ плода позволяет оценить последовательность активации предсердий и желудочков, установить электрофизиологический механизм развития аритмии не представляется возможным.

Необходимо подчеркнуть, что в стандартном протоколе ультразвукового осмотра беременной женщины требуется лишь указать частоту сокращений сердца плода. Для диагностики аритмии принципиально важное значение имеет отдел сердца (предсердия и/или желудочки), на уровне которого оценивают частоту сокращений. Например, фиксация частоты сердечных сокращений 110 уд/мин при подсчете на уровне выводного отдела желудочков без оценки частоты сокращений на уровне овального окна (предсердия) может привести к ошибочному диагнозу «синусовая брадикардия», в то время

как у плода может быть трепетание предсердий, в этом случае при подсчете частоты сокращений на уровне предсердий было бы выявлено более 400 уд/мин. Полная АВ-блокада у плода также может быть ошибочно диагностирована как выраженная синусовая брадикардия (дистресс плода) при оценке частоты сокращений только на уровне желудочков.

В целом ряде исследований было показано, что подсчет ЧСС на уровне входного/выводного отдела желудочков не позволяет верифицировать удлинение АВ-проведения возбуждения. В то же время, оценка ЧСС на уровне верхней полой вены/восходящей аорты четко демонстрирует наличие указанных изменений [11, 13–15]. Таким образом, при фиксировании фетального сердечного ритма целесообразно отдельно оценивать частоту сокращения предсердий (путем регистрации кровотока через овальное окно или на уровне верхней полой вены) и кривые скоростей кровотока на уровне любой магистральной артерии (для подсчета частоты сокращений желудочков) с последующим сопоставлением предсердной и желудочковой частоты. НЖТ у плода диагностируется в случае частоты сердечных сокращений выше 180 уд/мин с АВ-проведением 1:1. При фетальном трепетании предсердий частота предсердных сокращений составляет 350–500 уд/мин с проведением на желудочки 2:1, 3:1, 4:1 (частота сокращений желудочков может составлять от 120 до 250 уд/мин).

Одной из основных проблем фетальной аритмологии является НИВП. Согласно данным большинства авторов, водянка плода осложняет течение НЖТ и трепетания предсердий практически в половине случаев (43,9%). Греко-латинский термин «водянка плода» означает патологический процесс накопления жидкости в мягких тканях и полостях плода. При отсутствии проявлений иммунизации (данных о резус- и групповой несовместимости крови матери плода) и при наличии водянки последняя расценивается как неиммунная. Пренатальная диагностика водянки плода осуществляется с помощью УЗИ, которое показывает наличие отека подкожно-жировой клетчатки и/или асцита, гидроторакса, гидроперикарда. Для постановки диагноза водянки необходимо наличие жидкости хотя бы в двух из четырех перечисленных мест. Плаценту и плодный пузырь рассматривают как дополнительные «резервуары» плода. Плацентомегалию, свидетельствующую о водянке плаценты, рассматривают в случае увеличения толщины всей плаценты на 4 см в последнем триместре беременности. Несмотря на то что многоводие ассоциируется с НИВП в 30–75% случаев, увеличение объема околоплодных вод не является одним из патогномоничных признаков водянки, так как патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития НИВП, отличны от таковых при многоводии.

У некоторых пациентов водянка представляет собой изолированный гидроторакс, асцит или отек подкожно-жировой клетчатки и выявляется на ранних этапах заболевания, затем болезнь прогрессирует, происходит генерализованное накопление жидкости и увеличивается срок гестации. Частота НИВП составляет от 1:1500 до 1:4000 случаев. Однако следует учитывать высокую вероятность антенатальной гибели плода при наличии водянки, что, вероятно, обуславливает более высокий истинный процент детей с этой патологией. Еще одним немаловажным фактором в оценке степени, характера развития и возможной причины водянки является программа обследования беременной женщины, количество УЗИ и промежутки между ними.

Важно помнить, что водянка представляет собой достаточно критичное для плода состояние, которое обуслови-

вает необходимость очень быстрого и слаженного взаимодействия целого ряда специалистов для диагностики возможной причины и скорейшего ее устранения. Детальное изучение анатомии и функционального состояния сердца имеет колоссальное значение для эффективной помощи таким пациентам, поскольку целый ряд сердечно-сосудистых заболеваний может приводить к развитию недостаточности кровообращения внутриутробно, экстракардиальная патология способна вызвать нарушение функции сердца и развитие водянки плода.

Недостаточность кровообращения у плода является прогностически неблагоприятным фактором, влияющим и на выживаемость, и на результаты терапии. Скорость развития водянки зависит от степени недостаточности кровообращения и, что не менее важно, гестационного возраста [1, 3, 9–11]. Развитие водянки может произойти за сутки при наличии непрерывно-рецидивирующей или постоянной формы тахикардии с высокой частотой. Чтобы полностью устранить симптомы водянки или недостаточности кровообращения, требуется от 1 до 6 недель лечения. Считается, что врожденный порок сердца в сочетании с аритмией у плода до 28 недели гестации ускоряет развитие и усиливает тяжесть водянки. Кроме того, в группе наибольшего риска развития водянки находятся плоды с низким гестационным возрастом, продолжительностью приступа НЖТ более 12 часов и высокой частотой желудочковых сокращений [4, 10, 11]. Показано, что значимое изменение тока крови по полым венам (свидетельствующее о диастолической дисфункции) в период синусового ритма ассоциируется с высоким риском внутриутробной смерти, если прошло более 48 часов после исчезновения НЖТ [10].

В большинстве случаев тахикардий появление водянки связано с увеличением давления в правом предсердии, приводящим к накоплению жидкости в организме по механизмам, аналогичным при правожелудочковой недостаточности. В первую очередь у плода увеличивается правое предсердие и расширяются вены печени. По мере прогрессирования аритмии наблюдают задержку жидкости во всех полостях. В связи с водянкой плода у матери развиваются многоводие и гестоз, что может стимулировать преждевременное родоразрешение. Выраженное многоводие и отек плаценты встречается в 80–100% случаев водянки плода. Описаны случаи быстрого увеличения степени многоводия у матери с падением трансплацентарной трансфузии препаратов при восстановлении синусового ритма у плода, способствовавшего преждевременному родоразрешению. Увеличение степени метаболического ацидоза приводит к внутриутробной смерти в течение 48 часов. Считается, что плоды с сопутствующей водянкой гораздо хуже переносят остро возникающую гипоксию. У таких детей отмечают повышенную чувствительность миокарда к ацидозу. Естественный путь родоразрешения в такой ситуации может оказаться фатальным. Внутриутробная смертность при тяжелых формах НИВП составляет 50–80%, постнатальная смертность — не менее 40%. Если водянка связана с НЖТ, то смертность, по данным разных авторов, колеблется от 6 до 30%.

Анализируя опубликованные данные, можно отметить, что большинство авторов придерживаются единого мнения относительно необходимости лечения всех плодов с тахикардиями, независимо от наличия или отсутствия явлений недостаточности кровообращения. Препаратом выбора по-прежнему считается дигоксин, назначаемый трансплацентарно (матери). Эффективность дигоксина в восстановлении

синусового ритма колеблется от 46% до 80–90% в зависимости от вида аритмии и наличия водянки. Исследования *in vitro* на плаценте человека показали зависящее от дозы расслабление артерий и вен под действием практически всех антиаритмических препаратов, лишь аденозин вызвал сужение этих сосудов. Следует отметить, что проведенные работы продемонстрировали хорошее проникновение дигоксина и флекаинида через плаценту в отличие от амиодарона. [1, 2, 11, 16, 17]. Однако при низком уровне перфузии трансплацентарная передача дигоксина снижается.

В 2014 году был опубликован консенсус Американской ассоциации кардиологов, где, в частности, сформулированы показания к наблюдению за беременными и лечению аритмий у плода [1]. Основной целью лечения, согласно данному документу, является не столько переход к 100%-ному синусовому ритму, сколько обеспечение достаточного количества синусового ритма, чтобы купировать водянку или дисфункцию желудочков. Общепризнанным в настоящее время является более агрессивное лечение плодов с сопутствующей водянкой во избежание внутриутробной гибели (назначение двух препаратов) или внутривенное введение медикаментов матери. Кроме того, в ряде случаев может обсуждаться прямое (внутримышечное) введение антиаритмического препарата плоду.

Чтобы принять решение о трансплацентарной терапии жизнеугрожающих тахикардий, необходимо провести перинатальный консилиум с участием акушера-гинеколога, детского кардиолога, неонатолога. Терапевтическое лечение фетальных аритмий призвано в первую очередь сохранить жизнь будущего ребенка, при необходимости и возможности пролонгировать беременность до зрелых сроков. Кроме того, крайне важно избежать повреждения проводящих и нейровегетативных структур сердца и не допустить формирования хронических эктопических очагов и зон кардиосклероза.

Считается, что большинство повреждающих факторов реализуют эффект в системе «мать — плацента — плод» именно через гипоксию, начиная с 6-го месяца антенатального развития плода, когда ведущим становится кровяное питание. Степень гипоксии и толерантность нервной системы к гипоксическому воздействию у каждого новорожденного индивидуальны, в связи с чем тяжесть возникших повреждений также различается. Помимо этого, антенатальная гипоксия может привести к задержке развития миокарда.

Согласно мнению Н.П. Шабалова, особенно чувствительными к кислородной недостаточности оказываются сократительные кардиомиоциты субэндокардиального слоя и папиллярные мышцы. Именно здесь расположены кардиомиоциты, относящиеся к периферическому отделу проводящей системы сердца. При гипоксии истощаются энергетические резервы миокарда и повреждается циркуляция, возникают гипотензия, венозная гипертензия, миокардиальная ишемия. Выявленные при световой микроскопии данные свидетельствуют, что в сердце происходят значительные изменения в сосудах всех калибров. Учитывая «скомпрометированный миокард» плода, необходимость исключения стрессорного воздействия на плод и, прежде всего, на его сердце, оптимальным способом родоразрешения при сохранении тахикардии у плода (то есть в случае относительного эффекта терапии или при сохранении аритмии) следует считать кесарево сечение. В случае медикаментозной кардиоверсии решение о способе родоразрешения принимают исходя из особенностей каждого конкретного случая.

ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России обладает самым большим в стране опытом диагностики и лечения фетальных аритмий. Накопление этого опыта способствовало разработке алгоритмов ведения беременных женщин с указанной патологией у плода. В 2016–2020 гг. здесь более 150 женщин с фетальными нарушениями ритма сердца и проводимости получили медицинскую помощь. Из 60 пациенток с жизнеугрожающими тахикардиями у плода в 49 случаях была диагностирована НЖТ, в 10 случаях — трепетание предсердий, и в одном случае наблюдалось сочетание НЖТ и трепетания предсердий. У 9 плодов на фоне НЖТ развилась НИВП. В среднем фетальную тахикардию диагностировали на 26–29 неделях беременности, однако следует отметить 2 плода, у которых начало заболевания развилось на 24-й неделе.

НИВП сопутствовала длительная тахикардия, при которой лечение беременных по месту жительства не проводили, либо заболевание было выявлено уже на стадии декомпенсации сердечной деятельности плода. В 45 из 49 случаев НЖТ назначали внутриутробное лечение (двум пациентам лечение не было назначено в связи с регистрацией аритмии на сроке 38–39 недель, двум другим лечение не проводили, поскольку эпизоды НЖТ были короткими и происходили не более 2–5 раз). В 10 случаях трепетания предсердий терапию проводили всем пациентам, так же как и в случае сочетанной тахикардии.

Таким образом, трансплацентарную антиаритмическую терапию проводили 56 пациентам из 60. Полная эффективность (медикаментозная кардиоверсия, восстановление и удержание синусового ритма у плода вплоть до родоразрешения женщины) трансплацентарной антиаритмической терапии составила 83,9% (n = 47), из них в случае НЖТ — 87, 2% (n = 41), у плодов с трепетанием предсердий — в 60% (n = 6) случаев. Снизить частоту желудочкового ритма, нивелировать явления водянки и уменьшить размеры сердца удалось в 16% (n = 9) случаев (4 плода с трепетанием предсердий, 4 плода с НЖТ и 1 плод с сочетанной аритмией), что позволило пролонгировать беременность до 35–39 недель. Родоразрешение путем кесарева сечения в интересах плода проведено в 63% случаев, остальные беременные были родоразрешены через естественные родовые пути (в подавляющем большинстве случаев в связи со вторыми и последующими родами). По Шкале Апгар новорожденные получили от 6 до 9 баллов и имели массу тела от 2500 до 3900 г. Рецидив аритмии у детей, перенесших успешную внутриутробную медикаментозную кардиоверсию, наблюдался в 43,9% случаев и касался лишь случаев НЖТ. Всем пациентам, у которых был достигнут относительный эффект внутриутробной терапии, требовалось постнатальное терапевтическое вмешательство. В четырех случаях трепетания предсердий была проведена синхронизированная электрическая кардиоверсия, исключившая рецидив аритмии в течение 1–3 лет. Новорожденным с НЖТ проводили антиаритмическую терапию по разработанному протоколу, которая позволила восстановить синусовый ритм и выписать детей домой под амбулаторное наблюдение. Полная медикаментозная постнатальная кардиоверсия происходила в среднем на 7–9 день антиаритмической терапии. Длительность постнатальной профилактической терапии составляла в среднем 6–8 месяцев, отмена лечения не приводила к рецидиву аритмии. Отдельно следует остановиться на пациентах (n = 4), которым внутриутробно не проводили трансплацентарную антиаритмическую терапию. У всех новорожденных на 4–14 день после рождения были зафиксированы длительные пароксизмы НЖТ, потребовавшие назначения антиаритмических


препаратов. Отмена терапии в возрасте 8–11 месяцев жизни не привела к рецидиву тахикардии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тахикардия плода является очень значимой причиной увеличения частоты антенатальной и ранней младенческой смертности, так как отсутствие лечения приводит к гибели плода/новорожденного. Кроме того, тахикардию или брадикардию у плода в подавляющем большинстве случаев акушеры-гинекологи рассматривают как критическое состояние (дистресс плода). Результатом его становится досрочное родоразрешение, что приводит к существенному увеличению затрат на лечение и выхаживание недоношенного ребенка, повышает частоту инвалидизации в популяции.

Применение фетальной терапии с момента выявления тахикардии способно существенно улучшить перинатальные исходы за счет стабилизации состояния плода или полного его внутриутробного излечения, позволяет родоразрешить женщину при доношенном сроке беременности и минимизировать вероятность неблагоприятного исхода. Успех терапии определяется не только опытом каждого конкретного специалиста, но и опытом командной работы. Важно помнить, что в данном случае медицинскую помощь оказывают двум пациентам: беременной и плоду. Диагностику и лечение фетальной аритмии необходимо проводить в акушерском стационаре 3-го уровня при условии наличия специалистов, имеющих опыт терапии нарушений ритма сердца и проводимости у взрослых и новорожденных детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Donofrio M.T., Moon-Grady A.J., Hornberger L.K. et al. *Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014; 129(21): 2183–242. DOI: 10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d*
2. Pedra S.R.F.F., Zielinsky P., Binotto C.N. et al. *Brazilian Fetal Cardiology Guidelines — 2019. Arq. Bras. Cardiol. 2019; 112(5): 600–48. DOI: 10.5935/abc.20190075*
3. Alsaied T., Baskar S., Fares M. et al. *First-Line Antiarrhythmic Transplacental Treatment for Fetal Tachyarrhythmia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Am. Heart. Assoc. 2017; 6(12): e007164. DOI: 10.1161/JAHA.117.007164*
4. Wacker-Gussmann A., Wakai R.T., Strasburger J.F. *Importance of Fetal Arrhythmias to the Neonatologist and Pediatrician. Neoreviews. 2016; 17(10): e568–78. DOI: 10.1542/neo.17-10-e568*
5. Strand S., Strasburger J.F., Cuneo B.F. et al. *Complex and Novel Arrhythmias Precede Stillbirth in Fetuses With De Novo Long QT Syndrome. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2020; 13(5): e008082. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.008082*
6. Бокерия Е.Л. *Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть II: нарушение ритма сердца и проводимости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64(4): 6–10. [Bockerija E.L. Perinatal cardiology: the present and the future. Part II: cardiac arrhythmias and conduction. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2019; 64(4): 6–10. (in Russian)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-6-10*
7. Bravo-Valenzuela N.J., Rocha L.A., Machado Nardoza L.M. et al. *Fetal cardiac arrhythmias: Current evidence. Ann. Pediatr. Cardiol. 2018; 11(2): 148–63. DOI: 10.4103/apc.APC_134_17*
8. Buijtdijk M.F.J., Barnett P., van den Hoff M.J.B. *Development of the human heart. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2020; 184(1): 7–22. DOI: 10.1002/ajmg.c.31778*
9. Michelfelder E.C., Allen C., Urbinelli L. *Evaluation and Management of Fetal Cardiac Function and Heart Failure. Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. 2016; 18(9): 55. DOI: 10.1007/s11936-016-0477-3*
10. Jaeggi E., Öhman A. *Fetal and Neonatal Arrhythmias. Clin. Perinatol. 2016; 43(1): 99–112. DOI: 10.1016/j.clp.2015.11.007*
11. Sonesson S.-E., Acharya G. *Hemodynamics in fetal arrhythmia. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2016; 95(6): 697–709. DOI: 10.1111/aogs.12837*
12. Tan C.M.J., Lewandowski A.J. *The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. Fetal. Diagn. Ther. 2020; 47(5): 373–86. DOI: 10.1159/000501906*
13. Peixoto A.B., Bravo-Valenzuela N.J., Rocha L.A. et al. *Spectral Doppler, tissue Doppler, and speckle-tracking echocardiography for the evaluation of fetal cardiac function: an update. Radiol. Bras. 2021; 54(2): 99–106. DOI: 10.1590/0100-3984.2020.0052*
14. Liao H., Tang C., Qiao L. et al. *Prenatal Management Strategy for Immune-Associated Congenital Heart Block in Fetuses. Front. Cardiovasc. Med. 2021; 8: 644122. DOI: 10.3389/fcvm.2021.644122*
15. Yuan S.-M. *Fetal arrhythmias: Surveillance and management. Hellenic J. Cardiol. 2019; 60(2): 72–81. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.12.003*
16. Patil A.S., Sheng J., Dotters-Katz S.K. et al. *Fundamentals of Clinical Pharmacology With Application for Pregnant Women. J. Midwifery Womens Health. 2017; 62(3): 298–307. DOI: 10.1111/jmwh.12621*
17. Takatsuka H., Wakabayashi K., Yamazaki S. et al. *Transition of maternal serum concentration of digoxin and flecainide in the third trimester—A case report of fetal supraventricular tachycardia with hydrops. Clin. Case Rep. 2021; 9: e03992. DOI: 10.1002/ccr3.3992* 

Поступила / Received: 24.05.2021

Принята к публикации / Accepted: 01.06.2021



Иммунизация женщины в разные возрастные периоды

Н.В. Зароченцева¹, И.И. Баранов², М.П. Костинов^{3, 4}, Ю.Н. Башанкаева¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; Россия, г. Москва

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

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; Россия, г. Москва

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: обосновать необходимость иммунизации женщин в разные возрастные периоды.

Основные положения. Полноценная иммунизация девочек и девушек обеспечивает их защиту от инфекционных заболеваний, а в дальнейшем — защиту и плода, и новорожденного, получившего трансплацентарно антитела от матери. Необходимость полноценной иммунизации женщин обусловлена как тяжестью течения большинства инфекционных болезней при беременности, так и неблагоприятным влиянием инфекционного процесса на развитие плода и новорожденного. Все больше данных свидетельствует о том, что иммунизация матерей имеет приемлемый профиль безопасности, хорошо переносится и эффективна у беременных женщин и их младенцев. А высокий уровень IgG может передаваться через плаценту от привитой матери к плоду, снижая риск передачи инфекции ребенку и обеспечивая пассивный иммунитет в раннем возрасте. В послеродовой период применение инактивированных и/или живых вакцин также безопасно при кормлении грудью как для женщины, так и для ребенка.

Заключение. Вакцинация позволяет эффективно и с высокой степенью безопасности предотвратить инфекционные заболевания и их последствия на всем протяжении жизни женщины и ее детей. Снижение уровня привитости населения создает условия для возникновения вспышек управляемых инфекций, случаев инвалидизации и летальных исходов, ухудшения эпидемической ситуации и увеличения нагрузки на систему здравоохранения.

Ключевые слова: иммунизация, вакцинация, беременность.

Вклад авторов: Зароченцева Н.В. — разработка концепции обзора, сбор и обработка материала, редактирование текста, утверждение статьи для публикации; Баранов И.И. — разработка концепции обзора, редактирование текста статьи; Костинов М.П. — написание и редактирование текста статьи; Башанкаева Ю.Н. — сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Зароченцева Н.В., Баранов И.И., Костинов М.П., Башанкаева Ю.Н. Иммунизация женщины в разные возрастные периоды. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 70–78. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-70-78



Female Immunisation During Various Age Periods

N.V. Zarochentseva¹, I.I. Baranov², M.P. Kostinov^{3, 4}, Yu.N. Bashankaeva¹

¹ Moscow Regional Scientific Centre of Obstetrics and Gynecology; 22A Pokrovka Str., Moscow, Russian Federation 101000

² V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

³ I.I. Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a Malyy Kazennyy Pereulok, Moscow, Russian Federation 105064

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Objective of the Review: To justify the need in female immunisation during various age periods.

Key Points. Full-scale immunisation of girls and young women ensures their protection against infections, later — protection of their foetus and newborns who have transplacental antibodies from their mothers. Full-scale female immunisation is essential because of the severity

Зароченцева Нина Викторовна — д. м. н., профессор РАН, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 4737-5826. <https://orcid.org/0000-0001-6155-788X>. E-mail: ninazar11@mail.ru

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4224-0437. <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>. E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а. eLIBRARY.RU SPIN: 5081-0740. <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>. E-mail: monolit.96@mail.ru

Башанкаева Юлия Николаевна (автор для переписки) — аспирант поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 1328-2868. <https://orcid.org/0000-0002-7844-9364>. E-mail: Julia.bashankaeva@gmail.com

of infectious processes in pregnant women and unfavourable impact for the foetus and newborn. There are more and more evidences that maternal immunisation is safe, well-tolerated and efficient both for pregnant women and their newborns. High IgG levels can pass through placenta to the baby, reducing the risk of transmission of infection to the baby and activating passive immunity in early years. In postpartum period, inactivated and/or live vaccines are safe both for breastfeeding women and their infants.

Conclusion. Vaccination is an efficient and safe way to prevent infections and their consequences throughout the life of a woman and her child. Lower vaccination rates cause controlled infection outbreaks, incapacitation and fatal cases, poor epidemical situation, and higher burden for the healthcare system.

Keywords: immunisation, vaccination, pregnancy.

Contributions: Zarochentseva, N.V. — review concept, material collection and processing, text editing, approval of the manuscript for publication; Baranov, I.I. — review concept, text editing; Kostinov, M.P. — text of the article, text editing; Bashankaeva, Yu.N. — review concept, text editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Zarochentseva N.V., Baranov I.I., Kostinov M.P., Bashankaeva Yu.N. Female Immunisation During Various Age Periods. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 70–78. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-70-78

Самым эффективным и иногда единственным способом защиты от инфекционных заболеваний для детей и взрослых с доказанным клиническим и эпидемиологическим эффектом на протяжении уже более 200 лет является вакцинация [1]. По данным ВОЗ, вакцинация — самое эффективное медицинское вмешательство, изобретенное человеком, она ежегодно сохраняет жизнь 5 млн человек и спасает от инвалидности 750 тыс. детей¹.

Иммунизация — это процесс, благодаря которому человек приобретает иммунитет, или становится невосприимчивым, к инфекционной болезни, обычно с помощью введения вакцины. Вакцины стимулируют собственную иммунную систему организма к защите от соответствующей инфекции или болезни, вызванной этой инфекцией².

По данным ВОЗ, в мире за последние два десятилетия был достигнут колоссальный прогресс в охвате иммунизацией, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. В период с 2000 по 2018 г. благодаря использованию вакцин в этих странах предотвращены 35 млн смертей, причем 96% из них — детей грудного возраста.

Показатель смертности детей младше 5 лет за последние десятилетия значительно снизился, и во многом сокращение детской смертности начиная с 1990 г. произошло из-за снижения распространенности болезней, предупреждаемых с помощью вакцин. С 2010 по 2017 г. показатель детской смертности сократился на 24%, с 52 до 39 смертей на 1000 живорождений. Почти вдвое уменьшилось число смертей от болезней, поддающихся профилактике с помощью вакцин. По расчетам, в будущем благодаря иммунизации можно было бы предотвратить по меньшей мере 122 млн смертей среди людей, родившихся в период 2000–2030 гг.

Эта статистика прямо свидетельствует о колоссальной пользе вакцинации. Среди всех остальных медицинских мероприятий она является во многом уникальным по своей успешности вмешательством, для которого характерна высокая эффективность, крайне высокая безопасность, чаще всего высокая ценовая доступность. При использовании вакцин, в отличие от противомикробных препаратов, отсутствует риск развития у возбудителей болезней резистентности³.

За последнее десятилетие применения вакцин были достигнуты значительные успехи. Ликвидация дикого полиовируса типа 2 сертифицирована в 2015 г., а полиовирус типа 3 не выявлялся с 2012 г. По всей видимости, циркуляция дикого полиовируса типа 1 в настоящее время происходит только на территории Афганистана и Пакистана. Во многих странах продолжается циркуляция полиовируса вакцинного происхождения. Выявленные случаи убедительно свидетельствуют о важности поддержания высокого охвата вакцинацией в рамках национальных программ иммунизации.

Начиная с 2000 г. благодаря вакцинации регистрируемая заболеваемость корью снизилась на 83%, что позволило предотвратить 21,1 млн смертей.

По состоянию на июль 2019 г. столбняк матерей и новорожденных был элиминирован в 28 странах. Хотя в 2017 г. от столбнячной инфекции умерли свыше 30 000 новорожденных, это на 85% меньше, чем в 2000 г.

С 2010 по 2017 г. в общей сложности 116 стран включили в свои программы как минимум одну новую вакцину. При этом в последнее время страны беспрецедентными темпами расширяли круг применяемых вакцин⁴.

По данным Роспотребнадзора⁵, достигнуто снижение заболеваемости населения Российской Федерации по наиболее значимым нозологическим группам (23 инфекционным и 11 паразитарным болезням).

В 2019 г. заболеваемость дифтерией регистрируется на уровне менее 0,01 на 100 тыс. населения, эпидемическим паротитом, гепатитом В — на уровне менее 1 на 100 тыс. населения, не регистрируется полиомиелит, вызванный диким полиовирусом⁶.

С 2017 г. Российская Федерация сохраняет статус страны, свободной от эндемичной краснухи. Индикатор заболеваемости краснухой соответствует уровню, утвержденному ВОЗ. Обеспечено поддержание статуса Российской Федерации как территории, свободной от полиомиелита.

В ходе подготовки к эпидемическому сезону 2020–2021 гг. привиты против гриппа более 85,89 млн человек (59% от численности населения страны), в том числе более 19,62 млн детей. Результативность вакцинации подтверждается положительной динамикой снижения заболеваемости гриппом,

¹ ВОЗ. Вакцины и иммунизация. URL: https://www.who.int/ru/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1 (дата обращения — 15.08.2021).

² ВОЗ. Вакцины и иммунизация: Что такое вакцинация? URL: <https://www.who.int/ru/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination> (дата обращения — 15.08.2021).

³ Глобальный план действий в отношении вакцин на 2011–2020 гг. Стратегическая консультативная группа экспертов по иммунизации. Обзор и извлеченные уроки. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329097/WHO-IVB-19.07-rus.pdf?ua=1> (дата обращения — 15.08.2021).

⁴ Там же.

⁵ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-s-podpisy_.pdf (дата обращения — 15.08.2021).

⁶ Там же.

уровень которой с 1997 г. уменьшился почти в 147 раз — с 5173,8 на 100 тыс. населения (при охвате вакцинацией 4,9 млн человек в 1996 г.) до 35,07 в 2020 г. (при охвате вакцинацией 72 млн человек в 2019 г.)⁷.

Достигнут наименьший за всю историю наблюдений показатель заболеваемости острым вирусным гепатитом В, зарегистрированы 838 случаев (0,57 на 100 тыс. населения), что обеспечивает снижение числа больных с хронической патологией печени. Показатель заболеваемости детей острым гепатитом В удерживается на минимальных за все время наблюдения значениях. Регистрируются только единичные случаи дифтерии. Поддерживается высокий (выше рекомендуемого ВОЗ уровня 95%) охват прививками в рамках национального календаря профилактических прививок в отношении всех инфекций, управляемых средствами вакцинопрофилактики⁸.

Традиционно программы иммунопрофилактики всех стран ориентированы на детей раннего возраста⁹, в них отработаны организационные и методические принципы иммунизации. Вакцинации взрослого населения уделяется значительно меньше внимания [2].

Важность иммунизации взрослого населения может быть обусловлена целым рядом причин. Во-первых, реализация концепции демографической политики, направленной на снижение смертности и активное долголетие, привела в глобальном масштабе к постарению населения. По прогнозам, к 2025–2040 гг. доля населения старше 65 лет увеличится до 30–50%¹⁰. К середине XXI в. каждый пятый житель планеты будет старше 60 лет¹¹. Это обусловит увеличение распространенности госпитализации, расходов на здравоохранение, повышение уровня смертности и снижение качества жизни. К 2050 г. численность пожилых людей в мире увеличится более чем в 2 раза и достигнет почти 2,1 млрд. Более 80% людей старше 65 лет в мире страдают тем или иным хроническим заболеванием, что само по себе является основанием для их приоритетной иммунизации как лиц ослабленных, подверженных высокому риску инфекционных заболеваний.

Во-вторых, с увеличением возраста наблюдается снижение как врожденного, так и адаптивного иммунитета, что формирует когорту лиц, высоко восприимчивых к инфекционным заболеваниям, включая инфекции, контролируемые средствами специфической профилактики, которые представляют существенную угрозу для взрослого населения и часто приводят к летальным исходам.

И наконец, в пользу необходимости иммунизации взрослого населения свидетельствуют такие факторы, как рост глобализации и утрата иммунитета, приобретенного в детском возрасте. Все больше и больше людей путешествуют через границы и восприимчивы к инфекционным болезням, которые не являются эндемичными в их родной стране.

Вакцинация взрослого населения и в частности женщин является наиболее эффективной мерой профилактики инфекционных болезней, обеспечивает снижение заболеваемости и смертности, увеличивает продолжительность жизни и здорового долголетия, повышает качество жизни при многих хронических заболеваниях, предотвращает госпитализацию и уменьшает экономические затраты [2].

Все вышеуказанные и многие другие положения легли в основу стратегии ВОЗ «Иммунизация на протяжении всей жизни» [3]. В рамках данной стратегии разработана программа «Ноль» по совместной разработке видения и стратегии иммунизации, планируемая к реализации в период с 2021 по 2030 г. [3]. Стратегия подразумевает достижение 17 целей устойчивого развития популяции, большинство из которых требуют дальнейшего расширения графика вакцинации и охвата населения профилактическими вакцинами¹².

Во многих странах мира на протяжении нескольких лет применяется концепция «Иммунизация на протяжении всей жизни». В Италии эта стратегия была внедрена в 2014 г. путем согласования различных региональных календарей и разработки единого плана вакцинации, благодаря объединению усилий и мощной поддержке различных профессиональных медицинских сообществ.

В Кении политическое руководство уделяет большое внимание реализации программ универсального здравоохранения с фокусом на различные возрастные группы: расширенную вакцинацию младенцев, вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции лиц старше 60 лет, а также представляет ряд возможностей для лиц среднего возраста.

В Великобритании регистрируются одни из самых высоких показателей охвата вакцинацией взрослого населения (например, против гриппа — 72%, пневмококковой инфекции — 70%).

В последнее время все чаще приходится сталкиваться с антивакцинальным движением, поэтому необходима поддержка программ вакцинопрофилактики на государственном уровне. Например, в США запрещено посещение образовательных учреждений без вакцинации¹³, а во Франции разработана система штрафов за отсутствие определенных прививок у детей¹⁴. В Австралии введена значимая социальная поддержка семей, проходящих вакцинацию в соответствии с национальным календарем профилактических прививок¹⁵.

Целью вакцинации является защита и детей, и определенных категорий взрослого населения, в частности женщин репродуктивного возраста в период беременности, а также плода и новорожденного в первые месяцы жизни¹⁶.

Полноценная иммунизация девочек и девушек обеспечивает их защиту от инфекционных заболеваний, а в даль-

⁷ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения...

⁸ Там же.

⁹ WHO. Ten threats to global health in 2019. URL: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (дата обращения — 15.08.2021).

¹⁰ ВОЗ. Вакцины и иммунизация...

¹¹ Там же.

¹² Immunization today and in the next decade. Developing together the vision and strategy for immunization (2021—2030). Draft Zero for Co-creation by 14 June 2019. URL: https://www.who.int/immunization/ia2030_Draft_Zero.pdf (дата обращения — 15.08.2021).

¹³ CDC. Public Health Law. State school immunization requirements and vaccine exemption laws. URL: <https://www.cdc.gov/phlp/docs/school-vaccinations.pdf> (дата обращения — 15.08.2021).

¹⁴ Service-Public.fr. Do you have to get your child vaccinated to enrol in school, nursery or day care? URL: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F767?lang=en> (дата обращения — 15.08.2021).

¹⁵ CDC. Public Health Law. State school immunization requirements...; Australian Government. Services Australia. What are immunization requirements. URL: <https://www.servicessaustralia.gov.au/individuals/topics/what-are-immunisation-requirements/35396> (дата обращения — 15.08.2021).

¹⁶ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения...

нейшем — защиту и плода, и новорожденного, получившего трансплацентарно антитела от матери¹⁷.

Вакцинопрофилактика, наряду с обеспечением индивидуальной защиты, снижает распространенность заболеваний среди населения, таким образом повышая общепопуляционный иммунитет, что особенно важно для уязвимых групп населения [2].

В настоящее время в связи с изменением репродуктивного поведения современного общества вопрос вакцинопрофилактики женщин, планирующих беременность, становится наиболее актуальным. По данным Росстата, за последние несколько лет возраст первородящих существенно увеличился. Первые роды у 48% женщин происходят в возрасте старше 35 лет. Известно, что чем старше женщина, тем выше вероятность патологических последствий для ее здоровья и здоровья ребенка. Несмотря на то что частота инфицирования беременных и небеременных женщин ничем не различается, клиническое течение вирусных инфекций у беременных бывает более тяжелым. Это обусловлено иммунологическими и физиологическими изменениями в организме женщины во время беременности. Незрелая иммунная система плода и новорожденного создает дополнительный риск инфицирования и связанных с ним осложнений для развивающегося ребенка [4].

В США рекомендации по вакцинации женщин на разных этапах реализации детородной функции (до, во время и после беременности), а также по вакцинации новорожденных ежегодно обновляются Консультативным комитетом по иммунопрофилактике (Immunization Practices Advisory Committee)¹⁸. Вакцинация, рекомендованная взрослым при отсутствии данных о предшествующей вакцинации либо не перенесшим инфекцию, включает ежегодные прививки против гриппа; против коклюша, дифтерии, столбняка — каждые 10 лет; против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы, герпеса *Zoster* — пациентам старше 50 лет, против ВПЧ — лицам от 26 до 45 лет; пневмококковой инфекции — однократно каждые 5 лет, гепатитов А и В — 2–3 дозы однократно, менингококковой инфекции А, С, W, Y, В — 2 или 3 дозы каждые 15 лет, гемофильной инфекции типа В — однократно каждые 15 лет¹⁹.

Согласно рекомендациям Европейской комиссии и Коллегии акушеров-гинекологов, в период подготовки к беременности необходимо уточнить вакцинальный статус женщины, т. к. многие вакцины могут быть введены на этом этапе, что позволит в течение беременности защититься от таких инфекционных заболеваний, как гепатиты А и В, ВПЧ-инфекция, грипп, корь, краснуха, паротит, менингококковая и пневмококковая инфекции, столбняк, дифтерия, коклюш, ветряная оспа, герпес *Zoster*.

Путешествующим рекомендована вакцинация против японского энцефалита, желтой лихорадки, брюшного тифа [5].

Рекомендации Европейского сообщества акушеров-гинекологов практически не отличаются от таковых в США.

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИЙ НА ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Необходимость полноценной иммунизации женщин обусловлена как тяжестью течения большинства инфекционных

болезней при беременности, так и неблагоприятным влиянием инфекционного процесса на развитие плода и новорожденного [6].

Краснуха, перенесенная непосредственно перед оплодотворением или в первые 16 недель беременности, приводит к выкидышу, смерти плода и развитию синдрома врожденной краснухи. Он включает офтальмологические (катаракту, микрофтальмию, глаукому, хориоретинит), слуховые (нейросенсорную глухоту), кардиологические (стеноз легочной артерии, незаращение артериального протока, дефекты межжелудочковой перегородки) и черепно-лицевые (микроцефалию) нарушения. Инфекция, перенесенная в неонатальном периоде, может вызвать менингоэнцефалит, гепатоспленомегалию, гепатит, тромбоцитопению, задержку развития, аутизм, СД 1 типа, тиреоидит, прогрессирующую энцефалопатию [6].

Инфицирование вирусом кори во время беременности повышает риск преждевременных родов, самопроизвольных выкидышей и рождения детей с низкой массой тела. Сыпь может отсутствовать, а такие осложнения, как пневмонит и энцефалит, могут возникнуть через несколько месяцев после первичного инфицирования. Иммунизация против кори в анамнезе не является надежным предиктором серопозитивного статуса IgG к кори, а серопозитивность не гарантирует защиту. Вирус кори способен представлять угрозу для жизни при тяжелой иммуносупрессии [6].

Летальность при дифтерии у беременных, не получавших специфическую серотерапию, достигает 50%, а у одной трети выживших инфекция приводит либо к гибели плода, либо к преждевременным родам [7].

При ветряной оспе, перенесенной в первой половине беременности, имеется риск развития врожденного синдрома ветряной оспы, а при заболевании, перенесенном накануне родов, высок риск тяжело протекающей неонатальной ветряной оспы [6].

Эпидемический паротит в первом триместре увеличивает риск смерти плода [6].

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) ассоциирована с апоптозом сперматозоидов, изменением качества спермы, а именно снижением количества клеток, уменьшением их подвижности и амплитуды бокового смещения головки, увеличением уровня антиспермальных антител, а также апоптозом эмбриоцитов, невынашиванием или преждевременным разрывом плодных оболочек [8].

По данным литературы, ВПЧ способен поражать клетки трофобласта, приводя к спонтанным абортам, также продемонстрирована возможность вертикальной трансмиссии вируса в процессе родов. Н.И. Тапильская и соавт. при анализе 9 крупных исследований, включавших более 2000 беременных женщин и новорожденных, показали, что 14,6% младенцев, родившихся у женщин с ВПЧ инфекцией, были инфицированы [9, 10].

Проведенный анализ течения беременности и родов у женщин, ранее вакцинированных против ВПЧ, показал, что гестационные осложнения (угроза прерывания беременности, преждевременные роды) встречались существенно реже, чем в группе ВПЧ-позитивных пациенток. Симптомы перинатального повреждения ЦНС статистически значимо

¹⁷ WHO. Ten threats to global health in 2019...

¹⁸ CDC. Pregnancy and vaccination. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/index.html>; CDC. Guidelines for vaccinating pregnant women. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/guidelines.html> (дата обращения — 15.08.2021); American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 564. Ethical issues with vaccination for the obstetrician-gynecologist. URL: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2021/07/ethical-issues-with-vaccination-in-obstetrics-and-gynecology.pdf> (дата обращения — 15.08.2021).

¹⁹ CDC. Immunization Schedules. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older, United States, 2021. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html> (дата обращения — 15.08.2021).

чаще диагностировались у новорожденных от матерей с ПВИ. Частота инфицирования новорожденных от матерей с ВПЧ составила 13,3% [11].

Еще одной из инфекций с развитием тяжелых осложнений и возможной летальности у беременных является грипп. Наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в третьем триместре. Госпитализация требуется в 5 раз чаще, чем у небеременных женщин. Более 8% госпитализированных необходимо проведение интенсивной терапии.

Показатель летальности от гриппа среди пациенток в третьем триместре максимален и достигает 16,9%, в то время как уровень смертности среди всех госпитализированных взрослых составляет 6%. Частота самопроизвольного прерывания беременности достигает 20–25% при осложненном течении гриппа, преждевременные роды происходят у 16,5% рожениц. Грозными осложнениями у беременных с гриппом могут стать преэклампсия и эмболия легких.

В некоторых случаях возможна трансплацентарная передача вируса гриппа от матери плоду. Установлена связь между гриппом у беременных женщин и частотой опухолей мозга или нейробластом у детей [12].

Ряд исследований доказывает связь врожденных дефектов плода с перенесенной гриппозной инфекцией на ранних сроках беременности. Статистически значимая связь установлена для таких дефектов, как расщелина губы с или без волчьей пасти, а также дефектов развития нервной трубки и врожденных пороков сердца.

В некоторых работах найдена возможная связь между перенесенным матерью гриппом и последующим развитием у ребенка лейкемии, шизофрении, болезни Паркинсона и аутизма, различных неврологических заболеваний и метаболических расстройств [12].

Смертность среди младенцев, родившихся от больных гриппом женщин (39 : 1000 рождений), регистрируется чаще, чем среди детей от неинфицированных гриппом матерей (7 : 1000 рождений). Доказано, что вакцинация женщины против гриппа во втором и третьем триместрах беременности обеспечивает детям первых месяцев жизни эффективную защиту от гриппа [12].

Одним из распространенных осложнений гриппа является пневмония [6]. Возникшая во время беременности пневмония связана с повышенной смертностью женщин. Наиболее частые этиологические возбудители пневмонии при беременности — *Streptococcus pneumoniae* (17% случаев) и *Haemophilus influenzae* (6% случаев) [12]. Беременность увеличивает риск осложнений внебольничной пневмонии у матери, в том числе бактериемии (16%), эмпиемы (8%). ИВЛ бывает необходима в 10–20% случаев.

Пневмония часто становится причиной госпитализации во время беременности, например причиной 92 из 294 случаев респираторной госпитализации акушерских пациенток во время сезона гриппа. Дыхательная недостаточность при пневмонии — третье ведущее показание для интубации во время беременности (12% интубированных акушерских пациенток).

Еще 4% осложнений пневмонии в периоде до родов составляют пневмоторакс, фибрилляция предсердий и тампонада сердца. Пневмония, осложняющая беременность,

также может иметь неблагоприятные последствия для плода: преждевременные роды (в 44% случаев дородовой пневмонии), рождение детей с низкой массой тела (масса при родах 2500 г) — 33,9% против 13,6% в контрольной группе. Уровень неонатальной смертности от дородовой пневмонии колеблется от 1,9% до 12%, причем большинство смертей связаны с осложнениями преждевременных родов [6].

Поэтому одной из задач при подготовке к зачатию является проведение профилактических мероприятий, включающих вакцинацию, позволяющую выработать специфические антитела к определенным инфекциям, которые могут передаваться от матери к плоду трансплацентарно. Будущая мать не будет восприимчива к инфекциям, негативно влияющим на течение беременности, развитие плода и исход родов, и родители не окажутся источником инфекции для своих детей [1].

Все больше данных свидетельствует о том, что иммунизация матерей имеет приемлемый профиль безопасности, хорошо переносится и эффективна у беременных женщин и их младенцев [12]. А высокий уровень IgG может передаваться через плаценту от привитой матери к плоду, снижая риск передачи инфекции ребенку и обеспечивая пассивный иммунитет в раннем возрасте [11].

Вакцинация обычно не проводится в первом триместре беременности, но в случае, если эпидемическая обстановка требует, она допустима, при этом введены могут быть все вакцины, кроме живых²⁰. Категорически недопустима вакцинация беременных женщин против туберкулеза (БЦЖ), кори, краснухи, паротита, ветряной оспы, брюшного тифа²¹.

Разрабатываются и новые вакцины для иммунизации матерей с целью предотвращения неонатальных инфекционных заболеваний, таких как респираторно-синциальный вирус (RSV) и стрептококк группы В (GBS), против которых в настоящее время нет вакцин.

Консультативный комитет по иммунизации США (Immunization Practices Advisory Committee) рекомендует осуществлять перед началом эпидемического сезона гриппа вакцинацию всех беременных независимо от срока гестации, а также женщин, планирующих беременность. Вакцинацию беременных против гриппа не следует производить инактивированной цельновирионной вакциной²².

Европейская комиссия и Коллегия акушеров-гинекологов также поддерживают рекомендации Международных институтов здравоохранения (ВОЗ, Centers for Disease Control and Prevention) по применению вакцин во время беременности²³.

В период гестации польза от вакцинации обычно превосходит возможные риски встречи с инфекцией, когда она представляет риск для здоровья матери и/или плода и когда безопасность применения вакцины в период беременности установлена.

Нет доказательств повреждающего действия на плод инактивированных вакцин против вирусных и бактериальных инфекций или анатоксинов. Поэтому беременность не является противопоказанием для введения таких вакцин, если это рекомендовано.

Беременные женщины с установленным риском инфекции, вызываемой вирусным гепатитом В, должны быть вакцинированы в период гестации.

²⁰ CDC. Pregnancy and vaccination...

²¹ Там же.

²² American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 772. Immunization implementation strategies for obstetrician-gynecologists. URL: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2019/03/immunization-implementation-strategies-for-obstetrician-gynecologists.pdf> (дата обращения — 15.08.2021).

²³ CDC. Pregnancy and vaccination...; CDC. Immunization Schedules. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older...

Иммунизация с применением инактивированных вакцин против гриппа и дифтерии, столбняка и коклюша является безопасной.

Работники здравоохранения должны назначать одну дозу вакцины против столбняка, коклюша и дифтерии при каждой беременности, независимо от предшествующей истории вакцинации против данных болезней. Прививка может быть рекомендована в любой срок беременности, оптимальным считается период между 27 и 36 неделями [5].

Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации (Женева, 8–10 ноября 2011 г.) подтвердила ранее сделанные заключения экспертов, в том числе Глобального консультативного комитета по безопасности вакцин ВОЗ, о безопасности для здоровья того количества тиомерсала (Мертиолята), которое используется в вакцинах²⁴.

Многие исследования показывают, что рекомендация вакцинации акушером-гинекологом является одним из сильнейших факторов, влияющих на выбор пациентки²⁵. Именно акушеры-гинекологи могут сыграть важную роль в увеличении охвата вакцинацией и снижении заболеваемости и смертности от болезней, которые можно предотвратить с помощью прививок.

В послеродовой период применение инактивированных и/или живых вакцин также безопасно при кормлении грудью как для женщины, так и для ребенка.

При использовании вакцин, содержащих живые вирусы, последние в большинстве случаев не выделяются в грудное молоко.

Хотя вакцинный вирус краснухи может быть обнаружен в грудном молоке, это не приводит к инфицированию новорожденного.

Вакцинация против желтой лихорадки не показана в период кормления, за исключением случаев, когда риск инфицирования (в связи с эпидемиологической ситуацией) является высоким [5, 6].

В Российской Федерации национальный календарь прививок за последние годы был дополнен и изменен несколько раз. В 2014 г. в него была включена вакцинация от пневмококковой инфекции для детей раннего возраста в 2, 4, 5 и 15 месяцев и взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу. В 2016 г. вышло дополнение для лиц старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких. А в 2019 г. в календарь вакцинации против *Str. pneumoniae* включили детей 2–5 лет и лиц старшего трудоспособного возраста, проживающих в организациях социального обслуживания. В 2019 г. в национальный календарь вошла вакцинация/ревакцинация от кори для лиц до 55 лет включительно.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 года №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (дополнения от 16.06.2016 г., 13.04.2017 г. и 14.09.2020 г.) включил в календарь вакцинацию женщин на этапе планирования беременности (табл.)²⁶.

Во время первого же посещения гинеколога при планировании беременности у женщины должен быть уточнен

Таблица / Table

Выдержка из Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 года № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (дополнение от 03.02.2021 г.)

An excerpt from Order No. 125n of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 21 March 2014 On Approval of the National Immunisation Calendar and Epidemics-Related Vaccination Calendar (addendum dated 03 February 2021)

Возрастные категории / Age categories	Вакцинации / Vaccinations
Взрослые от 18 лет / Adults of 18+ years old	Ревакцинация против дифтерии, столбняка каждые 10 лет от момента последней ревакцинации / Diphtheria, tetanus booster once every 10 years after the previous booster
Дети от 1 года до 18 лет, взрослые от 18 до 55 лет, не привитые ранее / Children of 1 to 18 years old, unvaccinated adults of 18 to 55 years old	Вакцинация против вирусного гепатита В / Viral hepatitis B vaccination
Дети от 1 года до 18 лет, женщины от 18 до 25 лет включительно, не болевшие, не привитые, привитые однократно против краснухи, не имеющие сведений о прививках против краснухи / Children of 1 to 18 years old, women of 18 to 25 years old (inclusive), who did not have rubella, who are unvaccinated or vaccinated with one dose, or where no rubella vaccination records are available	Вакцинация против краснухи / Rubella vaccination
Дети от 1 года до 18 лет включительно и взрослые в возрасте до 35 лет включительно, не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведений о прививках против кори / Children of 1 to 18 years old and adults of 18 to 35 years old (inclusive), who did not have measles, who are unvaccinated or vaccinated with one dose, or where no measles vaccination records are available	Вакцинация против кори / Measles vaccination

²⁴ ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 06.01.2012 г. https://www.who.int/immunization/sage/SAGE_report_Nov_2011_RU.pdf (дата обращения — 15.08.2021).

²⁵ American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 564...

²⁶ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. День матери. Вакцинация во время беременности. 24.11.2019 г. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=13125&sphrase_id=2301684 (дата обращения — 15.08.2021).

Возрастные категории / Age categories	Вакцинации / Vaccinations
<p>Дети с 6 месяцев, учащиеся 1–11 классов; обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы); беременные женщины; взрослые старше 60 лет; лица, подлежащие призыву на военную службу / Children of 6 months old, year 1–11 pupils; students of professional educational establishments and higher educational establishments; some adult categories (healthcare and education, transport, municipal sphere); pregnant women; adults of 60+ years old; conscripts</p>	<p>Вакцинация против гриппа / Flu vaccination</p>
<p>К приоритету 1-го уровня относятся / Priority level 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • лица в возрасте 60 лет и старше / adults of 60+ years old ; • взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских, образовательных организаций, организаций социального обслуживания и многофункциональных центров) / some adult categories (healthcare and education, social care and multifunctional centre staff) ; • лица, проживающие в организациях социального обслуживания / social care residents ; • лица с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями бронхолегочной системы, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением / patients with chronic conditions, including bronchopulmonary, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, and obesity ; • граждане, проживающие в городах с численностью населения 1 млн и более / citizens residing in cities with the population of 1+ mln. people . <p>К приоритету 2-го уровня относятся / Priority level 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники организаций транспорта и энергетики, сотрудники правоохранительных органов, государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу) / some adult categories (transportation and power industry staff, law enforcement officers, state border control officers) ; • лица, работающие вахтовым методом / those working on a rotational basis ; • волонтеры / volunteers ; • военнослужащие / military men ; • работники организаций сферы предоставления услуг / service sector staff . <p>К приоритету 3-го уровня относятся / Priority level 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • государственные гражданские и муниципальные служащие / state and municipal officials ; • обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и образовательных организациях высшего образования старше 18 лет / students of professional educational establishments and higher educational establishments over 18 years old ; • лица, подлежащие призыву на военную службу / conscripts 	<p>Вакцинация против коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 / SARS-CoV-2 vaccination</p>

прививочный анамнез, и в случае отсутствия его документального подтверждения ее необходимо обследовать на наличие антител к вирусам кори, краснухи, ветряной оспы, эпидемического паротита, гепатитов А и В, а также к дифтерийному и столбнячному анатоксинам. Серонегативные женщины до наступления беременности должны быть привиты [6]. За 3–6 месяцев следует провести однократную вакцинацию против краснухи, кори, паротита (КПК), ветряной оспы, гепатита В, дифтерии, столбняка, коклюша. Женщины, страдающие хроническими заболеваниями, обязательно должны быть привиты против пневмококковой и гемофильной типа *b* инфекции [6].

Приходя в женскую консультацию для постановки на учет по беременности, не каждая женщина имеет информацию о вакцинации, которая проводилась ей в детстве. О заболеваниях, перенесенных в детском возрасте, помнят тоже далеко не все. Врачи назначают лабораторные исследования, позволяющие выявить наличие антител к интересующему инфекционному заболеванию. Исходя из этих данных, принимается решение о дальнейшей вакцинации беременной.

Результаты серологических исследований сыворотки крови беременных используют и в случае необходимости постэкспозиционной профилактики препаратами иммуноглобулина человека, и для определения вакцин, которыми

надлежит прививать после родов (что может быть осуществлено перед выпиской из родильного дома) [6].

В нашей стране официальные рекомендации по иммунопрофилактике беременных в основном ограничиваются положениями, содержащимися в инструкциях по медицинскому применению вакцин [6].

В настоящее время, в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (дополнение от 14.09.2020 г.), все беременные со второго триместра подлежат иммунизации против гриппа по эпидемиологическим показаниям²⁷.

Кроме того, важно еще до родов предоставить женщине информацию о графике вакцинации новорожденных в первый период жизни, в соответствии с национальным календарем профилактических прививок РФ и календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приказ Минздрава России № 125н от 21.03.2014 г.).

Согласно рекомендациям ВОЗ²⁸ и рекомендациям Союза педиатров России [13] по профилактике ротавирусной инфекции, введение первой дозы ротавирусной вакцины необходимо обеспечить как можно раньше — по достижении

²⁷ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека...

²⁸ WHO. Weekly Epidemiological Record (WER). URL: <http://www.who.int/wer> (дата обращения — 15.08.2021).

ребенком 6-недельного возраста — одновременно с вакциной против дифтерии, коклюша и столбняка с тем, чтобы индуцировать защиту до естественного инфицирования ротавирусной инфекцией.

Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней изложена в распоряжении председателя Правительства Российской Федерации № 2390-р от 18.09.2020 г. «Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года».

Но, несмотря на важность вакцинации и четкое руководство со стороны органов здравоохранения в западных странах, показатели вакцинации детей и взрослых отстают от национальных целей [14]. В Российской Федерации имеется огромный опыт применения региональных программ вакцинопрофилактики, о чем свидетельствует снижение заболеваемости большинством вакциноуправляемых инфекций, однако в последнее время существуют некоторые проблемы, в том числе уменьшение охвата вакцинацией²⁹. Данная тенденция связана с ростом недоверия к ней и появлением антивакцинального движения.

Следует отметить, что, по данным Роспотребнадзора (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») за январь–декабрь 2019 г., в Российской Федерации отмечен рост заболеваемости корью в 1,77 раза, коклюшем — в 1,38 раза, краснухой — в 6,8 раза, дифтерией — в 1,6 раза по сравнению с 2018 г.³⁰

Ежегодно ВОЗ публикует список ведущих угроз для международного здравоохранения. В 2019 г. впервые в истории ВОЗ включила отказ от прививок в список десяти глобальных угроз для человечества³¹.

По мнению ВОЗ, организации, пропагандирующие отказ от вакцинации, могут обратить медицинский прогресс вспять и спровоцировать вспышки многих предотвратимых заболеваний. Недоверие к вакцинации в последние годы является сложным и динамичным процессом, требующим всестороннего изучения и внедрения различных методов его преодоления.

В США еще в апреле 2016 г. Американская коллегия акушеров-гинекологов с учетом продемонстрированной эффективности и безопасности вакцин и большого потенциала для предотвращения многих инфекционных заболеваний, которыми страдают подростки, взрослые, беременные женщины и новорожденные, рекомендовал сделать иммунизацию неотъемлемой частью практики акушеров и гинекологов³².

Необходимо, чтобы врач акушер-гинеколог на каждом приеме обсуждал с пациенткой вопросы вакцинации и настоятельно рекомендовал иммунизацию как минимум против гриппа, коклюша, дифтерии и столбняка, против ПВИ до беременности. Консультация пациенток на основе фактических данных позволяет им принимать обоснованное решение³³.

По окончании приема документально подтверждается, что вакцинация была предложена и что пациентка приняла, отклонила или получила иммунизацию в другом учреждении. Для удобства нужно разработать стандартный процесс оценки и документирования статуса вакцинации.

Если пациентка отказывается от иммунизации, необходимо документально подтвердить этот факт, а также узнать о причинах отказа и при следующем посещении возобновить обсуждение вопроса³⁴.

Американская коллегия акушеров-гинекологов рекомендует создавать культуру иммунизации путем обучения и вовлечения в работу всего персонала, по возможности делегировать ответственность за поддержание процесса иммунизации команде сотрудников, а для определения степени прогресса использовать существующие системы и ресурсы оценки показателей иммунизации среди пациентов³⁵.

Таким образом, акушеры-гинекологи имеют уникальную возможность оказать влияние на частоту вакцинопредотвратимых заболеваний у женщин и их детей. Для достижения этих целей врачи должны быть осведомлены о текущих рекомендациях по вакцинации, информировать и поощрять пациентов к проведению иммунизации и создавать на рабочем месте системы, позволяющие интегрировать вакцинацию в рутинную практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вакцинация позволяет эффективно и с высокой степенью безопасности предотвратить инфекционные заболевания и их последствия на всем протяжении жизни женщины и ее детей. Снижение уровня привитости населения создает условия для возникновения вспышек управляемых инфекций, случаев инвалидизации и летальных исходов, ухудшения эпидемической ситуации и увеличения нагрузки на систему здравоохранения.

Концепция «Иммунизация на протяжении всей жизни» — путь к поддержанию здоровья и долголетию. Ее цель — показать, что иммунизация на протяжении всей жизни может принести пользу здоровью человека, и потому вакцинация должна стать частью новой социальной нормы здорового образа жизни, как скрининг хронических заболеваний, здоровое питание, физические упражнения и отказ от курения³⁶.

Приверженность к данному подходу поможет поддержать здоровье женщины, осуществить репродуктивную функцию и обеспечить здоровье ее детям и близким.

Именно акушер-гинеколог может убедить женщину пройти вакцинацию от многих инфекционных заболеваний, а это поможет защитить не только ее саму, но и ее детей. Ключевым фактором приверженности медицинских работников к рекомендациям по вакцинопрофилактике инфекционных болезней является непрерывное образование. Навыки ведения диалога с пациенткой и ее окружением способствуют повышению доверия к акушерам-гинекологам и врачам других специальностей в отношении вакцинации.

Хотя большинство вакцин были разработаны в первую очередь для детей, многие вакцины против широкого круга патогенов доступны и для подростков, беременных женщин, взрослых и пожилых людей, но наиболее важной группой являются женщины на этапе прегравидарной подготовки (Приказ Минздрава России от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”»).

²⁹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения...

³⁰ Форма № 2. «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2019 г.

³¹ WHO. Ten threats to global health in 2019...

³² American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 772...

³³ Там же.

³⁴ Там же.


³⁵ Там же.

³⁶ Там же.

Несмотря на наличие антивакцинального движения, возникновение пандемии COVID-19 наиболее ярко продемонстрировало миру значимость и необходимость иммунизации.

Вакцинация взрослых привлекает внимание врачей и политиков как средство улучшения здоровья и снижения затрат на здравоохранение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Костинов М.П. Вакцинация взрослых — от стратегии к тактике. Руководство для врачей. М.: Группа МДВ; 2020. 248 с. [Kostinov M.P. Adult vaccination: from strategy to tactics. Manual for medical professionals. M.: MDV Group; 2020. 248 p. (in Russian)]
2. Драпкина О.М., Брико Н.И., Костинов М.П. и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2020. 248 с. [Drapkina O.M., Briko N.I., Kostinov M.P. et al. Adult immunisation. Methodic recommendations. M.: Scientific and Research Institute of Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia; 2020. 248 p. (in Russian)]
3. Philip R.K., Attwell K., Breuer T. et al. Life-course immunization as a gateway to health. *Exp. Rev. Vaccines*. 2018; 17(10): 851–64. DOI: 10.1080/14760584.2018.1527690
4. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патологии плода и новорожденных. Информационно-методическое пособие. Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест»; 2004. 84 с. [Kitsyak V.Ya. Viral infections and pregnancy: pathologies of foetus and newborns. Information and methodology textbook. Novosibirsk: Vektor-Vest CJSC; 2004. 84 p. (in Russian)]
5. Benedetto C., Carosso A., Corezzi M. et al. EBCOG position statement: vaccination in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 240: 375–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.022
6. Озерецковский Н.А., Снегирёва И.И., Затолочина К.Э. Вакцинация и беременность. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 5(66): 49–55. [Ozeretskovskiy N.A., Snegiryova I.I., Zatolochina K.E. Vaccination and pregnancy. *Epidemiology and Vaccination*. 2012; 5(66): 49–55. (in Russian)]
7. Gall S.A. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant, postpartum women, and infants. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012; 55(2): 498–509. DOI: 10.1097/grf.0b013e31824f3b38
8. Souho T., Benlemlih M., Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0126936. DOI: 10.1371/journal.pone.0126936
9. Skoczyński M., Goździcka-Józefiak A., Kwaśniewska A. Prevalence of human papillomavirus in spontaneously aborted products of conception. *Acta Obstet. Gynecol. Scandinavica*. 2011; 90(12): 1402–5. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01189.x
10. Тапильская Н.И., Воробцова И.Н., Гайдуков С.Н. Применение Виферона в III триместре беременности для профилактики инфицирования новорожденных вирусом папилломы человека. *Terra Medica Nova*. 2006; 4(44): 15–17. [Tapislkaya N.I., Vorobstova I.N., Gaydukov S.N. Use of Viferon in trimester III of pregnancy to prevent newborn infection with human papilloma virus. *Terra Medica Nova*. 2006; 4(44): 15–17. (in Russian)]
11. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Зароченцева Н.В. и др. Особенности течения беременности и ее исходов у женщин, вакцинированных против папилломавирусной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2020; 1: 146–54. [Krasnopolsky V.I., Petrukhin V.A., Zarochentseva N.V. et al. The features of the course of pregnancy and its outcomes in women vaccinated against papillomavirus infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 1: 146–54. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.1.146-154
12. Костинов М.П., Черданцев А.П., Семенова С.С. и др. Акушерские и перинатальные исходы после вакцинации против гриппа или перенесенной респираторной инфекции. *Гинекология*. 2015; 17(4): 43–6. [Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Semenova S.S. et al. Obstetric and perinatal outcomes among pregnant women after influenza vaccination and after transferred respiratory infection. *Gynecology*. 2015; 17(4): 43–6. (in Russian)]
13. Союз педиатров России, Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции у детей: методические рекомендации. М.: ПедиатрЪ; 2020. 48 с. [Union of paediatricians of Russia; Euro-Asian society for infectious diseases; National association of the specialists in control of health care-associated infections. Preventive vaccination for rotaviral infection in children: methodical recommendations. M.: Pediatr; 2020. 48 p. (in Russian)]
14. Ding H., Black C.L., Ball S. et al. Influenza vaccination coverage among pregnant women — United States, 2016–17 influenza season. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* 2017; 66(38): 1016–22. DOI: 10.15585/mmwr.mm6638a2external icon 

Поступила / Received: 20.08.2021

Принята к публикации / Accepted: 03.09.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
АД	— артериальное давление	ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОР	— относительный риск
ВПЧ	— вирус папилломы человека	ОШ	— отношение шансов
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ДИ	— доверительный интервал	СД	— сахарный диабет
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ЦНС	— центральная нервная система
ИЛ	— интерлейкин	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ИМТ	— индекс массы тела	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	Ig	— иммуноглобулин