



АРХИВ
**АКУШЕРСТВА
И
ГИНЕКОЛОГИИ**
ИМ.

В. Ф. СНЕГИРЕВА

V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2313-8726



9 772313 872001 >

1
том 10 vol. 10
2023

Журнал основан в 2014 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ОАО «Издательство "Медицина"»
ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС 77-56891 от 29.01.2014.
Свидетельство о регистрации СМИ
ЭЛ № ФС 77-80633 от 15.03.2021.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

Зав. редакцией С.Г. Матанцева

Адрес: 127349, Москва,
Шенкурский проезд, д. 3Б, офис 311
Тел.: +7(967)206-23-91
E-mail: arhiv.akuscherstva@yandex.ru

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя. Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Журнал индексируется:

- РИНЦ (eLibrary.ru)
- ВИНИТИ
- ВАК
- Google Scholar
- WorldCat
- Ulrich's International Periodicals Directory

Сдано в набор 03.02.2023.
Подписано в печать 28.02.2023.
Формат 60 × 88%. Печать офсетная.
Заказ 3-1964-IV. Цена свободная.
Печ. л. 10. Уч.-изд. л. 9,3. Усл. печ. л. 5,5.
Тираж 500 экз.
Отпечатано в ООО «Типография Фурсова».
196105, Санкт-Петербург,
ул. Благодатная, 69.
Тел.: (812) 646-33-77

ПОДПИСКА:

Подписка на печатную версию:
Объединенный каталог «Пресса России»
https://www.pressa-rf.ru
Подписные индексы:
81646 — полугодие
81577 — год
Подписка на электронную версию:
https://archivovog.com/

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

adv@eco-vector.com
Тел.: +7(495)308-8389

16+

Архив акушерства и гинекологии
им. В.Ф. Снегирева. 2023. Т. 10. № 1.

Издаётся при научной поддержке
ГГАУ ВО «Первый Московский
государственный университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава России



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

АРХИВ

ISSN 2313-8726 (Print)
ISSN 2687-1386 (Online)

АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

им. В. Ф. СНЕГИРЁВА

Квартальный рецензируемый научно-практический журнал

Том 10 • № 1 • 2023

В журнале представлены достижения отечественной и зарубежной медицины в области акушерства и гинекологии, приведены клинические случаи, дискуссионные вопросы терминологии, диагностики, тактики ведения пациенток. Особый акцент сделан на разностороннем влиянии лекарственных препаратов на репродуктивную сферу, органы и системы женщины, плод и дальнейшее развитие новорожденного. Обзоры и лекции по актуальным проблемам акушерства, гинекологии и смежных дисциплин знакомят читателей с методикой и практикой преподавания акушерства и гинекологии. Журнал информирует о съездах, конференциях, симпозиумах в России и за рубежом, публикует рефераты наиболее значимых сообщений, появившихся в других журналах, и рецензии на вышедшие из печати монографии. Журнал входит в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **СОСНОВА Елена Алексеевна** —
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора **МУРАШКО Андрей Владимирович** —
доктор медицинских наук, профессор

АЛЕКСАНДРОВ Леонид Семёнович, доктор медицинских наук, профессор;
КАПТИЛЬНЫЙ Виталий Александрович, кандидат медицинских наук
(ответственный секретарь);

ДОННИКОВ Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук;

ИЩЕНКО Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;

КОЗЛОВСКАЯ Наталья Львовна, доктор медицинских наук, профессор;

КУЧЕРОВ Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;

НАПАЛКОВ Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор;

ФАДЕЕВ Валентин Викторович, доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.В. БАШМАКОВА (Екатеринбург), В.Ф. БЕЖЕНАРЬ (Санкт-Петербург),
J.-M. BERAUD (Франция), В.Ю. БОГАЧЁВ (Москва), Е. DELORME (Франция),
J.-C. di RENZO (Италия), Н.А. ЖАРКИН (Волгоград), С.Н. ЗАНЬКО
(Республика Беларусь), В.М. ЗУЕВ (Москва), М.И. КОВАЛЕВ (Москва),
Ф.Ю. КОПЫЛОВ (Москва), И.В. КУЗНЕЦОВА (Москва), М.А. КУРЦЕР (Москва),
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО (Москва), С.Р. МРАВЯН (Москва), А.П. НИКОНОВ (Москва),
Л.А. ОЗОЛИНЯ (Москва), Н.С.-М. ОМАРОВ (Махачкала),
В.А. ПЕТРУХИН (Москва), И.А. САЛОВ (Саратов), И.Ф. ФАТКУЛЛИН (Казань),
М.Е. ЧАЛЫЙ (Москва), Е.М. ШИФМАН (Москва), М. ШТАРК (Германия)



ЭКО • ВЕКТОР

FOUNDER:

Izdatel'stvo «Meditsina»

Publisher:

Eco-Vector

Address: office 1H, 3 liter A, Aptekarsky pereulok, 191186 Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

EDITORIAL OFFICE

Executive editor

Svetlana G. Matantseva

E-mail: arhiv.akusherstva@yandex.ru

Phone: +7 (967) 206-23-91

ADVERTISEMENT

E-mail: adv@eco-vector.com

Phone: +7(495)308-8389

The journal indexing in:

- Russian Science Citation Index
- VINITI
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodical Directory
- WorldCat

SUBSCRIPTION

<https://archivog.com>

V. F. Snegirev

ISSN 2313-8726 (Print)

ISSN 2687-1386 (Online)

ARCHIVES
**of OBSTETRICS
and GYNECOLOGY**

Arkhir Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova

Peer-review Medical Journal

Volume 10 • Issue 1 • 2023

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief **Elena A. SOSNOVA** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy Editor-in-Chief **Andrei V. MURASHKO** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leonid S. ALEKSANDROV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Vitaliy A. KAPTILNYY — Candidate of Medical Sciences (Secretary)

Andrei Ye. DONNIKOV — Candidate of Medical Sciences

Anatoly I. ISHCHEKOV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Natalya L. KOZLOVSKAYA — Doctor of Medical Sciences, Professor

Yury I. KUCHEROV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Dmitry A. NAPALKOV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Valentin V. FADEEV — Doctor of Medical Sciences, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N.V. BASHMAKOVA (Ekaterinburg), V.F. BEZHENAR (St. Petersburg),

J.-M. BERAUD (France), V.Yu. BOGACHEV (Moscow),

E. DELORME (France), J.-C. di RENZO (Italy), N.A. ZHARKIN

(Volgograd), S.N. ZANKO (Belarus Republic), V.M. ZUEV (Moscow),

M.I. KOVALEV (Moscow), F.Yu. KOPYLOV (Moscow),

I.V. KUZNETSOVA (Moscow), M.A. KURTSEV (Moscow),

G.A. MELNICHENKO (Moscow), S.R. MRVYAN (Moscow),

A.P. NIKONOV (Moscow), L.A. OZOLINA (Moscow),

N.S.-M. OMAROV (Makhachkala), V.A. PETRUKHIN (Moscow),

I.A. SALOV (Saratov), I.F. FATKULLIN (Kazan),

M.E. CHALYI (Moscow), E.M. SCHIFMAN (Moscow), M. STARK (Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

А.Г. Яцук, О.В. Яковлева, И.И. Мусин, А.Р. Янбарисова, Э.Ф. Бердигулова, Д.Д. Громенко

Аспекты этиологии, диагностики и тактики ведения пациенток
с истмико-цервикальной недостаточностью 5



В.А. Капительный, В.А. Ефимова, А.Н. Лазаренко

Возможности и перспективы таргетной терапии персистирующей папилломавирусной инфекции 13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



Л.А. Ключкина, Е.А. Соснова, А.А. Ищенко, М.М. Давыдов

Феномен гормонозависимых полинеоплазий органов женской репродуктивной системы 25



*В.В. Иванова, А.И. Ищенко, А.А. Ищенко, И.Д. Хохлова, Т.А. Джигладзе, О.Ю. Горбенко,
Е.А. Свидинская, И.В. Гадаева, Е.Г. Малюта, А. Асамбаева*

Результаты хирургической коррекции элонгации шейки матки в сочетании с опущением
стенок влагалища у пациенток репродуктивного и пременопаузального возраста 39



А.Ш. Дабузов

Оценка степени риска прогрессирования гнойно-воспалительных осложнений
у родильниц с акушерским перитонитом и возможности органосохраняющих операций 49



Г.З. Лялина, А.Г. Яцук, Р.М. Зайнуллина, А.А. Измайлов

Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в Республике Башкортостан.
Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки 55



Д.Г. Ситдикова, И.Б. Фаткуллина, Л.А. Галиуллина

Акушерские и перинатальные аспекты бессимптомной бактериурии
у несовершеннолетних беременных 67

А.Г. Яцук, И.И. Мусин, Р.М. Катаева, Э.Ф. Бердигулова, А.Р. Янбарисова, Д.Д. Громенко

Перспективы использования простагландина 11-ДМТ в акушерстве и гинекологии:
для медикаментозного аборта и для стимуляции и начала родовой деятельности
(экспериментальная работа) 73



— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

LITERATURE REVIEWS

- Al'fiya G. Yashchuk, Ol'ga V. Yakovleva, Il'nur I. Musin, Aliya R. Yanbarisova, Ehnzhe F. Berdigulova, Dar'ya D. Gromenko*
Etiologic, diagnostic, and management aspects of patients with isthmio-cervical insufficiency 5



- Vitaliy A. Kaptilnyy, Viktoriya A. Efimova, Anna N. Lazarenko*
Possibilities and prospects of targeted therapy for persistent human papillomavirus infection 13

ORIGINAL STUDY ARTICLES



- Lidiya A. Klyukina, Elena A. Sosnova, Anton A. Ishchenko, Mikhail M. Davydov*
Phenomenon of hormone-dependent polyneoplasia of the female reproductive system 25



- Viktoriya V. Ivanova, Anatoliy I. Ishchenko, Anton A. Ishchenko, Irina D. Khokhlova, Tea A. Dzhibladze, Oksana Yu. Gorbenko, Evgeniya A. Svidinskaya, Irina V. Gadaeva, Elena G. Malyuta, Ailar Asambaeva*
Results of surgical correction for cervical elongation with vaginal wall prolapse in patients of reproductive and premenopausal age 39



- Abakar Sh. Dabuzov*
Assessment of the risk of progression of purulent-inflammatory complications and the possibility of organ-preserving surgeries in puerperas with obstetric peritonitis 49



- Gul'nara Z. Lyalina, Al'fiya G. Yashchuk, Raisa M. Zainullina, Adel' A. Izmailov*
Cervical cancer incidence and mortality in the Republic of Bashkortostan:
The role of human papillomavirus in the development of cervical cancer 55



- Dinara G. Sitdikova, Irina B. Fatkullina, Liana A. Galiullina*
Obstetric and perinatal aspects of asymptomatic bacteriuria in underage pregnant women 67

- Alfiya G. Yashchuk, Il'nur I. Musin, Roksana M. Kataeva, Aliya R. Yanbarisova, Ehnzhe F. Berdigulova, Dar'ya D. Gromenko*
Prospects for the use of prostaglandin 11-deoxymisoprostol in obstetrics and gynecology:
For medical abortion and the induction and initiation of labor (experimental work) 73



DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-5-11>

Аспекты этиологии, диагностики и тактики ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью

А.Г. Ящук, О.В. Яковлева, И.И. Мусин, А.Р. Янбарисова, Э.Ф. Бердигулова, Д.Д. Громенко

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) — одна из основных причин привычного невынашивания беременности, повышающего показатели перинатальной смертности и ухудшающего репродуктивное здоровье женщины. В настоящее время существуют различные методы диагностики данной патологии во время беременности, а вне беременности диагноз в основном ставят ретроспективно при наличии в анамнезе преждевременных родов вследствие укорочения шейки матки. Основным методом лечения ИЦН во время беременности является вагинальный серкляж. Несмотря на отработанную методику, данное хирургическое вмешательство не всегда оказывается эффективным для пролонгирования беременности и несёт определённые риски для беременности: маточные сокращения, кровотечения, инфицирование, описаны также случаи разрыва шейки матки после наложения швов, что в конечном итоге может привести к выкидышу или преждевременным родам. Ввиду того, что отмечены повторные случаи потери беременности у пациенток на фоне своевременно выявленной ИЦН и проводимого хирургического лечения, они находятся в группе риска по невынашиванию беременности в дальнейшем. Для таких пациенток необходимо выработать алгоритм обследования с целью выявления особенностей их цервикальной недостаточности и лечения на прегравидарном этапе.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН); корригирование истмико-цервикальной недостаточности; привычное невынашивание беременности; серкляж; пролонгирование беременности; преждевременные роды.

Как цитировать:

Ящук А.Г., Яковлева О.В., Мусин И.И., Янбарисова А.Р., Бердигулова Э.Ф., Громенко Д.Д. Аспекты этиологии, диагностики и тактики ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 5–11. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-5-11

DOI: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-5-11

Etiologic, diagnostic, and management aspects of patients with isthmic-cervical insufficiency

Al'fiya G. Yaschuk, Ol'ga V. Yakovleva, Il'nur I. Musin, Aliya R. Yanbarisova, Ehnzhe F. Berdigulova, Dar'ya D. Gromenko

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Isthmic-cervical insufficiency (ICI) is one of the main causes of recurrent miscarriage, leading to an increase in perinatal mortality rates and a deterioration of women's reproductive health. There are currently several methods for diagnosing ICI during pregnancy. In the non-pregnant state, its diagnosis is mainly made retrospectively based on a history of preterm birth due to shortening of the cervix. The main treatment for ICI during pregnancy is cervical cerclage. Despite the well-established technique, this surgical intervention is not always effective for prolonging pregnancy and is associated with certain pregnancy risks, including uterine contractions, bleeding, and infection. Cases of cervical rupture after suturing have also been reported, which can ultimately lead to miscarriage or preterm delivery. There have been repeated cases of pregnancy loss in women even after the timely detection of ICI and surgical treatment, suggesting that these women are at risk of miscarriage in the future. For such patients, it is necessary to develop an examination algorithm to identify the various aspects of their cervical insufficiency and treatment at the pregravid stage.

Keywords: isthmic-cervical insufficiency (ICI); correction of isthmic-cervical insufficiency; habitual miscarriage; cerclage; prolongation of pregnancy; preterm delivery.

To cite this article:

Yaschuk AG, Yakovleva OV, Musin II, Yanbarisova AR, Berdigulova EF, Gromenko DD. Etiologic, diagnostic, and management aspects of patients with isthmic-cervical insufficiency. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(1):5–11. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-5-11

Received: 20.04.2022

Accepted: 19.12.2022

Published: 17.03.2023

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) — это несостоятельность шейки матки, одна из основных причин привычного невынашивания беременности, повышающего показатели перинатальной смертности и ухудшающего репродуктивное здоровье женщины [1, 2].

В настоящее время существуют методы диагностики данной патологии во время беременности, а вне беременности диагноз в основном ставят ретроспективно при наличии в анамнезе преждевременных родов вследствие укорочения шейки матки.

Основной метод лечения ИЦН во время беременности — вагинальный серкляж, однако эта хирургическая процедура не всегда оказывается эффективной.

За последние годы в мире не прослеживается тенденции к снижению числа преждевременных родов вследствие ИЦН, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной патологии.

В настоящем обзоре обобщены данные литературных источников, опубликованных в контексте эффективности корригирования ИЦН во время беременности. В базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar авторы провели поиск обзоров, материалов клинических испытаний и наблюдательных исследований по ИЦН до октября 2021 года.

В результате проведённых в последние годы исследований установлено, что в основе неполноценности шейки матки могут лежать три основных фактора: анатомический, функциональный и врождённый [3, 4]. Анатомическая ИЦН представляет собой результат посттравматических изменений шейки матки, сопровождающихся механическим расширением цервикального канала, а также травмы шейки матки в родах [5, 6]. О патогенезе функциональной ИЦН известно, что определённую роль играет раздражение α -рецепторов и торможение β -рецепторов. При гиперэстрогении увеличивается чувствительность и активация α -рецепторов, что приводит к сокращению шейки матки и расширению цервикального канала. При увеличении концентрации прогестерона увеличивается чувствительность β -рецепторов и структурных изменений в шейке матки не наблюдается [7]. Причиной может быть также возрастание содержания мышечной ткани до 50% (при норме до 15%), что неизбежно приводит к преждевременному размягчению шейки матки [8]. Врождённая ИЦН ассоциирована с пороками развития матки и генитальным инфантилизмом [9]. Значительная роль в развитии несостоятельности шейки матки принадлежит дефектам синтеза коллагена [10–12].

ДИАГНОСТИКА ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ВНЕ ЕЁ

К ультразвуковым критериям постановки диагноза ИЦН во время беременности относятся бессимптомное

укорочение длины стенок цервикального канала до менее 25 мм и дилатация цервикального канала до более 10 мм на всём протяжении [13].

Наличие у пациентки ИЦН вне беременности можно предположить лишь ретроспективно при изучении анамнеза, когда имеются потери беременности во II триместре при отсутствии других причин прерывания беременности [14]. Ультразвуковыми критериями ИЦН вне беременности могут быть укорочение длины шейки матки до менее 25 мм у нерожавших женщин и менее 30 мм у рожавших женщин и расширение цервикального канала до более 4–8 мм. Однако достоверных методов диагностики ИЦН вне беременности не существует [15].

В одном из исследований доказана целесообразность проведения метросальпингографии с использованием гормональной пробы и пайпель-биопсии эндометрия и иммуногистохимического исследования вне беременности с целью определения типа ИЦН. В результате применения данной методики доля преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей в группе пациенток с ИЦН и преждевременными родами в анамнезе снизилась в 4 раза [5].

С помощью эластографии шейки матки также можно оценить плотность ткани и выявить признаки нарушения структуры. Однако гетерогенность структуры шейки матки и её чувствительность к движению датчика усложняют интерпретацию результатов [16, 17].

В своём исследовании мы сделали упор на методики лечения ИЦН. Цервикальный серкляж — в настоящее время одна из лучших известных хирургических операций в акушерстве. Наиболее часто используются методы по Макдональду, Широкарю, Любимовой [18–20]. Выбор методики должен зависеть от личного опыта и навыков оперирующего хирурга. Возможен трансабдоминальный лапароскопический, лапаротомический и роботизированный серкляж. Трансабдоминальный способ показан женщинам с двумя и более неудачными попытками наложения швов вагинальным доступом, либо если у женщины короткая рубцово-изменённая шейка матки и наложение швов через влагалище оказывается затруднительным технически [21, 22]. Сегодня процедура производится и до наступления беременности.

Исследователи выявили, что серкляж в группе женщин с потерей беременности во II триместре в анамнезе или преждевременными родами может помочь пролонгировать беременность до 33 недель и более [7]. В 2017 году V. Berghella и соавт. провели метаанализ, по результатам которого исследователи заключили, что этот метод коррекции эффективен для женщин с одноплодной беременностью, короткой шейкой матки и преждевременными родами в анамнезе, но статистическая значимость данных результатов не подтвердилась в группе женщин, у которых в анамнезе отсутствуют преждевременные роды. И если даже в этой группе пациенток серкляж и даёт положительный результат, то он не настолько высок, как ожидалось [24, 25].

По данным клинических исследований, беременным без поздних самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов в анамнезе при постановке диагноза ИЦН и до 34-й недели беременности показан микро-низированный прогестерон в дозе 200 мг в сут [18, 26]. При отягощённом анамнезе с 16-й по 34-ю неделю также показан прогестерон.

Однако какие бы методики не использовались для серкляжа, они несут определённые риски для беременности. Хирургические манипуляции на шейке матки могут вызвать маточные сокращения, кровотечения, послужить причиной инфицирования, описаны также случаи разрыва шейки матки после наложения швов, что в конечном итоге может привести к выкидышу или преждевременным родам [27, 28]. Помимо этого применение любой из методик операции приводит к повышению частоты родоразрешения путём операции кесарева сечения.

Несмотря на отработанную методику серкляжа, данное хирургическое вмешательство не всегда оказывается эффективным для пролонгирования беременности [29]. Так, например, имеются сведения о пациентках с несколькими эпизодами поздних выкидышей или преждевременных родов, обусловленными ИЦН, которым был выполнен серкляж [30]. Исследования, посвящённые данной теме, как в нашей стране, так и за рубежом, немногочисленны, что диктует необходимость углублённого подхода к изучению данного вопроса.

Кроме того, описаны случаи применения метода реконструктивно-пластической операции на шейке матки методом расслоения, предложенного В.И. Ельцовым-Стрелковым. Основным показанием к данной операции считается рубцовая деформация шейки матки [31].

В современных литературных источниках нет убедительных данных, указывающих на эффективность данных

методов, так как эти процедуры не получили широкого применения.

Важная роль шейки матки в репродуктивной функции женщины обусловлена её структурно-функциональной целостностью. Ввиду того, что отмечены повторные случаи потери беременности у пациенток на фоне своевременно выявленной ИЦН и проведённого хирургического лечения, они находятся в группе риска по невынашиванию беременности в дальнейшем. Для таких пациенток необходимо выработать алгоритм обследования с целью выявления особенностей их цервикальной недостаточности и лечения на прегравидарном этапе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лосева О.И., Комиссарова Е.Н., Карелина Н.Р., Гайдуков С.Н., Васильев В.В. Анатомические аспекты течения и исхода беременности у женщин при истмико-цервикальной недостаточности // Врач-аспирант. 2018. Т. 90, № 5. С. 32–38.
2. Кулавский В.А., Фролов А.Л., Кулавский Е.В. Истмико-цервикальная недостаточность. Диагностические, лечебные и реабилитационные подходы. Уфа : Диалог, 2020. 314 с.
3. Бадретдинова Ф.Ф., Глебова Н.Н., Короткова Л.А., Хасанов А.Г., Трубин В.Г. Акушерская травма и рубцовая деформация шейки матки. Некоторые спорные вопросы проблемы (обзор литературы) // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 5. С. 23–31.
4. Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Графова Е.Д. Истмико-цервикальная недостаточность и генитальная инфекция // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021. Т. 23, № 8. С. 77–87. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-77-87
5. Линченко Н.А. Тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. № 1 (53). С. 15–18.
6. Callejas A., Melchor J., Faris I.H., Rus G. Hyperelastic Ex Vivo Cervical Tissue Mechanical Characterization // Sensors (Basel). 2020. Vol. 20, N. 16. P. 4362. doi: 10.3390/s20164362
7. Tantengco O., Menon R. Contractile function of the cervix plays a role in normal and pathological pregnancy and parturition // Med Hypotheses. 2020. Vol. 145. P. 110336. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110336
8. Hachem H.E., Crepau V., May-Panloup P., et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives // Int J Womens Health. 2017. Vol. 9. P. 331–345. doi: 10.2147/IJWH.S100817
9. Chifan M., Tîrnovanu M., Grigore M., Zanoschi C. Cervical incompetence associated with congenital uterine malformations // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2012. Vol. 116, N. 4. P. 1063–1068.
10. Тюрин А.В., Давлетшин Р.А., Муратова Р.М. Роль фенотипов дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития соматической патологии // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95, № 4. С. 501–505. doi: 10.17816/KMJ1830
11. Gazit Y., Jacob G., Grahame R. Ehlers-Danlos Syndrome — Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder //

Rambam Maimonides Med J. 2016. Vol. 7, N. 4. P. e0034. doi: 10.5041/RMMJ.10261

12. Sundtoft I., Uldbjerg N., Steffensen R., Sommer S., Christiansen OB. Polymorphisms in Genes Coding for Cytokines, Mannose-Binding Lectin, Collagen Metabolism and Thrombophilia in Women with Cervical Insufficiency // *Gynecol Obstet Invest.* 2016. Vol. 81, N. 1. P. 15–22. doi: 10.1159/000381620

13. Souka A., Papastefanou I., Pilalis A., Kassanos D., Papadopoulos G. Implementation of universal screening for preterm delivery by mid-trimester cervical-length measurement // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019. Vol. 53, N. 3. P. 396–401. doi: 10.1002/uog.19050

14. Фёдоров А.А., Попов А.А., Вроцкая В.С., и др. Репродуктивные результаты циркляжа матки // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019. Т. 19, № 6. С. 43–50. doi: 10.17116/rosakush20191906143

15. Жук Е.Г. Современные представления о диагностических возможностях методов лучевой визуализации рака шейки матки // *Онкологический журнал.* 2020. Т. 14, № 1. С. 61–71.

16. Eleje G., Eke A., Ikechebelu J., et al. Cervical stitch (cerclage) in combination with other treatments for preventing spontaneous preterm birth in singleton pregnancies // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 9, N. 9. P. CD012871. doi: 10.1002/14651858.CD012871.pub2

17. Zhang L., Zheng Q., Xie H., et al. Quantitative cervical elastography: a new approach of cervical insufficiency prediction // *Arch Gynecol Obstet.* 2020. Vol. 301, N. 1. P. 207–215. doi: 10.1007/s00404-019-05377-5

18. Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А., Боровков И.М. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016. Т. 10, № 2. С. 64–69. doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.064-069

19. Ветров В.В., Иванов Д.О., Резник В.А., и др. Методы эфферентной терапии в пролонгировании беременности при истмико-цервикальной недостаточности (два клинических наблюдения) // *Педиатр.* 2019. Т. 10, № 1. С. 101–106. doi: 10.17816/PED101101-106

20. Alfirevic Z., Stampalija T., Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 6, N. 6. P. CD008991. doi: 10.1002/14651858.CD008991.pub3

21. Попов А.А., Фёдоров А.А., Вроцкая В.С., и др. Хирургические методики предотвращения и коррекции невынашивания беременности // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2017. № 2. С. 80–82.

22. Попов А.А., Фёдоров А.А., Вроцкая В.С., и др. Циркляж матки после операций на шейке матки: репродуктивные исходы // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017. Т. 17, № 2. С. 27–31. doi: 10.17116/rosakush201717227-31

23. Рухляда Н.Н., Гайдуков С.Н., Томаева К.Г., и др. Истмико-цервикальная недостаточность. Хирургические и консервативные методы коррекции: учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург, 2020.

24. Berghella V., Rafael T.J., Szychowski J.M., Rust O.A., Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis // *Obstet Gynecol.* 2011. Vol. 117, N. 3. P. 663–671. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820ca847

25. Berghella V., Ciardulli A., Rust O.A., et al. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 50, N. 5. P. 569–577. doi: 10.1002/uog.17457

26. Conde-Agudelo A., Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications // *Am J Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 214, N. 2. P. 235–242. doi: 10.1016/j.jag.2015.09.102

27. Oh K.J., Romero R., Park J., et al. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency // *Am J Obstet Gynecol.* 2019. Vol. 221, N. 2. P. 140.e1–140.e18. doi: 10.1016/j.jag.2019.03.017

28. Krispin E., Danieli-Gruber S., Hadar E., et al. Primary, secondary, and tertiary preventions of preterm birth with cervical cerclage // *Arch Gynecol Obstet.* 2019. Vol. 300, N. 2. P. 305–312. doi: 10.1007/s00404-019-05184-y

29. Medley N., Vogel J., Care A., Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 11, N. 11. P. CD012505. doi: 10.1002/14651858.CD012505.pub2

30. Фёдоров А.А., Попов А.А., Вроцкая В.С., и др. Прегравидарная хирургическая подготовка после органосохранных операций при раке шейки матки // *Онкогинекология.* 2019. № 3. С. 31–41. doi: 10.52313/22278710_2019_3_31

31. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Петросян Е.И., Дуб Н.В., Куринова А.Н. Рубцовая деформация шейки матки. Современный взгляд на проблему // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019. Т. 19, № 4. С. 29–36. doi: 10.17116/rosakush20191904129

REFERENCES

1. Loseva OI, Komissarova EN, Karelin NR, Gaidukov SN, Vasiliev VV. Anatomical aspects of the course and outcome of pregnancy in women with cervical insufficiency. *"Postgraduate Doctor" Journal.* 2018;90(5):32–38. (In Russ).

2. Kulavskii VA, Frolov AL, Kulavskii EV. *Istmiko-tservikal'naya nedostatochnost'. Diagnosticheskie, lechebnye i reabilitatsionnye podkhody.* Ufa: Dialog; 2020. 314 p. (In Russ).

3. Badretdinova FF, Glebova NN, Korotkova LA, Khasanov AG, Trubin VB. Obstetric trauma and cicatricial deformity of the cervix. Some controversial issues of the problem (literature review). *Scientific review. Medical sciences.* 2016;(5):23–31. (In Russ).

4. Dolgushina VF, Alikhanova ES, Grafova ED. Cervical insufficiency and genital infection. *Medical and pharmaceutical journal "Pulse".* 2021;23(8):77–87. (In Russ). doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-77-87

5. Linchenko NA. Management of patients with cervical isthmus incompetence. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2015;(1):15–18. (In Russ).

6. Callejas A, Melchor J, Faris IH, Rus G. Hyperelastic Ex Vivo Cervical Tissue Mechanical Characterization. *Sensors (Basel).* 2020;20(16):4362. doi: 10.3390/s20164362

7. Tantengco O, Menon R. Contractile function of the cervix plays a role in normal and pathological pregnancy and parturition. *Med Hypotheses*. 2020;145:110336. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110336
8. Hachem HE, Crepau V, May-Panloup P, et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2017;9:331–345. doi: 10.2147/IJWH.S100817
9. Chifan M, Tîrnovanu M, Grigore M, Zanoschi C. Cervical incompetence associated with congenital uterine malformations. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2012;116(4):1063–1068.
10. Tyurin AV, Davletshin RA, Muratova RM. Role of heritable connective tissue diseases phenotypes in assessing the risk for internal diseases. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(4):501–505. (In Russ). doi: 10.17816/KMJ1830
11. Gazit Y, Jacob G, Grahame R. Ehlers-Danlos Syndrome — Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Med J*. 2016;7(4):e0034. doi: 10.5041/RMMJ.10261
12. Sundtoft I, Uldbjerg N, Steffensen R, Sommer S, Christiansen OB. Polymorphisms in Genes Coding for Cytokines, Mannose-Binding Lectin, Collagen Metabolism and Thrombophilia in Women with Cervical Insufficiency. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(1):15–22. doi: 10.1159/000381620
13. Souka A, Papastefanou I, Pilalis A, Kassanos D, Papadopoulos G. Implementation of universal screening for preterm delivery by mid-trimester cervical-length measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(3):396–401. doi: 10.1002/uog.19050
14. Fedorov AA, Popov AA, Vrotskaya VS, et al. Reproductive outcomes cervical cerclage. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(6):4350. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush20191906143
15. Zhuk EG. Resent considerations on diagnostic possibilities of radiation imaging methods for cervical cancer. *Oncological Journal*. 2020;14(1):61–71. (In Russ).
16. Eleje G, Eke A, Ikechebelu J, et al. Cervical stitch (cerclage) in combination with other treatments for preventing spontaneous preterm birth in singleton pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD012871. doi: 10.1002/14651858.CD012871.pub2
17. Zhang L, Zheng Q, Xie H, et al. Quantitative cervical elastography: a new approach of cervical insufficiency prediction. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(1):207–215. doi: 10.1007/s00404-019-05377-5
18. Levakov SA, Borovkova EI, Sheshukova NA, Borovkov IM. Management of patients with cervical insufficiency. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(2):64–69. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.064-069
19. Vetrov VV, Ivanov DO, Reznik VA, et al. Methods of efferent therapy in prolongation of pregnancy in the isthmic-cervical insufficiency (two clinical observations). *Pediatrician*. 2019;10(1):101–106. (In Russ). doi: 10.17816/PED101101-106
20. Alfirovic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD008991. doi: 10.1002/14651858.CD008991.pub3
21. Popov AA, Fedorov AA, Vrotskaya VS, et al. Khirurgicheskie metodiki predotvrashcheniya i korrektsii nevnashivaniya beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga*. 2017;(2):80–83. (In Russ).
22. Popov AA, Fedorov AA, Vrotskaya VS, et al. Uterine cerclage after cervix uteri surgery: Reproductive outcomes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(2):2731. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush201717227-31
23. Rukhlyada NN, Gaidukov SN, Tomaeva KG, et al. *Istmiko-tservikal'naya nedostatochnost'. Khirurgicheskie i konservativnye metody korrektsii: uchebno-metodicheskoe posobie*. Saint Petersburg; 2020. (In Russ).
24. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;117(3):663–671. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820ca847
25. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, et al. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):569–577. doi: 10.1002/uog.17457
26. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):235–242. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.102
27. Oh K, Romero R, Park J, et al. Evidence that antibiotic administration is effective in the treatment of a subset of patients with intra-amniotic infection/inflammation presenting with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):140. doi: 10.1016/j.ajog.2019.03.017
28. Krispin E, Danieli-Gruber S, Hadar E, et al. Primary, secondary, and tertiary preventions of preterm birth with cervical cerclage. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(2):305–312. doi: 10.1007/s00404-019-05184-y
29. Medley N, Vogel J, Care A, Alfirovic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD012505. doi: 10.1002/14651858.CD012505.pub2
30. Fedorov AA, Popov AA, Vrotskaya VS, et al. Preconception surgery preparation after organ preservation operations in cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2019;3(3):31–41. (In Russ). doi: 10.52313/22278710_2019_3_31
31. Buyanova SN, Shchukina NA, Petrosyan EI, Dub NV, Kurinova AN. Scarring cervical deformity. A modern view of the problem. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(4):29–36. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush20191904129

ОБ АВТОРАХ

***Янбарисова Алия Ринатовна**, студентка;
адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3, Российская Федерация;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>;
e-mail: yanbarisova1999@mail.ru

Ящук Альфия Галимовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Яковлева Ольга Владимировна, ассистент;
ORCID: 0000-0002-0429-2368;
e-mail: olgayakov-leva@mail.ru

Мусин Ильнур Ирекович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0001-5520-5845;
e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Бердигулова Энже Филюсовна, студентка;
ORCID: 0000-0002-5111-0256;
e-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru

Громенко Дарья Дмитриевна, студентка;
ORCID: 0000-0001-5638-1779;
e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

AUTHORS INFO

***Aliya R. Yanbarisova**, student;
address: 3 Lenin Street, Ufa, 450008, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>;
e-mail: yanbarisova1999@mail.ru

Al'fiya G. Yashchuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Ol'ga V. Yakovleva, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-2368>;
e-mail: olgayakov-leva@mail.ru

Il'nur I. Musin, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>;
e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Ehnzhe F. Berdigulova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5111-0256>;
e-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru

Dar'ya D. Gromenko, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-1779>;
e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-13-24>

Возможности и перспективы таргетной терапии персистирующей папилломавирусной инфекции

В.А. Капительный, В.А. Ефимова, А.Н. Лазаренко

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В то время как большинство инфекций, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются преходящими и исчезают в течение нескольких лет после контакта, 10–20% инфекций латентно персистируют, что приводит к прогрессированию заболевания и в конечном счёте — к различным формам инвазивного рака. Несмотря на клиническую эффективность недавно разработанных поливалентных профилактических вакцин против ВПЧ, эти меры профилактики не эффективны против ранее существовавшей инфекции. Кроме того, учитывая трудности, связанные с ВПЧ в регионах с ограниченным доступом к профилактической вакцинации, разработка эффективных методов лечения для борьбы с персистирующей инфекцией остаётся настоятельной необходимостью.

В этом обзоре обсуждаются не только механизмы, лежащие в основе персистирующей инфекции ВПЧ, но и перспективы иммуномодулирующих терапевтических вакцин и низкомолекулярные ингибиторы, цель которых состоит в усилении иммунного ответа хозяина против вирусной инфекции, а также препятствовании критическим взаимодействиям вирус–хозяин.

В обзоре описываются различные онкогенные механизмы реализации ВПЧ-инфекции на уровне генома клетки хозяина. Отдельное внимание уделяется молекулярным механизмам канцерогенеза на фоне персистирующей ВПЧ-инфекции, что позволяет сформировать группу риска развития неоплазии среди контингента с бессимптомным вирусноносительством.

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ); персистирующая инфекция; рак шейки матки; терапия; вакцина; поддержание эписомы; белок E2.

Как цитировать:

Капительный В.А., Ефимова В.А., Лазаренко А.Н. Возможности и перспективы таргетной терапии персистирующей папилломавирусной инфекции // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 13–24. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-13-24

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-13-24>

Possibilities and prospects of targeted therapy for persistent human papillomavirus infection

Vitaliy A. Kaptilnyy, Viktoriya A. Efimova, Anna N. Lazarenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Although most human papillomavirus (HPV) infections are transient and disappear within a few years of exposure, 10%–20% of infections persist latently, leading to disease progression, and ultimately various forms of invasive cancer. Despite the clinical efficacy of recently developed polyvalent prophylactic HPV vaccines, these preventive measures are not effective against pre-existing infections. In addition, given the difficulties associated with HPV, in areas with limited access to preventive vaccination, the development of effective treatments to control persistent infection remains an imperative need.

This review discusses not only the mechanisms underlying persistent HPV infection but also the prospect of immunomodulatory therapeutic vaccines and small molecule inhibitors that aim to enhance the host's immune response against viral infection and hinder critical virus–host interactions.

The present review describes various oncogenic mechanisms of HPV infection at the level of the host cell genome. Special attention has been paid to the molecular mechanisms of carcinogenesis associated with persistent HPV infection, which leads to the formation of a risk group for the development of neoplasia among those with asymptomatic virus carriage.

Keywords: human papillomavirus (HPV); persistent infection; cervical cancer; therapy; vaccine; maintenance of the episome; protein E2.

To cite this article:

Kaptilnyy VA, Efimova VA, Lazarenko AN. Possibilities and prospects of targeted therapy for persistent human papillomavirus infection. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(1):13–24. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-13-24

Received: 30.09.2022

Accepted: 27.01.2023

Published: 17.03.2023

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) представляет собой небольшой двухцепочечный ДНК-вирус с геномом, состоящим примерно из 8000 пар оснований. Геном ВПЧ кодирует шесть ранних генов (E1, E2, E4, E5, E6 и E7) и два поздних гена (L1 и L2) вместе с некодирующей областью. Среди ранних генов E6 и E7 имеют особое значение из-за их роли в инактивации генов-супрессоров опухолей хозяина и опухолевой прогрессии. Другие ранние гены играют решающую роль в репликации вируса, регуляции транскрипции и поддержании вирусного генома — во всех необходимых процессах для поддержания персистирующей ВПЧ-инфекции.

Установлено, что персистирующая ВПЧ-инфекция ассоциирована с цервикальным, аногенитальным раком, а также с онкологическими заболеваниями головы и шеи [1]. У большинства инфицированных иммунная система инактивирует ВПЧ в течение нескольких лет после начала заболевания; однако вирусная инфекция может продолжать латентно персистировать у определённого контингента населения. Эти пациенты с персистирующей ВПЧ-инфекцией имеют повышенный риск приобретения аномалий эпителиальных клеток и последующего развития рака в месте внедрения вируса [2].

Прогрессирование ВПЧ-инфекции до рака встречается относительно редко, но высокая распространённость вируса среди населения делает связанную с ВПЧ персистирующую инфекцию статистически значимым заболеванием. При написании данного обзора авторов в основном интересовали факторы риска, которые могут препятствовать естественному нивелированию персистирующей ВПЧ-инфекции в определённых популяциях. В нескольких исследованиях обнаружено, что наследственность и факторы образа жизни могут значительно увеличить вероятность развития персистирующей инфекции.

В ряде исследований показано, что курение, пожилой возраст, поцелуи, оральный секс и бородавки на руках могут быть факторами риска оральной инфекции ВПЧ. Касательно инфекции половых органов, отказ от контрацептивов рассматривался как фактор риска. Однако статистические данные показали, что курение хотя и увеличивает риск персистирующей оральной инфекции ВПЧ, но связь с другими факторами не была доказана. Помимо курения, употребление алкоголя также считается значительным фактором риска персистирующей оральной и генитальной ВПЧ-инфекции [2]. Интересно, что несколько генетических факторов риска, предрасполагающих человека к персистирующей ВПЧ-инфекции, также были идентифицированы, хотя связь была не очень сильной. Человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) — один из таких генетических маркеров,

некоторые его аллели, по-видимому, имеют более заметную связь с неспособностью избавиться от ВПЧ-инфекции с последующим развитием цервикального рака [3–5].

Учитывая различия в иммуногенных профилях и связанных с ними рисках среди различных этнических групп, в одном исследовании авторы предположили, что для каждой популяции следует проводить дальнейшее изучение этих генетических маркеров, чтобы выявить пациентов с повышенным риском персистенции ВПЧ и соответственно обеспечить комплексную профилактику [5]. Учитывая распространённость инфекции с более чем одним типом ВПЧ среди пациентов, коинфекцию с несколькими типами ВПЧ исследовали как потенциальный прогностический фактор последующей персистирующей инфекции. Результаты показывают, что предыдущее заражение ВПЧ увеличивает шансы заражения новым типом ВПЧ. Однако не ясно, зависит ли персистенция ВПЧ от наличия коинфекции [6].

Кроме того, обнаружено, что варианты внутри конкретного типа ВПЧ также могут предрасполагать человека к персистирующей инфекции. Например, в одном недавнем исследовании обнаружено, что только три из шести вариантов белков E6 HPV (ВПЧ) 16 были связаны с персистирующей инфекцией; помимо этого, из девяти вариантов E2 HPV 16 только два были связаны с персистирующей инфекцией [6]. Пока непонятно, как эти мутации влияют на персистенцию ВПЧ, но высказано предположение, что они могут быть связаны со способностью вируса ускользать от иммунной системы. В целом, исследования показывают, что различные факторы риска могут играть роль в персистенции ВПЧ среди небольшого подмножества инфицированных пациентов [2, 7]. Однако дополнительное исследование влияния этих факторов риска на иммунную систему человека может показать более чёткую картину развития персистирующей инфекции.

СВЯЗЬ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ И РАКА

Приблизительно 95% биоптатов рака шейки матки содержат вирусные геномы ВПЧ [1, 8]. Рак шейки матки — второе по распространённости онкологическое заболевание среди женщин во всём мире, причем ВПЧ — значимый инфекционный канцероген, требующий дальнейшего изучения. ВПЧ подразделяют на две основные подкатегории в зависимости от места первичной инфекции: α-ВПЧ обычно инфицируют генитальный эпителий и дополнительно обозначаются как вирусы высокого и низкого риска, в зависимости от их способности индуцировать рак [8]. ВПЧ высокого риска, которые чаще всего ассоциируются со злокачественными опухолями половых органов, включают ВПЧ 16, 18, 31, 33 и 45-го типов;

напротив, ВПЧ низкого риска, такие как ВПЧ 6 и 11-го типов, в основном связаны с доброкачественными папилломами в месте инфекции [8].

Хотя идентифицировано более ста типов ВПЧ, два типа высокого риска, ВПЧ 16 и ВПЧ 18 играют роль примерно в 70% случаев рака шейки матки [9]. В дополнение к связи с аногенитальным раком и раком шейки матки персистирующая ВПЧ-инфекция была также связана с онкологическими заболеваниями головы и шеи [1]. В нескольких исследованиях отмечено, что наличие персистирующей ВПЧ-инфекции — значимая предпосылка многих видов рака половых органов, а также рака ротоглотки. В случаях персистирующей ВПЧ-инфекции наличие геномной нестабильности увеличивает вероятность интеграции вирусного генома в геном хозяина [10]. Примерно в 72% взятых образцов клеток из биопсий карциномы шейки матки ВПЧ 16 был интегрирован в геном хозяина. Тем не менее наличие карцином исключительно с эписомальным ВПЧ и отсутствием обнаруживаемой интеграции ВПЧ подразумевает, что прогрессирование до карциномы не требует интеграции генома вируса папилломы человека.

Также интересно отметить, что экспрессия генов и паттерны метилирования ДНК различны у видов рака с интегрированными и неинтегрированными геномами ВПЧ, предполагается, что разные онкогенные механизмы могут играть роль в той или иной ситуации. Предполагаемое следствие интеграции вирусного генома, которое может привести к опухолевой прогрессии, заключается в нарушении открытой рамки считывания E2 (ORF) [11]. В норме белок E2 ВПЧ играет решающую роль в регуляции активации и репрессии вирусных промоторов. Первоначально предположили, что E2, связываясь с сайтами, расположенными проксимальнее промотора E6/E7, способен вытеснять другие факторы транскрипции, таким образом предотвращая образование комплекса инициации транскрипции [12]. Потеря экспрессии E2 связана с онкогенным прогрессированием ВПЧ, поскольку он нарушает регуляцию и увеличивает экспрессию вирусных онкогенных белков E6 и E7, которые, как известно, разрушают гены опухолевой супрессии p53 и pRB, соответственно [13].

Также было показано, что транскрипты мРНК E6/E7, полученные благодаря интегрированной ДНК HPV 16, имеют более высокий уровень стабильности, что отчасти способствует повышению уровня устойчивости мРНК E6/E7, обнаруживающемуся при раке шейки матки [14]. Интеграция ВПЧ может также способствовать прогрессированию рака, прерывая экспрессию и функцию ключевых генов клеток хозяина и тем самым способствуя геномной нестабильности [10, 11]. В конечном итоге становится ясно, что влияние персистирующей инфекции на прогрессирование рака весьма разнообразно и может зависеть как от возникновения, так и от локализации интеграции.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

Жизненный цикл вируса и уход от иммунного ответа

Уйдя от первоначального иммунного ответа, вирус должен сохранять свой геном в ядре клетки хозяина для достижения персистирующей формы инфекции. Хотя интеграция в геном клетки макроорганизма — вариант существования многих вирусов с длительным присутствием в клетках хозяина, папилломавирусы сохраняют свои геномы и в виде внехромосомных эписом, которые прикрепляются к ДНК хозяина [14]. Путём непрерывной репликации на низких уровнях в дифференцирующейся ткани, такой как базальный эпителий, папилломавирус способен продолжать находиться в клетке хозяина, одновременно избегая обнаружения себя иммунной системой. В течение этой стадии инфекционного цикла, известной как поддержание репликации, вирусные геномы способны разделяться на вновь образовавшиеся дочерние клетки, координируя их репликацию с репликацией клетки-хозяина. Позже вирус вступает в другую стадию инфекционного цикла — вегетативную амплификацию, в которой он реплицирует геномные продукты высокого уровня экспрессии, которые в дальнейшем будут собраны в полноценные вирусные частицы. Эта последняя стадия имеет тенденцию происходить в терминально дифференцирующихся клеточных тканях, таких как верхние слои эпидермиса, предназначенные для отшелушивания, благодаря чему вирус избегает активного контроля иммунной системы хозяина. В этих слоях отмечается высокий уровень репликации и сборки вируса, потому что в них, как правило, нет ответной иммунной реакции [15].

ПУЛЬСИРУЮЩЕЕ ПРОДВИЖЕНИЕ ВИРУСНОЙ ЭПИСОМЫ НА МИТОТИЧЕСКИХ ХРОМОСОМАХ КЛЕТКИ ЭПИТЕЛИЯ

Чтобы вирусный геном не был потерян во время клеточного деления, существует специфический механизм привязки к месту, где вирусный геном прикрепляется к митотическим хромосомам хозяина через белковые промежуточные соединения. На ранних стадиях инфекции белок E2 ВПЧ играет важную роль в установлении персистенции путём привязывания вирусных эписом к митотическим хромосомам хозяина [16]. E2 представляет собой многофункциональный белок, который имеет решающее значение для поддержания инфекции ВПЧ. Его роль в вирусной транскрипции и репликации тщательно и детально изучена и проанализирована [16, 17].

Чтобы привязать вирусные эписомы к митотическим хромосомам, E2 связывается со специфическими участками в эписоме ВПЧ [18].

В отличие от многих клеточных белков, которые временно связывают хромосомы во время митоза, у вируса папилломы крупного рогатого скота (BPV) белок E2 связан с хромосомами на протяжении всей стадии митоза [14]. Такой механизм обеспечивает сохранение вирусного генома в ядре дочерней клетки после клеточного деления. Одно исследование показало, что белок E2, кодируемый ВПЧ 11, 16 и 18-го типов, имеет способность напрямую взаимодействовать с митотическими веретёнами, тем самым сохраняя ВПЧ в точке начала репликации ДНК как «мини-хромосомы» в делящихся клетках. Вероятная область HPV E2, вовлечённая в это взаимодействие с митотическим веретеном, представляет собой последовательность из 14 аминокислот, которая сильно отличается от аналогичной последовательности в BPV-1 E2 [19].

Как показывают различные уровни вирусных копий генома на клетку, сегрегация вирусных эписом не является строго специфичным процессом. Это говорит о том, что вирусные геномы, скорее всего, случайным образом ассоциированы с хромосомами хозяина и/или митотическими веретёнами во время митоза в качестве привязанных субчастиц. Поскольку уровни E2 варьируются в той же степени между клетками, предполагается, что уровни белка E2 могут коррелировать с количеством вирусного генома, реплицирующегося в разных клетках [16]. Тем не менее, хотя хорошо известно, что E2 имеет решающее значение для эписомального поддержания, но это не единственный фактор в эписомальной привязке. Взаимодействие с клеточными белками хозяина, описанными ниже, является неотъемлемой частью поддержания персистирующей инфекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ E2 С РЕЦЕПТОРАМИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ

Из-за ключевой роли E2 в поддержании персистирующей инфекции его взаимодействие с белками хозяина представляет особый интерес. Хотя почти все папилломавирусы экспрессируют E2 и поддерживают свои геномы за счёт эписомального связывания с митотическим хроматином, белки хозяина, на которые нацелен вирусный белок E2, в значительной степени зависят от конкретного типа папилломавируса [16]. Раннее протеомное исследование идентифицировало бромодомен-содержащий белок 4 (BRD4), также известный как митотический хромосомно-ассоциированный белок (MCAP), в качестве критического кофактора по связыванию для E2 [19].

BRD4 — представитель большого семейства белков, известных как бром- и экстрактерминальные (BET) белки, которые взаимодействуют с ацетилированными гистонами

в хроматине и функционируют как «считыватели» гистонного кода. Считается, что BRD4 может иметь функцию «заметки», связываясь со специфическими сегментами митотического хроматина и маркируя их для передачи эпигенетической информации дочерним клеткам. Наблюдалась совместная локализация E2 и BRD4 на конденсированных митотических хромосомах, и исследователи определили, что комплекс E2–BRD4 играет роль в BPV E2-опосредованной сегрегации вирусных эписом [19]. Эксперименты с рентгеновской кристаллографией прояснили специфическое связывание между N-концевым доменом трансактивации HPV E2 и высококонсервативной областью C-концевого домена BRD4 [20].

Кроме того, исследования мутагенеза показали, что делеции и мутации в N-концевом домене E2 отрицательно влияют на связывание E2 с BRD4, а также на хромосомную локализацию E2 [21]. Дополнительные исследования показали, что обработка клеток, поддерживающих эписомы PV, только с помощью C-концевого домена BRD4 препятствует способности E2 привязывать вирусные эписомы к митотическим хромосомам путём конкурентного ингибирования его взаимодействия с функциональным полноразмерным, ассоциированным с хромосомой BRD4 [19, 20]. Многие, но не все папилломавирусы, по-видимому, экспрессируют BRD4, чтобы поддерживать эписомальное привязывание на протяжении всего митоза. Исследователи продемонстрировали, что в дополнение к поддержанию эписом, BRD4 жизненно важен для способности E2 активировать транскрипцию во всех папилломавирусах [21]. Таким образом, взаимодействие E2–BRD4 играет важнейшую роль на нескольких стадиях жизненного цикла ВПЧ и, следовательно, представляет собой отличную мишень для разработки противовирусных терапевтических средств с целью прерывания персистенции инфекции.

Разнообразные типы папилломавируса поддерживают способность вирусов взаимодействовать с различными клеточными структурами клетки хозяина. Исследования показали, что белки α - и β -HPV E2, вероятно, взаимодействуют с клеточными мишенями в дополнение к BRD4 и, кроме того, связываются с отдельными областями хромосомы хозяина [16, 21]. В исследовании J.G. Oliveira и др. показано, что белки E2 из четырех α -папилломавирусов взаимодействуют с хромосомами хозяина в течение разных временных промежутков [16]. Возможные факторы, которые могут способствовать взаимодействию между E2 и хроматином хозяина, включают геликазу ДНК, TopBP1 и ChIR1 [21, 22].

Установлено, что HPV16 E2 колокализуется с TopBP1, следовательно, возможно, что TopBP1 является ассоциированным с клеточным хроматином рецептором для E2 [22]. TopBP1 представляет собой клеточный белок, тесно регулируемый клеточным циклом, играющий роль в инициации репликации клеточной ДНК, митотической прогрессии, а также репликации вирусной ДНК.

Экспериментально продемонстрировано, что взаимодействие между HPV16 E2 и TopBP1 способствует репликации вирусной ДНК и поддержанию эписомального генома [21].

Установлено, что ChIR1 — ключевой клеточный партнёр E2. J.L. Parish и соавт. продемонстрировали с помощью экспериментов по внутриклеточной совместной локализации, что HPV 11 и BPV 1 E2s совместно с ChIR1 локализируются на хромосоме во время профазы [22, 23]. Однако в то время как ChIR1 мигрирует к полюсам веретена после перехода в метафазу, белки E2 из обоих вирусов остаются связанными с хромосомой на протяжении всего митоза. Поэтому авторы предположили, что ChIR1 необходим для загрузки E2 на митотические хромосомы [22]. Поскольку установлено, что ChIR1 диссоциирует от митотических фокусов E2 в конце профазы, всё ещё вероятно, что E2 зависит от других белков-хозяев, таких как TopBP1 или BRD4, для поддержания своего прикрепления к хромосоме; следует отметить, что специфические белковые взаимодействия могут варьировать в зависимости от типа папилломавируса [16].

Таким образом, взаимодействия E2–белок–хозяин, которые способствуют механизмам поддержания эписомы, выявили новые терапевтические мишени для устранения персистирующей инфекции.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ

Вакцины для профилактики ВПЧ

Разработка профилактических вакцин, таких как Гардасил, нацеленный на ВПЧ 6, 11, 16 и 18, стала поворотным моментом в области профилактики ВПЧ, поскольку обеспечила эффективную профилактическую меру общественного здравоохранения против ВПЧ [11]. Однако, поскольку иммунологическая защита ограничена определёнными типами ВПЧ, Гардасил не обеспечивает универсальной защиты от ВПЧ-инфекции и не эффективен для лечения уже существующей ВПЧ-инфекции. Тем не менее, поскольку Гардасил оказался высокоэффективным против наиболее распространённых типов ВПЧ, он значительно снизил общий статистический показатель ассоциированной заболеваемости [24].

В последние годы девятивалентная вакцина против ВПЧ (ВПЧ 6/11/16/18/31/33/45/52/58), обеспечивающая защиту примерно от 90% связанных с ВПЧ раковых и других заболеваний, лицензирована FDA (Food and Drug Administration, USA) для использования у молодых людей. Несмотря на увеличение диапазона и эффективности этих вакцин, скрининг на ВПЧ остаётся важным инструментом, особенно для женщин из группы риска, которые не были вакцинированы, или женщин, у которых вакцина оказалась неэффективной [24, 25]. Важно отметить

также, что вакцины против ВПЧ, используемые в настоящее время, не обеспечивают защиту от всех типов ВПЧ, связанных с раком шейки матки и другими видами рака, что оправдывает необходимость постоянного скрининга и разработки дополнительных терапевтических возможностей для лечения случаев после перенесённого инфекционного заболевания.

Предпосылки для разработки терапевтических вакцин

В настоящее время также проводятся клинические исследования потенциальных терапевтических вакцин, которые, в отличие от профилактических вакцин, борются с ВПЧ-инфекцией посредством иммунотерапии. В большинстве случаев инфекция ВПЧ, как правило, излечивается иммунной системой без вмешательства через 1–2 года после заражения; считается, что персистирующая инфекция, скорее всего, связана с отсутствием ВПЧ-специфического Т-клеточного иммунитета. В отличие от профилактических вакцин, которые основаны на индукции специфических антител и В-клеток памяти [26], терапевтические вакцины пытаются укрепить адаптивный иммунитет Т-клеток против ВПЧ. Это достигается за счёт праймирования нативных Т-клеток, необходимого для производства цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), нацеленных на ВПЧ-инфицированные клетки, а также генерирования CD4+ Т-клеток для производства необходимых цитокинов и усиления антигенпрезентирующих клеток (АПК).

Дендритные клетки представляют собой важное подмножество АПК, они участвуют в захвате и представлении антигенов Т-клеткам и находятся в центре внимания многих терапевтических вакцин. Для борьбы с персистирующей инфекцией ВПЧ разработаны многочисленные вакцины на основе ДНК, которые в настоящее время находятся на различных стадиях клинических исследований. Эти вакцины функционируют путём введения значительного количества вирусной ДНК внутрикожно или внутримышечно, где миоциты затем экспрессируют антиген, кодируемый ДНК. Экспрессированный секретрируемый антиген затем распознают и поглощают дендритные клетки, а затем экспрессируют на комплексах МНС (major histocompatibility complex), которые презентуются CD8+ Т-клеткам [27, 28].

GX-188E — одна из таких недавно разработанных терапевтических ДНК-вакцин, предназначенных для экспрессии слитых белков E6 и E7 и увеличения презентации этих антигенов ВПЧ дендритными клетками. Расположены гены E6 и E7 в ДНК-вакцине таким образом, чтобы сделать рекомбинантные белки неспособными расщеплять белок p53 (транскрипционный фактор) и pRb (белок-супрессор опухолей). Вакцина GX-188E кажется многообещающим терапевтическим средством из-за её продемонстрированной способности индуцировать E6/E7-специфический Т-клеточный иммунный ответ у пациентов

с поражениями высокой степени. В частности, полифункциональный CD8+ Т-клеточный ответ был связан с клиническим исчезновением ВПЧ, а также с полной регрессией поражений у семи из девяти пациентов, участвовавших в исследовании [26].

Однако, несмотря на эффективность, продемонстрированную в этом исследовании, может потребоваться больший размер выборки для более тщательной оценки скорости отклика GX-188E. Установлено, что электропорация (создание пор в бислойной липидной мембране под воздействием электрического тока), наряду с вакцинацией ДНК, повышает эффективность вакцины за счёт модификации клеточной мембраны для увеличения поглощения ДНК и стимулирования воспаления и рекрутирования АПК в месте вакцинации [27].

Исследования *in vitro* показали, что одним из методов стимуляции более эффективного специфического ответа цитотоксических Т-лимфоцитов ВПЧ Е6/Е7 является введение ДНК ВПЧ через олигоманнозную липосому (OML), а не через стандартную липосому. Потребуется дальнейшие исследования *in vivo* для оценки потенциала OML-HPV в качестве эффективной терапевтической вакцины. Тем не менее среди различных классов терапевтических вакцин вакцины против ВПЧ на основе ДНК и белка кажутся менее эффективными, вероятно, потому, что они не вызывают достаточного начального иммунного ответа [28]. Наряду с этими вакцинами необходимы адъюванты, такие как имихимод или цидофовир, которые служат агонистами различных Toll-подобных (Toll-like) рецепторов, чтобы усилить первоначальный иммунный ответ на вакцину и обеспечить длительную защиту [26].

Для решения проблемы низкой эффективности данных вакцин предложены новые модели терапевтических вакцин. Например, недавнее исследование с использованием живого аттенуированного вируса гриппа А в качестве вакцинного вектора для экспрессии слитых трансгенов ВПЧ Е6/Е7 продемонстрировало его способность вызывать более широкий иммунный ответ по сравнению с вакцинацией одним рекомбинантным белком. В этом случае сам вектор гриппа действует как адъювант. Это исследование раскрывает потенциал этой рекомбинантной вакцины не только для индукции более сильного клеточного иммунного ответа, но и для стимуляции регрессии поражений у мышей. Кроме того, поскольку в течение жизненного цикла вируса гриппа не создаются промежуточные ДНК, любая теоретическая интеграция Е6 или Е7 в геном хозяина становится невозможной, что безусловно должно повысить эффективность данных препаратов [29].

Клинические исследования также продемонстрировали высокий потенциал эффективности использования модифицированного вируса коровьей оспы Ankara (MVA) в качестве альтернативного аттенуированного вирусного вектора для разработки терапевтических вакцин. Рекомбинантный MVA, сконструированный для экспрессии BPV E2 (MVA E2), продемонстрировал свою потенциальную

эффективность в качестве альтернативного внутриэпителиального лечения поражений, вызванных ВПЧ. После клинического испытания II фазы с участием 34 пациентов с поражениями высокой степени тяжести отмечено, что MVA E2 вызывает специфический цитотоксический ответ у всех пациентов, о чём свидетельствует образование антител, специфичных к MVA E2. Кроме того, лечение MVA E2 привело к устранению поражения у 58,9% пациентов и значительному уменьшению (до 60%) размера поражения у 41,2% пациентов. В отличие от контрольных пациенток, которых лечили конизацией, у пациенток, получавших MVA E2, не было признаков рецидива поражения [30]. Эти результаты показывают, что физическое удаление поражения, хотя и временно эффективное, не устраняет персистирующую ВПЧ-инфекцию окончательно. Эффективное устранение поражений, предотвращение рецидивов, а также отсутствие неблагоприятных побочных эффектов делают MVA E2 и аналогичные терапевтические вакцины потенциальными кандидатами для будущих терапевтических средств лечения ВПЧ.

Вакцины на основе цельных дендритных клеток (DC) также были предложены в качестве терапевтической стратегии для пациенток с ранними стадиями рака шейки матки. Эти вакцины разрабатываются путём культивирования моноцитов, полученных от пациенток, в зрелые дендритные клетки с последующим импульсным воздействием определённого антигена или пептида. Когда эти модифицированные дендритные клетки затем вводят пациенту, они вызывают аналогичные гуморальные и клеточные иммунные ответы посредством активации нижестоящих иммунных процессов [31]. Клинические исследования полноразмерных ВПЧ Е7-импульсных дендритных клеточных вакцин продемонстрировали хорошую переносимость DC-вакцин, а также Е7-специфический гуморальный ответ у всех иммунизированных пациентов, хотя наблюдаемый Т-клеточный ответ оказался несколько вариабельным среди протестированных пациентов.

Несмотря на достигнутые успехи, при разработке терапевтических вакцин возникают серьёзные проблемы. Многие формы вакцин, хотя и многообещающие *in vitro* и *in vivo*, оказались клинически неэффективными, возможно из-за того, что индуцированные CD4+ и CD8+ Т-клеточные ответы не были ни достаточно сильными, ни достаточно стабильными [26]. Некоторые из этих проблем связаны с персистирующей инфекцией ВПЧ, вызывающей ряд изменений, которые подавляют иммунную систему. В настоящее время проводятся исследования, связанные с иммуносупрессивными механизмами, с участием Т-регуляторных клеток, которые могут привести к появлению подходящей терапии, способствующей более благоприятному балансу иммунных реакций [24, 28]. С учётом этих данных наиболее практичным подходом к полному излечению может быть комбинация противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

ХИМИОПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

Одно предварительное исследование показало, что интравагинальное вливание CIZAR® (соединения цитрата цинка) эффективно устраняет несколько типов цервикальной ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска. Хотя механизм действия цинка для достижения этого эффекта ещё не был тщательно исследован, считается, что компонент цинка активирует клеточный иммунный ответ, стимулируя выработку Т-клеток [32]. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы окончательно охарактеризовать механизмы действия этого соединения цитрата цинка и определить его эффективность в отношении устранения инфекции ВПЧ и предотвращения рецидивов поражения.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ

Можно сделать вывод из предыдущего обсуждения, что белок-белковые взаимодействия обеспечивают более специфические терапевтические окна для устранения персистирующей репликации ВПЧ путём прерывания процессов, важных для жизненного цикла ВПЧ, таких как репликация ДНК, поддержание эписомы или транскрипция вируса; таким образом латентная инфекция может быть ликвидирована, поскольку вирус не может поддерживать свой геном в делящихся клетках. Небольшие молекулярные ингибиторы и методы лечения на основе нуклеиновых кислот, нацеленные на эти взаимодействия, оказались многообещающими нетрадиционными терапевтическими средствами и в настоящее время проходят клинические испытания [33].

Однако нацеливание на конкретные белок-белковые взаимодействия также будет зависеть от стадии дисплазии, а также от типа папилломавируса. Следовательно, в дополнение к усовершенствованию терапевтических возможностей также необходимо разработать специальные системы диагностики и классификации прогрессирования ВПЧ-инфекции. Взаимодействие между E2 и его партнёрами по связыванию с хозяином — перспективная мишень для терапевтической разработки из-за его роли в поддержании эписом, а также в транскрипции и репликации вируса. Например, блокирование взаимодействия BPV E2–BRD4 предотвращает митотическую хромосомную локализацию E2 и вирусного генома, тем самым предотвращая поддержание эписом [19].

В более поздних исследованиях обнаружено, что аналогичный результат возникает в результате ингибирования взаимодействия ВПЧ 16 E2–BRD4. Более того, недавние исследования показали, что прерывание функции E2–BRD4 может дополнительно ингибировать экспрессию

и репликацию вирусных генов [21]. Дополнительные исследования показывают, что нацеливание на взаимодействие между E2 и другими идентифицированными клеточными белками хозяина может быть эффективной терапевтической стратегией для устранения персистирующей инфекции, обеспечивая основу для подхода к разработке терапевтических средств, специфичных для ВПЧ [16, 21, 22].

Высокоспецифичные методы визуализации, такие как бимолекулярная флуоресцентная комплементация и ловушка белок-белкового взаимодействия млекопитающих (MAPPIT), также окажутся неотъемлемой частью идентификации этих синтетических и встречающихся в природе низкомолекулярных ингибиторов [21, 34, 35]. Тем не менее важно учитывать, что терапевтические средства, направленные на взаимодействие E2 и хозяина, могут оказаться актуальными для элиминации эписомального ВПЧ только на тех стадиях ВПЧ-инфекции, на которых ещё не произошла интеграция. Хотя предложенные ингибиторы E1–E2 обладают одинаковым теоретическим эффектом с точки зрения ингибирования персистирующей инфекции путём предотвращения репликации вируса, нюансы структурного связывания E1–E2 между типами папилломавирусов делают его сложной терапевтической мишенью [17]. Из-за различия аминокислотных последовательностей среди белков ВПЧ разных типов будут необходимы, вероятно, различные классы лекарств для воздействия на множественные специфические связи вирус-хозяин.

ПЕРСПЕКТИВЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Продвижение Гардасила и других поливалентных профилактических вакцин обеспечивает профилактические меры общественного здравоохранения, направленные против инфекции ВПЧ, однако проблемы, связанные с ВПЧ, остаются актуальными в регионах, где доступ к регулярному скринингу и вакцинации невозможен. Таким образом, разработка противовирусных препаратов наряду с терапевтическими вакцинами для лечения постинфекции ВПЧ остаётся актуальной необходимостью. Прерывание взаимодействий вирус-хозяин, характерных для персистенции ВПЧ, имеет большой потенциал для подавления персистирующей ВПЧ-инфекции, которая в противном случае может перейти в рак. Примечательно, что эти белок-белковые взаимодействия различаются между типами PV и имеют незначительные изменения в соответствующих аминокислотных последовательностях белка-мишени, что может резко повлиять на эффективность лекарственного средства.

Таким образом, вероятность разработки ВПЧ-универсального противовирусного препарата в настоящее время остаётся низкой. Нацеливание на более узкий спектр клеточных белков, с которыми взаимодействуют

белки ВПЧ, обеспечивает альтернативный вариант для разработки терапевтического средства против ВПЧ; однако побочные эффекты, вызванные блокированием этих белков во время нормальных клеточных процессов, могут перевешивать потенциальные преимущества, получаемые от вмешательства в функционирование вируса. Конкретные методы доставки лекарств и исследования комплексных клеточных путей, связанных с патогенезом ВПЧ, могут свести к минимуму эти неблагоприятные исходы.

С практической точки зрения, для эффективного лечения персистирующей ВПЧ-инфекции может потребоваться несколько классов противовирусных препаратов в зависимости от типов ВПЧ, стадий и очагов инфекции. Несмотря на эти оговорки, выявленные в последнее десятилетие данные о молекулярных механизмах патогенеза ВПЧ открывают перспективы для разработки высокоспецифичных и эффективных противовирусных препаратов и иммуномодулирующих вакцин для лечения персистирующей ВПЧ-инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galloway D.A., Laimins L.A. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis // *Curr Opin Virol.* 2015. Vol. 14. P. 87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001
2. Boldogh I., Albrecht T., Porter D.D. Persistent viral infections. In: Baron S., editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston, USA : University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
3. Peng S., Trimble C., Wu L., et al. HLA-DQB1*02-restricted HPV-16 E7 peptide-specific CD4+ T-cell immune responses correlate with regression of HPV-16-associated high-grade squamous intraepithelial lesions // *Clin Cancer Res.* 2007. Vol. 13, N. 8. P. 2479–2487. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2916
4. Wank R., Thomssen C. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3 // *Nature.* 1991. Vol. 352. P. 723–725. doi: 10.1038/352723a0
5. Bernal-Silva S., Granados J., Gorodezky C., et al. HLA-DRB1 class II antigen level alleles are associated with persistent HPV infection in mexican women; a pilot study // *Infect Agent Cancer.* 2013. Vol. 8, N. 1. P. 31. doi: 10.1186/1750-9378-8-31
6. Rousseau M.C., Pereira J.S., Prado J.C., et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection // *J Infect Dis.* 2001. Vol. 184, N. 12. P. 1508–1517. doi: 10.1086/324579
7. La Torre G., de Waure C., Chiaradia G., Mannocci A., Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: A systematic review and meta-analysis // *Vaccine.* 2007. Vol. 25, N. 50. P. 8352–8358. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.09.027
8. Lizano M., Berumen J., García-Carrancá A. HPV-related carcinogenesis: basic concepts, viral types and variants // *Arch Med Res.* 2009. Vol. 40, N. 6. P. 428–434. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.06.001
9. Lowy D.R., Schiller J.T. Reducing HPV-associated cancer globally // *Cancer Prev Res.* 2012. Vol. 5, N. 1. P. 18–23. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0542
10. Akagi K., Li J., Broutian T.R., et al. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal ge-

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

nostic instability // *Genome Res.* 2014. Vol. 24, N. 2. P. 185–199. doi: 10.1101/gr.164806.113

11. Cullen A.P., Reid R., Campion M., Lörincz A.T. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm // *J Virol.* 1991. Vol. 65, N. 2. P. 606–612. doi: 10.1128/JVI.65.2.606-612.1991

12. Steger G., Corbach S. Dose-dependent regulation of the early promoter of human papillomavirus type 18 by the viral E2 protein // *J Virol.* 1997. Vol. 71, N. 1. P. 50–58. doi: 10.1128/JVI.71.1.50-58.1997

13. Huibregtse J.M., Scheffner M., Howley P.M. A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18 // *EMBO J.* 1991. Vol. 10, N. 13. P. 4129–4135. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb04990.x

14. Jeon S., Lambert P.F. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: Implications for cervical carcinogenesis // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995. Vol. 92, N. 5. P. 1654–1658. doi: 10.1073/pnas.92.5.1654

15. Groves I.J., Coleman N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease // *J Pathol.* 2015. Vol. 235, N. 4. P. 527–538. doi: 10.1002/path.4496

16. Oliveira J.G., Colf L.A., McBride A.A. Variations in the association of papillomavirus E2 proteins with mitotic chromosomes // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006. Vol. 103, N. 4. P. 1047–1052. doi: 10.1073/pnas.0507624103

17. Newell G.R., Kremenz E.T., Roberts J.D. Excess occurrence of cancer of the oral cavity, lung, and bladder following cancer of the cervix // *Cancer.* 1975. Vol. 36, N. 6. P. 2155–2158. doi: 10.1002/cncr.2820360933

18. McPhillips M.G., Ozato K., McBride A.A. Interaction of bovine papillomavirus E2 protein with Brd4 stabilizes its association with chromatin // *J Virol.* 2005. Vol. 79, N. 14. P. 8920–8932. doi: 10.1128/JVI.79.14.8920-8932.2005

19. Van Tine B.A., Dao L.D., Wu S.-Y., et al. Human papillomavirus (HPV) origin-binding protein associates with mitotic spindles to enable viral DNA partitioning // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. Vol. 101, N. 12. P. 4030–4035. doi: 10.1073/pnas.0306848101
20. Abbate E.A., Voitenleitner C., Botchan M.R. Structure of the papillomavirus DNA-tethering complex E2:Brd4 and a peptide that ablates HPV chromosomal association // *Mol Cell*. 2006. Vol. 24, N. 6. P. 877–889. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.002
21. Helfer C.M., Wang R., You J. Analysis of the papillomavirus E2 and bromodomain protein Brd4 interaction using bimolecular fluorescence complementation // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, N. 10. P. e77994. doi: 10.1371/journal.pone.0077994
22. Parish J.L., Bean A.M., Park R.B., Androphy E.J. ChIR1 is required for loading papillomavirus E2 onto mitotic chromosomes and viral genome maintenance // *Mol Cell*. 2006. Vol. 24, N. 6. P. 867–876. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.005
23. Hirota Y., Lahti J.M. Characterization of the enzymatic activity of hChIR1, a novel human DNA helicase // *Nucleic Acids Res*. 2000. Vol. 28, N. 4. P. 917–924. doi: 10.1093/nar/28.4.917
24. Christensen N.D., Budgeon L.R. Vaccines and immunization against human papillomavirus // *Curr Probl Dermatol*. 2014. Vol. 45. P. 252–264. doi: 10.1159/000356183
25. Mollers M., King A.J., Knol M.J., et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccine against incident and persistent infections among young girls: Results from a longitudinal dutch cohort study // *Vaccine*. 2015. Vol. 33, N. 23. P. 2678–2683. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.016
26. Kim T.J., Jin H.-T., Hur S.-Y., et al. Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients // *Nat Commun*. 2014. Vol. 5. P. 5317. doi: 10.1038/ncomms6317
27. Lee S.-J., Yang A., Wu T.C., Hung C.-F. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research // *J Gynecol Oncol*. 2016. Vol. 27, N. 5. P. e51. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e51
28. Van de Wall S., Nijman H.W., Daemen T. HPV-specific immunotherapy: key role for immunomodulators // *Anticancer Agents Med Chem*. 2014. Vol. 14, N. 2. P. 265–279. doi: 10.2174/187152061402140128163306
29. Jindra C., Huber B., Shafit-Keramat S., et al. Attenuated recombinant influenza A virus expressing HPV16 E6 and E7 as a novel therapeutic vaccine approach // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, N. 9. P. e0138722. doi: 10.1371/journal.pone.0138722
30. García-Hernández E., González-Sánchez J.L., Andrade-Manzano A., et al. Regression of papilloma high-grade lesions (CIN 2 and CIN 3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine // *Cancer Gene Ther*. 2006. Vol. 13, N. 6. P. 592–597. doi: 10.1038/sj.cgt.7700937
31. Adams M., Navabi H., Jasani B., et al. Dendritic cell (DC) based therapy for cervical cancer: Use of DC pulsed with tumour lysate and matured with a novel synthetic clinically non-toxic double stranded RNA analogue poly [I]:Poly [C(12)U] (Ampligen R) // *Vaccine*. 2003. Vol. 21, N. 7–8. P. 787–790. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00599-6
32. Kim J.H., Bae S.N., Lee C.W., et al. A pilot study to investigate the treatment of cervical human papillomavirus infection with zinc-citrate compound (CIZAR®) // *Gynecol Oncol*. 2011. Vol. 122, N. 2. P. 303–306. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.026
33. Carlos de Freitas A., da Conceicao Gomes Leitao M., Coimbra E.C. Prospects of molecularly-targeted therapies for cervical cancer treatment // *Curr Drug Targets*. 2015. Vol. 16, N. 1. P. 77–91. doi: 10.2174/1389450116666141205150942
34. Lemmens I., Lievens S., Tavernier J. MAPPIT, a mammalian two-hybrid method for in-cell detection of protein–protein interactions // *Methods Mol Biol*. 2015. Vol. 1278. P. 447–455. doi: 10.1007/978-1-4939-2425-7_29
35. Yan J., Li Q., Lievens S., Tavernier J., You J. Abrogation of the Brd4-positive transcription elongation factor B complex by papillomavirus E2 protein contributes to viral oncogene repression // *J Virol*. 2010. Vol. 84, N. 1. P. 76–87. doi: 10.1128/JVI.01647-09

REFERENCES

1. Galloway DA, Laimins LA. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Curr Opin Virol*. 2015;14:87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001
2. Boldogh I, Albrecht T, Porter DD. Persistent viral infections. In: Baron S., editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston, USA: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
3. Peng S, Trimble C, Wu L, et al. HLA-DQB1*02-restricted HPV-16 E7 peptide-specific CD4+ T-cell immune responses correlate with regression of HPV-16-associated high-grade squamous intraepithelial lesions. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2479–2487. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2916
4. Wank R, Thomssen C. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3. *Nature*. 1991;352:723–725. doi: 10.1038/352723a0
5. Bernal-Silva S, Granados J, Gorodezky C, et al. HLA-DRB1 class II antigen level alleles are associated with persistent HPV infection in mexican women; a pilot study. *Infect Agent Cancer*. 2013;8(1):31. doi: 10.1186/1750-9378-8-31
6. Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, et al. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis*. 2001;184(12):1508–1517. doi: 10.1086/324579
7. La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2007;25(50):8352–8358. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.09.027
8. Lizano M, Berumen J, García-Carrancá A. HPV-related carcinogenesis: basic concepts, viral types and variants. *Arch Med Res*. 2009;40(6):428–434. doi: 10.1016/j.arcmed.2009.06.001
9. Lowy DR, Schiller JT. Reducing HPV-associated cancer globally. *Cancer Prev Res*. 2012;5(1):18–23. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0542
10. Akagi K, Li J, Broutian TR, et al. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability. *Genome Res*. 2014;24(2):185–199. doi: 10.1101/gr.164806.113
11. Cullen AP, Reid R, Campion M, Lörcincz AT. Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol*. 1991;65(2):606–612. doi: 10.1128/JVI.65.2.606-612.1991

12. Steger G, Corbach S. Dose-dependent regulation of the early promoter of human papillomavirus type 18 by the viral E2 protein. *J Virol.* 1997;71(1):50–58. doi: 10.1128/JVI.71.1.50-58.1997
13. Huibregtse JM, Scheffner M, Howley PM. A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18. *EMBO J.* 1991;10(13):4129–4135. doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb04990.x
14. Jeon S, Lambert PF. Integration of human papillomavirus type 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNAs: Implications for cervical carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92(5):1654–1658. doi: 10.1073/pnas.92.5.1654
15. Groves IJ, Coleman N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *J Pathol.* 2015;235(4):527–538. doi: 10.1002/path.4496
16. Oliveira JG, Colf LA, McBride AA. Variations in the association of papillomavirus E2 proteins with mitotic chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(4):1047–1052. doi: 10.1073/pnas.0507624103
17. Newell GR, Krentz ET, Roberts JD. Excess occurrence of cancer of the oral cavity, lung, and bladder following cancer of the cervix. *Cancer.* 1975;36(6):2155–2158. doi: 10.1002/cncr.2820360933
18. McPhillips MG, Ozato K, McBride AA. Interaction of bovine papillomavirus E2 protein with Brd4 stabilizes its association with chromatin. *J Virol.* 2005;79(14):8920–8932. doi: 10.1128/JVI.79.14.8920-8932.2005
19. Van Tine BA, Dao LD, Wu S-Y, et al. Human papillomavirus (HPV) origin-binding protein associates with mitotic spindles to enable viral DNA partitioning. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(12):4030–4035. doi: 10.1073/pnas.0306848101
20. Abbate EA, Voitenleitner C, Botchan MR. Structure of the papillomavirus DNA-tethering complex E2:Brd4 and a peptide that ablates HPV chromosomal association. *Mol Cell.* 2006;24(6):877–889. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.002
21. Helfer CM, Wang R, You J. Analysis of the papillomavirus E2 and bromodomain protein Brd4 interaction using bimolecular fluorescence complementation. *PLoS ONE.* 2013;8(10):e77994. doi: 10.1371/journal.pone.0077994
22. Parish JL, Bean AM, Park RB, Androphy EJ. ChlR1 is required for loading papillomavirus E2 onto mitotic chromosomes and viral genome maintenance. *Mol Cell.* 2006;24(6):867–876. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.005
23. Hirota Y, Lahti JM. Characterization of the enzymatic activity of hChlR1, a novel human DNA helicase. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(4):917–924. doi: 10.1093/nar/28.4.917
24. Christensen ND, Budgeon LR. Vaccines and immunization against human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol.* 2014;45:252–264. doi: 10.1159/000356183
25. Mollers M, King AJ, Knol MJ, et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccine against incident and persistent infections among young girls: Results from a longitudinal dutch cohort study. *Vaccine.* 2015;33(23):2678–2683. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.016
26. Kim TJ, Jin H-T, Hur S-Y, et al. Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients. *Nat Commun.* 2014;5:5317. doi: 10.1038/ncomms6317
27. Lee S-J, Yang A, Wu TC, Hung C-F. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(5):e51. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e51
28. Van de Wall S, Nijman HW, Daemen T. HPV-specific immunotherapy: key role for immunomodulators. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014;14(2):265–279. doi: 10.2174/187152061402140128163306
29. Jindra C, Huber B, Shafit-Keramat S, et al. Attenuated recombinant influenza a virus expressing HPV16 E6 and E7 as a novel therapeutic vaccine approach. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0138722. doi: 10.1371/journal.pone.0138722
30. García-Hernández E, González-Sánchez JL, Andrade-Manzano A, et al. Regression of papilloma high-grade lesions (CIN 2 and CIN 3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine. *Cancer Gene Ther.* 2006;13(6):592–597. doi: 10.1038/sj.cgt.7700937
31. Adams M, Navabi H, Jasani B, et al. Dendritic cell (DC) based therapy for cervical cancer: Use of DC pulsed with tumour lysate and matured with a novel synthetic clinically non-toxic double stranded RNA analogue poly [I]:Poly [C(12)U] (Ampligen R). *Vaccine.* 2003;21(7–8):787–790. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00599-6
32. Kim JH, Bae SN, Lee CW, et al. A pilot study to investigate the treatment of cervical human papillomavirus infection with zinc-citrate compound (CIZAR®). *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):303–306. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.026
33. De Freitas AC, da Conceicao Gomes Leitao M, Coimbra EC. Prospects of molecularly-targeted therapies for cervical cancer treatment. *Curr Drug Targets.* 2015;16(1):77–91. doi: 10.2174/1389450116666141205150942
34. Lemmens I, Lievens S, Tavernier J. MAPPIT, a mammalian two-hybrid method for in-cell detection of protein–protein interactions. *Methods Mol Biol.* 2015;1278:447–455. doi: 10.1007/978-1-4939-2425-7_29
35. Yan J, Li Q, Lievens S, Tavernier J, You J. Abrogation of the Brd4-positive transcription elongation factor B complex by papillomavirus E2 protein contributes to viral oncogene repression. *J Virol.* 2010;84(1):76–87. doi: 10.1128/JVI.01647-09

ОБ АВТОРАХ

***Капительный Виталий Александрович,**
канд. мед. наук, доцент;
адрес: 119991, Москва, Российская Федерация;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-132X>;
e-mail: 1mgmu@mail.ru

Ефимова Виктория Андреевна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7462-6928>;
e-mail: efimova299@mail.ru

Лазаренко Анна Николаевна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4472-7098>;
e-mail: theannlazarenko@gmail.com

AUTHORS INFO

***Vitaliy A. Kapitlnyy,** MD, Cand. Sci. (Med.),
assistant professor;
address: 119991, Moscow, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-132X>;
e-mail: 1mgmu@mail.ru

Viktoriya A. Efimova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7462-6928>;
e-mail: efimova299@mail.ru

Anna N. Lazarenko, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4472-7098>;
e-mail: theannlazarenko@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-25-37>

Феномен гормонозависимых полинеоплазий органов женской репродуктивной системы

Л.А. Ключкина¹, Е.А. Соснова¹, А.А. Ищенко², М.М. Давыдов¹¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;²Лечебно-реабилитационный центр, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Первичная множественность злокачественных опухолей органов женской репродуктивной системы представляет собой наименее изученную область клинической онкологии. Вместе с тем неуклонный рост числа больных, различные варианты локализаций полинеоплазий с поражением женских репродуктивных органов обуславливают необходимость детального изучения данной проблемы.

Цель работы — изучить частоту, проанализировать факторы риска и клинические особенности полинеоплазий органов женской репродуктивной системы за 2010–2021 годы у женщин, проходивших обследование и лечение в НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, и Университетской клинической больницы № 4 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки проведён ретроспективный анализ историй болезни 147 пациенток с верифицированным диагнозом полинеоплазий органов женской репродуктивной системы за 2010–2021 годы, что составило 3,6% всех впервые верифицированных новообразований органов женской репродуктивной системы в указанных выше лечебных учреждениях.

Результаты. Рак молочной железы чаще был первой опухолью и сочетался с раком второй молочной железы у 27 (42,1%) пациенток, с раком тела матки у 4 (6,25%), раком яичников у 4 (6,25%), раком толстой кишки у 4 (6,25%) и раком щитовидной железы у 1 (1,5%) пациентки. Рак тела матки чаще сочетался с раком молочной железы — у 10 (35,7%) пациенток, с раком яичников в 2 (7,1%) случаях, как и с раком щитовидной железы — 2 (7,1%) случая, а также зафиксированы 3 (11,1%) случая сочетания с раком толстой кишки. По гистологической структуре в 20 (71,4%) случаях определяли эндометриоидную аденокарциному, патогенетический вариант I. Рак щитовидной железы обнаружен в 7 (5,6%) случаях, во всех случаях развивался метастатически, сочетался как первая опухоль с раком молочной железы в 1 (14,3%) случае, раком тела матки в 2 (28,5%) случаях и раком яичников в 1 (14,3%) случае, как вторая опухоль сочетался также с раком тела матки в 2 (28,5%) случаях и раком яичников в 1 (14,3%) случае. Оценка факторов риска позволила обобщить ряд факторов, наиболее часто встречающихся у пациенток с гормонозависимыми формами первично-множественного рака: это ожирение, сахарный диабет, нерегулярный менструальный цикл, пролиферативные заболевания молочных желёз в анамнезе, приём тиреоидных препаратов, гиперпластические процессы матки и гипотиреоз.

Заключение. Понимание особенностей развития и течения гормонозависимых полинеоплазий органов женской репродуктивной системы позволит выработать тактику диспансерного наблюдения женщин, прошедших лечение первичной опухоли и находящихся в группе риска по развитию второй опухоли гормонозависимых органов, с целью профилактики не только рецидива заболевания, но и прогнозирования, а также своевременного выявления второй опухоли.

Ключевые слова: первично-множественный рак; рак молочной железы; рак эндометрия; рак яичников; рак щитовидной железы; гормонозависимые полинеоплазии.

Как цитировать:

Ключкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А., Давыдов М.М. Феномен гормонозависимых полинеоплазий органов женской репродуктивной системы // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 25–37. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-25-37

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-25-37>

Phenomenon of hormone-dependent polyneoplasia of the female reproductive system

Lidiya A. Klyukina¹, Elena A. Sosnova¹, Anton A. Ishchenko², Mikhail M. Davydov¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

²Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Primary multiplicity of malignant tumors of the female reproductive system is the least studied area of clinical oncology. In addition, the steady rise in the number of patients and various localizations of polyneoplasia with lesions of the female reproductive organs necessitate a detailed study of this problem.

AIM: This study aimed to determine the incidence and risk factors and describe the clinical aspects of polyneoplasia of the female reproductive system for 2010–2021 in women seen at the Medical and Rehabilitation Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, and the University Clinical Hospital No. 4 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a retrospective analysis of the case records of 147 patients with a confirmed diagnosis of polyneoplasia of the female reproductive system for 2010–2021, which accounted for 3.6% of all newly diagnosed neoplasms of the female reproductive system in the above medical institutions. Moreover, a continuous sampling method was used.

RESULTS: Breast cancer was the most frequent first tumor, combined with cancer of the contralateral breast in 27 (42.1%) patients, cancer of the uterine body in 4 (6.25%) patients, ovarian cancer in 4 (6.25%) patients, colon cancer in 4 (6.25%) patients, and thyroid cancer in 1 (1.5%) patient. Cancer of the uterine body was combined with breast cancer in 10 (35.7%) patients, ovarian cancer in 2 (7.1%) patients, thyroid cancer in 2 (7.1%) patients, and colon cancer in 3 (11.1%) patients. Endometrioid adenocarcinoma, pathogenic variant I was determined in 20 (71.4%) cases according to the histological structure. Thyroid cancer was detected in 7 (5.6%) cases; in all cases, it developed metachronously, and it was combined as the initial tumor with breast cancer in 1 (14.3%) case, uterine body cancer in 2 (28.5%) cases, and ovarian cancer in 1 (14.3%) case. As the second tumor, it was also combined with uterine body cancer in 2 (28.5%) cases and ovarian cancer in 1 (14.3%) case. The risk factors assessment led to the identification of several factors that are common in patients with hormone-dependent forms of primary multiple cancer, including obesity, diabetes mellitus, irregular menstrual cycle, history of proliferative diseases of the mammary glands, intake of thyroid drugs, uterine hyperplastic processes, and hypothyroidism.

CONCLUSIONS: Understanding the different aspects of the development and course of hormone-dependent polyneoplasia of the female reproductive system will help in developing approaches for follow-up monitoring of women who have been treated for a primary tumor and are at risk of developing a subsequent tumor of hormone-dependent organs, to prevent the recurrence of the disease and predict the subsequent tumor and ensure its timely detection.

Keywords: primary multiple cancer; mammary cancer; endometrial cancer; ovarian cancer; thyroid cancer; hormone-dependent polyneoplasia.

To cite this article:

Klyukina LA, Sosnova EA, Ishchenko AA, Davydov MM. Phenomenon of hormone-dependent polyneoplasia of the female reproductive system. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(1):25–37. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-25-37

Received: 12.11.2022

Accepted: 07.12.2022

Published: 17.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Общемировая тенденция такова, что проблема первично-множественных злокачественных новообразований (первично-множественный рак, или ПМР) становится все более актуальной, прежде всего в связи со значительным повышением эффективности лечения первого новообразования и, следовательно, увеличением продолжительности жизни, использованием методов обследования с высокой разрешающей способностью, применением различных методов лечения, как в случае химиотерапии и лучевой терапии, способствующих возникновению вторых опухолей, а также повышением качества учёта вышеуказанной категории опухолей в связи с созданием канцер-регистров [1]. В настоящее время по официальным данным ПМР рассматривается как достаточно распространённая онкологическая патология, в 2021 году в России впервые выявлено 58 217 первично-множественных опухолей, что составляет 10,0% всех впервые выявленных злокачественных новообразований (для сравнения, в 2020 году — 9,5%, в 2019 году — 9,3%, в 2018 году — 5,4%) [2].

Термин «полинеоплазии, или первично-множественные злокачественные опухоли» подразумевает наличие у одного человека нескольких независимых злокачественных новообразований, расположенных изолированно и не являющихся метастазами [3]. Согласно наблюдениям, диагноз «рак» повышает риск развития новой злокачественной опухоли на 20% [3]. Первым наблюдением ПМР считается описание Абу Али Ибн-Синоя (Авиценна) клинического случая двустороннего поражения молочных желёз, а первое описание пациентки с ПМР молочной железы и матки принадлежит американскому врачу J. Pearson в 1973 году. Именно Авиценна впервые высказал догадку, что двустороннее поражение раком молочных желёз (РМЖ) может быть результатом независимого друг от друга возникновения опухолей либо результатом метастазирования. За последние столетия изучение проблемы ПМР достигло определённых результатов — от рутинного описания редких случаев развития нескольких опухолей у одного человека до изучения наиболее характерных сочетаний опухолей, выявления причин и патогенетических аспектов различных вариантов полинеоплазий. В России в соответствии с общепринятыми критериями Н.Н. Петрова [4] первично-множественными считают опухоли, имеющие несомненные признаки злокачественности, расположенные изолированно, и в случаях исключения возможности метастазирования одной и той же опухоли, то есть должна быть доказана первичность всех опухолевых заболеваний у конкретного человека. По патогенетическому принципу принято различать:

1) гормонально-обусловленные полинеоплазии (сочетание рака молочной железы и эндометрия вследствие длительной гиперэстрогении);

2) радиоиндуцированные полинеоплазии (рак прямой кишки, развившийся после лучевого лечения рака шейки матки (РШМ);

3) вирусозависимые полинеоплазии (плоскоклеточный рак шейки матки, вульвы и влагалища, связанный с инфицированностью вирусом герпеса);

4) алкоголе/диетозависимые, никотинозависимые, генетически обусловленные и некоторые другие.

Немаловажным является аспект времени возникновения нескольких опухолей у одного человека, так, согласно классификации И.Ф. Зисмана и Г.Д. Кириченко (1978), выделяют метакхронные, синхронные, метакхронно-синхронные и синхронно-метакхронные полинеоплазии. Синхронными считаются новообразования при условии, если диагноз второго злокачественного новообразования установлен менее чем через 6 мес после выявления первой опухоли. Опухоли, диагностированные с интервалом от 6 месяцев, считаются метакхронными. Синхронные и метакхронные опухоли подразделяют на мультицентрические множественные в одном органе, системные опухоли и опухоли парных органов, а также несистемные множественные опухоли различных органов [5].

С одной стороны, отсутствие структурированности данных о первично-множественных опухолях в официальных источниках по нозологическим группам, а с другой, неуклонный рост заболеваемости злокачественными полинеоплазиями среди женщин и необходимость своевременной диагностики новых опухолевых очагов стали основанием для повышенного интереса к данной проблеме в онкологии. В связи с этим цель нашего исследования — изучение частоты встречаемости, анализ факторов риска и клинических особенностей полинеоплазий органов женской репродуктивной системы за 2010–2021 годы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом сплошной выборки проведён ретроспективный анализ историй болезни 147 пациенток с верифицированным диагнозом полинеоплазий органов женской репродуктивной системы, проходивших лечение в НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России и Университетской клинической больницы № 4 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, за 2010–2021 годы, что составило 3,6% (147/4016) всех впервые верифицированных новообразований органов женской репродуктивной системы. В исследование включали данные женщин с верифицированными двумя опухолями и более и локализацией одной из них в органах женской репродуктивной системы. При обработке материала последовательность возникновения опухолей устанавливали согласно классификации И.Ф. Зисмана и Г.Д. Кириченко (1978).

Частота ПМР органов женской репродуктивной системы распределилась следующим образом: ПМР молочной железы — 2,2% (64/2942); ПМР эндометрия — 6% (28/473);

ПМР яичников — 5,7% (19/348); ПМР шейки матки — 2,6% (5/193).

Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 11.02.2021 г. № 03-21). Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изученных нами данных пациенток с ПМР органов женской репродуктивной системы представлены в таблице 1.

Среди 147 случаев ПМР преобладали метакронные опухоли — 101 (68,7%) случай, синхронные опухоли выявлены в 46 (31,3%) случаях. Средний возраст пациенток на момент постановки диагноза составил 62 года.

Как видно из представленных данных, наибольший удельный вес среди полинеоплазий принадлежал двустороннему раку молочной железы и раку молочной железы в сочетании с раком тела матки (РТМ). Рак молочной железы чаще был первой опухолью и сочетался с раком второй молочной железы в 27 (42,1%) случаях, с раком тела матки в 4 (6,25%) случаях, раком яичников в 4 (6,25%) случаях, раком толстой кишки в 4 (6,25%) случаях и с раком щитовидной железы в 1 (1,5%) случае. Средний интервал возникновения второй опухоли при метакронном развитии составил 12 лет. Рак тела матки, рак яичников и рак щитовидной железы

также чаще развивались как первые опухоли, в отличие от рака толстой кишки.

Из 19 случаев рак яичников (РЯ) при метакронном развитии в 5 (26,3%) случаях сочетался с раком молочной железы и в 3 (16,2%) случаях с раком тела матки. Метакронное сочетание с раком щитовидной железы отмечено у 2 (10,5%) женщин. Средний интервал возникновения второй опухоли при метакронном развитии составил 7 лет.

Рак тела матки чаще сочетался с раком молочной железы — в 10 (35,7%) случаях, с раком яичников — в 2 (7,1%) случаях, как и с раком щитовидной железы — в 2 (7,1%) случаях, ещё 3 (11,1%) случая зафиксированы в сочетании с раком толстой кишки. Средний интервал возникновения второй опухоли при метакронном развитии составил 10 лет. Синхронно рак тела матки в 1 (3,6%) случае сочетался с раком яичников и в 2 (7,1%) случаях с раком молочной железы. По гистологической структуре у 20 (71,4%) женщин определили эндометриоидную аденокарциному, I патогенетический вариант высокой и умеренной степени дифференцировки, и только у 8 (28,5%) женщин рак тела матки соответствовал II патогенетическому варианту (табл. 2).

Небольшое количество случаев полинеоплазий зафиксировано с локализацией рака в шейке матки и вульве, 5 (3,4%) и 3 (2%) случая, соответственно. В составе полинеоплазий рак шейки матки чаще был первой опухолью — 4 (80%) случая, синхронно сочетался с раком тела матки — 1 (20%) случай, и метакронно с раком молочной железы, раком толстой кишки и раком вульвы — по 1 (20%) случаю. По гистологической структуре рак шейки матки во всех случаях был представлен плоскоклеточным неороговевающим раком, ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Средний интервал

Таблица 1. Распределение первично-множественных злокачественных опухолей по органам

Table 1. Distribution of primary multiple malignant tumors by organs

Локализация первой опухоли	Общее число больных, <i>n</i> (%)	Локализация второй опухоли, <i>n</i>									
		Молочная железа	Тело матки	Яичники	Шейка матки	Толстая кишка	Щитовидная железа	Кожа	Почки	Мочевой пузырь	Вульва
Молочная железа	64 (100)	27	4	4	—	4	—	—	1	1	—
Тело матки	28 (100)	10	—	2	—	3	2	—	1	1	—
Яичники	19 (100)	5	3	—	—	1	1	—	—	—	—
Шейка матки	5 (100)	1	1	—	—	1	—	—	—	—	1
Вульва	3 (100)	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Толстая кишка	16 (100)	3	2	1	—	—	—	—	—	—	1
Щитовидная железа	7 (100)	1	2	1	—	—	—	—	—	—	—
Кожа	3 (100)	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Лёгкие	2 (100)	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—

Таблица 2. Сочетание патогенетических типов рака тела матки с раком молочной железы и яичников в составе полинеоплазий**Table 2.** Combination of pathogenetic types of uterine body cancer with breast and ovarian cancer in the composition of polyneoplasias

Патогенетический тип рака тела матки	Число больных		Рак молочной железы (карцинома)	Рак яичников (карцинома)
	<i>n</i>	%		
I тип	356	75,2	11	4
II тип	117	24,7	3	1
Всего...	473	100	14	5

возникновения второй опухоли при метакронном развитии составил 8 лет.

В отличие от вышеуказанных локализаций, рак вульвы чаще был второй опухолью — 2 (67%) случая, и во всех случаях метакронно сочетался с раком шейки матки — 2 (67%) случая и раком толстой кишки — 1 (33,3%) случай. Гистологическая структура соответствовала плоско-клеточному раку.

Учитывая немаловажное влияние щитовидной железы на репродуктивную функцию женщин, стоит отметить и особенности рака щитовидной железы (РЩЖ) в составе полинеоплазий. По данным нашего исследования РЩЖ обнаружен в 7 (5,6%) случаях, во всех случаях

развивался метакронно и сочетался как первая опухоль с раком молочной железы в 1 (14,3%) случае, раком тела матки в 2 (28,5%) случаях и яичников в 1 (14,3%) случае, как вторая опухоль сочетался также с раком тела матки в 2 (28,5%) случаях и раком яичников в 1 (14,3%). Средний интервал возникновения второй опухоли при метакронном развитии составил 7 лет. Гистологическая структура соответствовала папиллярной и фолликулярной карциномам.

Учитывая полиэтиологичный характер полинеоплазий, мы посчитали важным изучить факторы риска полинеоплазий женских репродуктивных органов в зависимости от их локализации, результаты представлены в таблице 3. В результате исследования мы выявили, что достаточно

Таблица 3. Факторы риска полинеоплазий женских репродуктивных органов**Table 3.** Risk factors for polyneoplasia of female reproductive organs

Локализация полинеоплазий, <i>n</i> (%)	Факторы риска															
	ИМТ 25–30 кг/м ²	ИМТ более 30 кг/м ²	Беременность	Роды	Бесплодие	Нерегулярный менструальный цикл	Сахарный диабет	Фиброзно-кистозная мастопатия	Миома матки	Гиперпластические процессы эндометрия	Поздняя менопауза	Кисты яичников	Полипы толстой кишки	Патология щитовидной железы, гипотиреоз	Приём КОК от 3 лет	Приём МГТ от 3 лет
РМЖ и РМЖ, <i>n</i> =27 (100%)	11	8	25	19	2	7	1	5	7	4	–	4	1	6	4	3
РМЖ и РТМ, <i>n</i> =14 (100%)	3	9	13	10	1	3	5	4	3	4	–	5	–	3	3	1
РМЖ и РЯ, <i>n</i> =9 (100%)	6	1	9	7	–	3	–	2	2	4	–	3	–	1	2	2
РМЖ и РТК, <i>n</i> =7 (100%)	2	4	7	7	–	1	1	1	3	2	–	1	3	2	1	–
РМЖ и РЩЖ, <i>n</i> =1 (100%)	–	1	1	1	–	1	–	1	1	–	–	–	–	–	1	–
РТМ и РЯ, <i>n</i> =5 (100%)	2	1	4	2	1	2	–	–	2	2	–	2	–	1	1	2
РТМ и РТК, <i>n</i> =5 (100%)	1	2	5	4	–	–	–	1	1	2	–	–	1	1	2	–
РТМ и РЩЖ, <i>n</i> =4 (100%)	1	2	3	3	1	2	1	–	2	3	–	2	–	3	3	2
РЯ и РЩЖ, <i>n</i> =2 (100%)	1	–	2	1	–	2	–	2	1	2	–	1	–	1	1	–
РЯ и РТК, <i>n</i> =2 (100%)	1	1	2	2	–	1	–	–	–	2	–	1	1	–	–	1

Примечание. РМЖ — рак молочной железы; РТМ — рак тела матки; РЯ — рак яичников; РТК — рак толстой кишки; РЩЖ — рак щитовидной железы; ИМТ — индекс массы тела; КОК — комбинированные оральные контрацептивы; МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

Note. РМЖ — breast cancer; РТМ — uterine body cancer; РЯ — ovarian cancer; РТК — colon cancer; РЩЖ — thyroid cancer; ИМТ — body mass index; КОК — combined oral contraceptives; МГТ — menopausal hormone therapy.

большое количество случаев полинеоплазий с поражением женских репродуктивных органов ассоциируется с метаболическими нарушениями, нерегулярным менструальным циклом, а также с предшествующими пролиферативными процессами в пораженных раком органах. Но при этом следует отметить, что небольшая выборка случаев позволяет лишь предположить возможную взаимосвязь.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе различных вариантов сочетаний полинеоплазий органов женской репродуктивной системы в нашем исследовании 51,7% отнесены к гормонозависимым, представляющим наибольший клинический интерес. Гормонозависимые полинеоплазии рассматривают как полиэтиологичную проблему, прежде всего потому, что в её основе, с одной стороны, лежат метаболические нарушения с гиперэстрогенией, а с другой — состояние хронической ановуляции. Среди исследователей существует мнение, что эстрогены обладают генотоксическим действием, которое способствует усилению пролиферативной активности в тканях молочной железы, матки, яичников и толстой кишки.

По мере нарастания заболеваемости РМЖ увеличивается и частота РМЖ в сочетании со злокачественными новообразованиями других органов. Известно, что РМЖ и РЯ генетически обусловлены и ассоциированы с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*. Пожизненный риск для женщин с мутациями *BRCA1* оценивают примерно в 72% для РМЖ (95% доверительный интервал (ДИ) 65–79%) и 44% для РЯ (95% ДИ 36–53%). Соответствующие оценки для *BRCA2* составляют 69% (95% ДИ 61–77%) и 17% (95% ДИ 11–25%), соответственно [6]. Однако синхронные или метакхронные опухоли РМЖ и РЯ верифицированы также и в отсутствие мутации данных генов, что позволило предположить развитие полинеоплазий в ответ на одновременное воздействие гормонов и канцерогенов [7]. Для объяснения наблюдения множественных сходных раковых заболеваний в женских половых органах предложили теорию «вторичной системы Мюллера» [8]. Согласно этой теории, эпителий шейки матки, маточных труб, яичников и поверхностей брюшины одновременно реагирует на канцерогенный стимул [8]. Факторами риска в данном случае служат гиперэстрогенные состояния, такие как ожирение, перименопауза, хроническая ановуляция, синдром поликистозных яичников, эстрогенпродуцирующие опухоли яичников и неконтролируемая заместительная терапия эстрогенами [9]. Это говорит о том, что гормональный эстрогенный эффект может быть причиной развития этих одновременных видов рака [9]. Однако в большинстве исследований участвовало небольшое число пациентов, поэтому эти предикторы развития опухоли и рецидива ещё чётко не установлены [9]. По результатам исследования Т.Н. Поповой (2002), ожирение

наблюдается у 66,3% пациенток со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы: избыток веса до 10 кг отмечается у 24,2% женщин, до 20 кг — у 25,8% больных, а более 20 кг — у 33% пациенток. Сосудистая патология, которая сопутствует ожирению, наблюдается у 64,8% больных; сахарный диабет 2-го типа — у 17,7% женщин с раком женских репродуктивных органов. По данным С.Я. Максимова у пациенток с РМЖ относительный риск (ОР) рака тела матки составляет на первом году 9,0, на пятом — 2,4, на десятом — 2,2 и на пятнадцатом — 3,6 [10].

Наибольшее патогенетическое сходство в синдроме гормонозависимых первично-множественных опухолей обнаружено для РМЖ и РТМ. Среди 2157 больных раком тела матки полинеоплазии верифицированы у 297 (13,8%) пациенток, а первое ранговое место отмечено для РМЖ (32,3% по отношению к ПМР) [10]. По данным С.Я. Максимова у пациенток с РТМ относительный риск РМЖ составляет на первом году 13,6, на пятом году — 5,3, на десятом — 3,9, а на пятнадцатом — 3,0 [10]. Исследователи предположили, что у больных как РМЖ, так и РТМ риск развития второй опухоли реализуется в большей степени на первом году, то есть за счёт синхронных полинеоплазий. Для данных пациентов выявлены характерные выраженные нарушения репродуктивного и метаболического характера. При этом отмечено преобладание I гормонозависимого типа РТМ (по классификации Я.В. Бохмана), надпочечникового и инволютивного типов РМЖ (по классификации В.Ф. Семиглазова) [10]. Подобные характеристики рака тела матки в составе полинеоплазий отмечены в исследовании С.А. Бехтеровой и соавт. (2018): ПМР эндометрия чаще протекал по I патогенетическому варианту метакхронно, являлся первой опухолью, чаще сочетался с гормонозависимыми опухолями других локализаций — РЯ и РМЖ, как при синхронном, так и метакхронном развитии [11]. Изученные результаты опубликованных ранее исследований также согласуются и с результатами нашей работы.

Диагностика полинеоплазий с раком яичников представляет собой сложную задачу, так как опухоль достаточно длительное время протекает бессимптомно и её часто (до 70% случаев) выявляют на III и IV стадиях. Поэтому в составе полинеоплазий РЯ чаще выявляется как синхронная либо как вторая опухоль. Синхронный первичный рак эндометрия и яичников считается наиболее распространённой комбинацией [12]. Это подтверждается и в исследованиях отечественных авторов. В своей работе П.З. Куталиа и соавт. [13] сообщили, что при полинеоплазиях РЯ чаще всего сочетался с опухолями молочной железы ($n=102$; 38,63%), тела матки ($n=79$; 30%), толстой кишки ($n=21$; 7,81%) и шейки матки ($n=19$; 7,22%). В другом крупном исследовании среди 1992 больных первичным РЯ полинеоплазии морфологически верифицированы у 191 (9,6%) пациентки. Наиболее часто РЯ в составе полинеоплазий сочетался с аденокарциномами

эндометрия (38,7%), молочной железы (35,1%) и толстой кишки (4,7%) [10]. Анализ частоты и сочетаний полинеоплазий органов женской репродуктивной системы в исследовании С.А. Бехтеровой и соавт. показал, что чаще РЯ синхронно сочетался с раком тела матки — 67,8% (40) случаев, РМЖ — 11,86% (7) случаев, РШМ — 10,16% (6) случаев, редко с раком сигмовидной кишки — 3,38% (2) случаев. Метакхронно РЯ чаще сочетался с РМЖ — 58,06% (18) случаев, РШМ — 12,9% (4) случаев [14].

В возникновении плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ) ведущая роль принадлежит ВПЧ. Аденокарцинома шейки матки представляет собой особый гистологический вариант, и, несмотря на то что оба морфологических типа РШМ имеют общие факторы риска, их вклад в патогенез различен. Так, при аденокарциноме шейки матки ожирение и метаболические нарушения вносят значительно больший вклад в патогенез в сравнении с плоскоклеточным раком. К факторам риска развития аденокарциномы шейки матки также относят длительный (более 10–12 лет) приём комбинированных оральных контрацептивов [15].

При изучении полинеоплазий аденокарциномы шейки матки обнаружены случаи метакхронного сочетания с РМЖ. Частота метакхронного рака шейки матки составляет от 0,82 до 1,33% [16].

Установлено, что у пациентов с ВПЧ-инфекцией терапия тамоксифеном приводит к усилению экспрессии ВПЧ высокого онкогенного риска — 16 и 18 типов, онкобелков E6, E7 в раковых клетках шейки матки [17]. R. Watrowski и соавт. наблюдали случай развития папиллярно-серозной аденокарциномы шейки матки на фоне приёма тамоксифена [18]. Развитие эндометриoidной аденокарциномы шейки матки после 6 мес терапии тамоксифеном по поводу инвазивной протоковой карциномы молочной железы также описано в исследовании Nalini Sharma и соавт. (2017) [19]. Определённая роль ВПЧ-инфекции отводится и в развитии РМЖ, о чём сообщается в нескольких исследованиях [20, 21]. Е.М. Hennig и соавт. сообщили о присутствии ДНК ВПЧ 16 типа в ткани молочной железы и шейки матки у пациенток с РМЖ, у которых диагностирована интраэпителиальная неоплазия шейки матки тяжёлой степени тяжести [21]. И хотя пути заражения и передачи ещё не известны, существует вероятность распространения ВПЧ-инфекции на различные органы и ткани с последующим развитием карциномы.

Каждый отдельно взятый фактор, характеризующий метаболические, генетические и репродуктивные нарушения, не повышает риск развития первично-множественных опухолей. Сочетание различных нарушений в гомеостатах создаёт реальный риск для развития полинеоплазий женских репродуктивных органов. Учитывая небольшое количество наблюдений в нашей работе, необходимо подтвердить наши результаты в более крупных когортах с предпочтением проспективного характера наблюдения.

Рак толстой кишки

Согласно результатам многих исследований рак толстой кишки (РТК) и рак женских репродуктивных органов — сочетание нередкое. Однако исследователи сообщают, что при сочетании РТК и рака женских репродуктивных органов нельзя говорить только о гормональном механизме возникновения опухолей. Так, по данным исследования Ю.Г. Паяниди и соавт., при метакхронных полинеоплазиях тела матки и толстой кишки в 84,0% случаев выявляли рак толстой кишки, развившийся после проведённой лучевой терапии РТМ с интервалом 8 лет и более. Молекулярно-генетические исследования показали, что врождённые дефекты системы репарации неспаренных оснований ДНК (*MSH2*, *MLH1* и *MSH6*) обнаружены в 37% наблюдений у женщин с ПМР органов репродуктивной системы и толстой кишки [22].

С.Я. Максимов высказал предположение о патогенетическом полиморфизме рака, возникающего в различных отделах толстой кишки. По результатам автора, среди наблюдавшихся 2072 первичных пациенток с РТК полиорганные первично-множественные опухоли выявлены у 164 (7,9%) женщин [10]. В 89,1% РТК сочетался с аденокарциномами матки, яичников и молочной железы. Метаболические нарушения чаще встречались при сочетании рака тела матки и молочной железы с карциномой ободочной кишки (81,8%). Установлено, 65,8% его сочетаний приходится на гормонозависимый тип рака тела матки и лишь 34,2% — на автономный ($p < 0,05$). У больных раком прямой кишки в составе полинеоплазий соотношение I (гормонозависимого) и II (автономного) типов РТМ составило 40 и 60% ($p < 0,05$), соответственно.

На основании таких результатов исследователи предположили, что термин «гормонозависимый» можно отнести к опухолям только ободочной кишки.

Рак щитовидной железы

Дебют дисфункции щитовидной железы, как правило, приходится на фертильный период у женщин, приводя к нарушению менструальной функции, фолликулогенеза и овуляции, и служит одной из основных причин невынашивания беременности и бесплодия [23]. Данные нарушения происходят по нескольким причинам. Во-первых, сниженный уровень гормонов трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) приводит к снижению продукции глобулина, связывающего половые стероиды, в результате повышается уровень свободных фракций андрогенов и концентрация 5 α -дигидротестостерона, понижается секреция эстрадиола, увеличивается выработка лютеинизирующего гормона (ЛГ), нарушается соотношение ЛГ и фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), и таким образом развивается ановуляция [24]. Во-вторых, гипотиреоз достаточно частая причина вторичной гиперпролактинемии, так как пониженный уровень тиреоидных гормонов приводит к избыточной выработке тиролиберина (по механизму

обратной связи), что вызывает увеличение секреции как тиреотропного гормона (ТТГ), так и пролактина [25].

Приводя к дисгормональным заболеваниям молочных желёз, дисфункция щитовидной железы оказывает не менее существенное влияние и на пролиферативные, гиперпластические процессы эндометрия, например, при развитии рака эндометрия I патогенетического варианта [26]. В отношении рака яичников и гормонов щитовидной железы выявлено, что T_3 способствует экспрессии генов, связанных с воспалением, включая циклооксигеназу-2 и матриксную металлопротеиназу-9, оба гена могут играть ключевую роль в инвазии опухоли или ангиогенезе [27]. По результатам доклинического исследования, как T_3 , так и T_4 ингибировали транскрипцию генов, участвующих в подавлении опухоли, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15), белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 6 (IGFBP-6), клеточный цикл и белки p21 и p16, тем самым влияя на пролиферацию и выживаемость клеток рака яичников [28]. Избыточное действие гормонов щитовидной железы на яичники может привести к усилению пролиферации и инвазивности опухолей яичников и, следовательно, повлиять на выживаемость больных раком яичников. Тиреоидные гормоны служат регуляторами синтеза нуклеиновых кислот в лимфоидных клетках. Гипотиреоз может влиять на канцерогенез посредством метаболических расстройств, приводя к гиперхолестеринемии, торможению липолиза, что вызывает расстройства функции макрофагов и клеточного звена иммунитета — возникает метаболическая иммунодепрессия. Таким образом, нам представляется практически важным оценить частоту встречаемости и риска развития РЩЖ в сочетании с полинеоплазиями, которые, с одной стороны, характеризуются тенденцией к росту частоты и длительным латентным периодом, а с другой — общими этапами патогенеза и факторами риска.

По данным литературы, частота первично-множественных опухолей с поражением щитовидной железы находится в пределах от 5,4 до 20%, при этом многие исследователи отмечают, что в структуре первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) в сочетании с РЩЖ заметно преобладают опухоли женской репродуктивной системы [29]. По результатам большинства исследований наиболее часто внетиреоидные опухоли у пациенток с полинеоплазией локализуются в молочных железах [29]. В настоящее время активно изучают такие этиологические факторы, как дисбаланс гормонов щитовидной железы, особенности потребления йода тканями молочных желёз и щитовидной железы, метаболизм фолиевой кислоты, дисбаланс женских половых гормонов, а также неплохо изученную проблему избыточной массы тела и ожирения.

Трансмембранный белок натрий-йод симпортёр (NIS) участвует в поглощении йодида в фолликулярных клетках щитовидной железы, а также в клетках лактирующей молочной железы [30]. Окисление йода в альвеолярных

клетках молочной железы происходит с участием фермента лактопероксидазы, который по структуре схож с пероксидазой в щитовидной железе. Белок NIS преимущественно экспрессируется во внутриклеточном пространстве, тогда как в лактирующих молочных железах NIS расположен на базолатеральной мембране [31]. В связи с этим исследователи выдвинули гипотезу, что неправильная локализация белка NIS может привести к несоответствию между уровнем экспрессии NIS и наблюдаемым поглощением радиоактивного йода. Более 40 лет назад обнаружено, что ткани РМЖ поглощают радиоактивный йод, однако в клетках нелактирующей молочной железы поглощения не происходит [32]. Результаты ретроспективного одноцентрового исследования в Португалии свидетельствуют о том, что риск развития второго первичного рака повышается после терапии радиоактивным йодом, особенно при активности выше 200 мКи [33].

По результатам эндокринологических исследований, дефицит йода может стимулировать секрецию гонадотропинов, что приводит к гиперэстрогенному состоянию, с относительно высокой выработкой эстрогена и эстрадиола и относительно низким отношением эстриола к эстрогену и эстрадиолу. Это изменение эндокринного состояния может увеличить риск РМЖ [34]. Вместе с тем избыточное потребление йодида также играет неблагоприятную роль в развитии РМЖ, стимулируя транскрипционную активность рецептора эстрогена альфа (ER- α) [35].

По результатам исследований многих авторов, наиболее высокий риск РМЖ наблюдается при гипертиреозе, в особенности у пациенток с токсическим узловым зобом [36]. При этом риск РМЖ увеличивается с повышением уровня тироксина в крови (маркер тяжести гипертиреоза) [37]. Кроме того, обнаружено, что тироксин — фактор пролиферации клеток РМЖ *in vitro* и что тироксин может стимулировать альфа-зависимую от ядерного рецептора эстрогена пролиферацию клеток РМЖ, несущих этот рецептор [38]. Однако по данным одного из исследований риск РМЖ варьировал в зависимости от статуса лечения гипертиреоза, при этом риск РМЖ у женщин, получавших лечение от гипертиреоза, был на 38% выше по сравнению с таковым у женщин без дисфункции щитовидной железы [39]. Среди женщин в постменопаузе связь между T_4 и риском развития РМЖ также была сильнее у женщин с ожирением, у которых концентрация эстрогена в крови была выше, чем у женщин с нормальным весом [40].

Результаты изучения влияния гипотиреоза на канцерогенез на сегодняшний день нельзя назвать однозначными, так как, с одной стороны, это состояние может способствовать канцерогенезу, а с другой стороны — растущие опухоли вызывают угнетение функции щитовидной железы, что способствует опухолевой трансформации органа по механизму отрицательной обратной связи. Оценка взаимовлияния гипотиреоза и РМЖ демонстрирует противоположные результаты, так, по данным

большинства исследований повышения риска развития РМЖ при сниженной функции щитовидной железы не наблюдалось [41]. В большой когорте женщин в постменопаузе снижение риска развития РМЖ, связанное с гипотиреозом, исчезло у женщин, которые использовали менопаузальную гормонотерапию (МГТ) в течение любого периода времени. Sh. Yuan и соавт. в своём исследовании [42] выявили, что повышенный уровень ТТГ и гипотиреоз были связаны со снижением вероятности РМЖ (в основном ER-положительных опухолей) и РЦЖ, тогда как гипертиреоз и повышенный уровень свободного тироксина были связаны с более высоким риском РМЖ (в основном ER-положительных опухолей).

Определённые результаты получены при изучении метаболизма фолатов при канцерогенезе. Как показано в исследовании T. Zera-Lopes и соавт., изменение гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), который участвует в метаболизме фолатов (*C677T*), в значительной степени связано с увеличением заболеваемости РЦЖ и РМЖ [43].

Взаимосвязь ожирения и повышенного риска развития рака известна достаточно много лет, увеличение веса и ожирение являются причиной примерно 20% всех злокачественных новообразований, РМЖ и РЦЖ не являются исключениями [44]. И если про корреляцию ожирения и РМЖ известно достаточно много, то корреляция с РЦЖ — проблема менее изученная. H.Y. Shin и соавт. провели крупномасштабное исследование «случай–контроль» и предположили, что люди среднего возраста, склонные к набору лишнего веса, имеют более высокий риск развития папиллярного РЦЖ [45]. Исследование, проведённое во Франции, также подтвердило эту гипотезу. В исследовании F. Clavel-Chapelon и соавт. выявлена значительная прямая связь между риском развития РЦЖ и ИМТ, особенно у женщин, которые набирали вес начиная с менархе до зрелого возраста [46].

Рак эндометрия и рак яичников в структуре полинеоплазий с поражением щитовидной железы по результатам отечественных исследователей занимают соответственно второе и третье место [47, 48]. Согласно данным А.Ф. Романчишен и соавт., РЦЖ сочетался с РМЖ в 28,8% (30/104) случаев, раком эндометрия в 18,3% (19/104) случаев, раком яичников в 13,5% (14/104) случаев [47]. Обнаружено, что сопутствующие эндокринно-обменные расстройства (ожирение, сахарный диабет 2-го типа), являющиеся несомненными факторами риска карцином, встречались более чем у половины больных с полинеоплазией гормонозависимых органов [47]. Метаболический статус женщин с полинеоплазиями указанных локализаций характеризовался гиперлипидемией. Авторы заключили, что заболеваемость карциномами эндометрия и яичников у больных с РЦЖ превышает таковую в популяции, чему способствует снижение уровня гормонов щитовидной железы [47]. Аналогичные результаты получены в исследовании З.А. Афанасьевой и соавт. — у 17 из 73 (23,2%) больных

установлено сочетание РЦЖ с карциномами молочных желёз, у 5 (6,8%) — с карциномой эндометрия [29].

Несколько авторов при изучении полинеоплазий с поражением щитовидной железы обнаружили не менее интересный факт: у больных с полинеоплазиями ободочной и прямой кишки риск развития РЦЖ был достоверно более высоким [48, 49].

Следовательно, нормальная активность щитовидной железы может выступать фактором противоопухолевой защиты. Именно поэтому терапия тиреоидными гормонами всё чаще используется в комплексном лечении, а также с целью профилактики канцерогенеза органов женской репродуктивной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая повышение частоты выявления ПМР, в частности органов женской репродуктивной системы, на фоне недостаточной изученности проблемы проведение дальнейших исследований в данной области становится крайне актуальной задачей. Основные цели в настоящее время заключаются в прогнозировании, своевременной диагностике и лечении, а также профилактике развития вторых опухолей. Что прежде всего может быть достигнуто детальным изучением факторов риска возможного возникновения опухолей других локализаций, что позволит сформировать группы риска развития полинеоплазий, установить наиболее типичные локализации и сроки возникновения вторых опухолей? Своевременное выявление второй опухоли на более ранней стадии определяет дальнейший прогноз. Именно поэтому более пристальное диспансерное наблюдение за женщинами из групп высокого риска по развитию полинеоплазий, интеграция доступных диагностических тестов и коррекция факторов риска — необходимые регулярные мероприятия в течение всей жизни женщины. Проводимое в таком ключе диспансерное наблюдение должно быть направлено не только на исключение рецидива заболевания, но и на раннюю диагностику второй опухоли, наиболее часто локализующейся в органах той же системы, что и первая.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Этическое утверждение. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Л.А. Ключиной и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 11.02.2021 г. № 03-21).

Ethics approval. The study was carried out within the framework of L.A. Klyukina's dissertation work and its conduct was coordinated with the Local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (extract from the LEC Protocol No. 03-21 dated 02/11/2021).

Информированное согласие на публикацию. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных.

Consent for publication. All the patients who participated in the study signed the necessary documents on voluntary informed consent to participate in the study and the publication of their medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Москва, 2014.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, 2022.
3. Ibrahim M., Saleh M., Ali A., et al. Multiple Primary Malignant Neoplasms: An Unusual Case of Metachronous Breast Ductal and Squamous Cell Carcinomas // Cureus. 2020. Vol. 12, N. 2. P. e6954. doi: 10.7759/cureus.6954
4. Злокачественные опухоли. Руководство в 3 томах / под ред. Н.Н. Петрова. Т. 1. Ленинград : Медгиз, 1947. 480 с.
5. Зисман И.Ф., Кириченко Г.Д. Клинические аспекты первичной множественности злокачественных новообразований. Кишинев : Штиинца, 1978.
6. Tasca G., Dieci M.V., Baretta Z., et al. Synchronous and Metachronous Breast and Ovarian Cancer: Experience From Two Large Cancer Center // Front Oncol. 2020. Vol. 10. P. 608783. doi: 10.3389/fonc.2020.608783
7. Aydiner A., Karadeniz A., Uygun K., et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms // Am J Clinical Oncology. 2000. Vol. 23, N. 4. P. 364–370. doi: 10.1097/00000421-200008000-00011
8. Woodruff J.D., Solomon D., Sullivan H. Multifocal disease in the upper genital canal // Obstet Gynecol. 1985. Vol. 65. P. 695–698.
9. Song T., Seong S.J., Bae D.S., et al. Prognostic factors in women with synchronous endometrial and ovarian cancers // Int J Gynecol Cancer. 2014. Vol. 24, N. 3. P. 520–527. doi: 10.1097/IGC.0000000000000073
10. Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли органов репродуктивной системы // Практическая онкология. 2009. Т. 10, № 2. С. 117–123.
11. Бехтерева С.А., Важенин А.В., Доможирова А.С., Яйцев С.В. Частота и патогенетические варианты первично-множественного рака эндометрия в Челябинской области // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018. Т. 7, № 3. С. 38–41. doi: 10.17116/onkolog20187338
12. Tong S.Y., Lee Y.S., Park J.S., et al. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008. Т. 136. С. 78–82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.09.010
13. Куталия П.З., Сельчук В.Ю., Паяниди Ю.Г., и др. Злокачественные новообразования яичников и полинеоплазии: клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз // Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 1. С. 80–85. doi: 10.17650/1994-4098-2011-0-1-80-85
14. Бехтерева С.А., Доможирова А.С., Аксенова И.А., Пшиченко С.В. Первично-множественный рак яичников. Тезисы III Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». Май 31–июнь 2, 2018; Москва // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5, спецвыпуск 1. С. 20. doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-S1
15. Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. Textbook of gynecological oncology. Gunes Publishing, 2009.
16. Takatori E., Shoji T., Miura Y., et al. Triple simultaneous primary invasive gynecological malignancies: a case report // J Obstet Gynaecol Res. 2014. Vol. 40, N. 2. P. 627–631. doi: 10.1111/jog.12199
17. Kim C.J., Um S.J., Kim T.Y., et al. Regulation of cell growth and HPV genes by exogenous estrogen in cervical cancer cells // Int J Gynecol Cancer. 2000. Vol. 10, N. 2. P. 157–164. doi: 10.1046/j.1525-1438.2000.00016.x
18. Watrowski R., Striepecke E., Jäger C., Bauknecht T., Horst C. Papillary-serous adenocarcinoma of the uterine cervix during tamoxifen therapy after bilateral breast cancer // Anticancer Res. 2012. Vol. 32. P. 5075–5078.
19. Sharma N., Thiek J.L., Rituparna D., et al. Metachronous Cancer of Breast and Adenocarcinoma of Cervix: A Rare Case Report // J Menopausal Med. 2017. Vol. 23, N. 2. P. 131–134. doi: 10.6118/jmm.2017.23.2.131
20. Heng B., Glenn W.K., Ye Y., et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer // Br J Cancer. 2009. Vol. 101, N. 8. P. 1345–1350. doi: 10.1038/sj.bjc.6605282
21. Hennig E.M., Suo Z., Thoresen S., et al. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III) // Breast Cancer Res Treat. 1999. Vol. 53, N. 2. P. 121–135. doi: 10.1023/a:1006162609420
22. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Паукер В., Сельчук В.Ю., Казубская Т.П. Первично-множественные злокачественные новообразования органов репродуктивной системы и толстой кишки у женщин // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2016. Т. 27, № 2. С. 109–112.

23. De Carolis C., Greco E., Guarino M. Antityroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortions // *Am J Reprod Immunol*. 2004. Vol. 52, N. 4. P. 263–266. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00215.x
24. Гусейнова Н.Ф., Курбанова Д.Ф., Маммедгасанов Р.М. Алгоритм ведения пациенток с синдромом поликистозных яичников в сочетании с различными заболеваниями щитовидной железы // *Акушерство и гинекология*. 2009. № 3. С. 71–72.
25. Майоров М.В. Щитовидная железа и женское репродуктивное здоровье // *Провизор*. 2007. № 22. С. 21–24.
26. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Ленинград : Медицина, 1989.
27. Hu X., Li D., Zhang W., et al. Matrix metalloproteinase-9 expression correlates with prognosis and involved in ovarian cancer cell invasion // *Arch Gynecol Obstet*. 2012. Vol. 286, N. 6. P. 1537–1543. doi: 10.1007/s00404-012-2456-6
28. Shinderman-Maman E., Cohen K., Weingarten C., et al. The thyroid hormone — avb3 integrin axis in ovarian cancer: regulation of gene transcription and MAPK-dependent proliferation // *Oncogene*. 2016. Vol. 35, N. 15. P. 1977–1987. doi: 10.1038/onc.2015.262
29. Афанасьева З.А., Бакунин С.Ф., Петров С.В. Клинико-морфологические особенности полинеоплазий с поражением щитовидной железы // *Медицинский альманах*. 2010. № 3 (12). С. 66–70. doi: 10.19181/snsp.2019.7.2.6410
30. Cho J.Y., Léveillé R., Kao R., et al. Hormonal regulation of radioiodide uptake activity and Na⁺/I⁻ symporter expression in mammary glands // *J Clin Endocrinol Metab*. 2000. Vol. 85, N. 8. P. 2936–2943. doi: 10.1210/jcem.85.8.6727
31. Wapnir I.L., van de Rijn M., Nowels K., et al. Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections // *J Clin Endocrinol Metab*. 2003. Vol. 88, N. 4. P. 1880–1888. doi: 10.1210/jc.2002-021544
32. Eskin B.A., Parker J.A., Bassett J.G., George D.L. Human breast uptake of radioactive iodine // *Obstet Gynecol*. 1974. Vol. 44, N. 3. P. 398–402
33. Silva-Vieira M., Vaz S.C., Esteves S., et al. Second Primary Cancer in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Does Radioiodine Play a Role? // *Thyroid*. 2017. Vol. 27, N. 8. P. 1068–1076. doi: 10.1089/thy.2016.0655
34. Rappaport J. Changes in Dietary Iodine Explains Increasing Incidence of Breast Cancer with Distant Involvement in Young Women // *J Cancer*. 2017. Vol. 8, N. 2. P. 174–177. doi: 10.7150/jca.17835
35. Lu Z., Kou W., Du B., et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction // *Am J Cardiol*. 2008. Vol. 101, N. 12. P. 1689–1693. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056
36. Yang H., Holowko N., Grassmann F., et al. Hyperthyroidism is associated with breast cancer risk and mammographic and genetic risk predictors // *BMC Med*. 2020. Vol. 18, N. 1. P. 225. doi: 10.1186/s12916-020-01690-y
37. Kim E.Y., Chang Y., Lee K.H., et al. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study // *Int J Cancer*. 2019. Vol. 145, N. 12. P. 3257–3266. doi: 10.1002/ijc.32283
38. Tang H.Y., Lin H.Y., Zhang S., et al. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor // *Endocrinology*. 2004. Vol. 145, N. 7. P. 3265–3272. doi: 10.1210/en.2004-0308
39. Tran T.-V., Maringe C., Benitez Majano S., et al. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort // *Cancer Med*. 2021. Vol. 10. P. 4604–4614. doi: 10.1002/cam4.3978
40. Cleary M.P., Grossmann M.E. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150, N. 6. P. 2537–2542. doi: 10.1210/en.2009-0070
41. Weng C.H., Okawa E.R., Roberts M.B., et al. Breast cancer risk in postmenopausal women with medical history of thyroid disorder in the women's health initiative // *Thyroid*. 2020. Vol. 30, N. 4. P. 519–530. doi: 10.1089/thy.2019.0426
42. Yuan Sh., Kar S., Vithayathil M., et al. Causal associations of thyroid function and dysfunction with overall, breast and thyroid cancer: A two-sample Mendelian randomization study // *Int J Cancer*. 2020. Vol. 147, N. 7. P. 1895–1903. doi: 10.1002/ijc.32988
43. Zara-Lopes T., Gimenez-Martins A.P.A., Nascimento-Filho C.H.V., et al. Role of MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms in thyroid and breast cancer development // *Genet Mol Res*. 2016. Vol. 15, N. 2. doi: 10.4238/gmr.15028222
44. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Obesity and cancer // *Oncologist*. 2010. Vol. 15, N. 6. P. 556–565. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0285
45. Shin H.Y., Jee Yo.H., Cho E.R. Body mass index and incidence of thyroid cancer in Korea: the Korean cancer prevention study-II // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016. Vol. 143, N. 1. P. 143–149. doi: 10.1007/s00432-016-2261-x
46. Clavel-Chapelon F., Guillas G., Tondeur L., Kernaléguen C., Boutron-Ruault M.C. Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort // *Int J Cancer*. 2010. Vol. 126. P. 2984–90. doi: 10.1002/ijc.25066
47. Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В. Первично-множественные опухоли у больных с новообразованиями щитовидной железы // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2015. Т. 174, № 2. С. 70–76. doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-2-70-76
48. Ahmed F., Goodman M.T., Kosary C., et al. Excess risk of subsequent primary cancers among colorectal carcinoma survivors, 1975–2001 // *Cancer*. 2006. Vol. 107, N. 5 Suppl. P. 1162–1171. doi: 10.1002/cncr.22013
49. Афанасьева З.А., Бакунин С.Ф. Риски развития первично-множественных злокачественных опухолей с поражением щитовидной железы // *Казанский медицинский журнал*. 2012. Т. 93, № 4. С. 616–623. doi: 10.17816/KMJ1555

REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel' E.M., editors. *Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2012 g.* Moscow; 2014. (In Russ).
2. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhzadova A.O., editors. *Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu.* Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute —

- branch of the National Medical Research Center of Radiology; 2022. (In Russ).
3. Ibrahim M, Saleh M, Ali A., et al. Multiple Primary Malignant Neoplasms: An Unusual Case of Metachronous Breast Ductal and Squamous Cell Carcinomas. *Cureus*. 2020;12(2):e6954. doi: 10.7759/cureus.6954
 4. Petrov NN, ed. *Zlokachestvennyye opukholi. Rukovodstvo v 3 to-makh*. Vol. 1. Leningrad: Medgiz; 1947. 480 p. (In Russ).
 5. Zisman IF, Kirichenko GD. *Klinicheskie aspekty pervichnoi mnozhestvennosti zlokachestvennykh novoobrazovaniy*. Chisinau: Stiinza; 1978. (In Russ).
 6. Tasca G, Dieci MV, Baretta Z, et al. Synchronous and Metachronous Breast and Ovarian Cancer: Experience From Two Large Cancer Center. *Front Oncol*. 2020;10:608783. doi: 10.3389/fonc.2020.608783
 7. Aydinler A, Karadeniz A, Uygun K, et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. *Am J Clinical Oncology*. 2000;23(4):364–370. doi: 10.1097/00000421-200008000-00011
 8. Woodruff JD, Solomon D, Sullivant H. Multifocal disease in the upper genital canal. *Obstet Gynecol*. 1985;65:695–698.
 9. Song T, Seong SJ, Bae DS, et al. Prognostic factors in women with synchronous endometrial and ovarian cancers. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(3):520–527. doi: 10.1097/IGC.0000000000000073
 10. Maksimov SYa. Pervichno-mnozhestvennyye opukholi organov reproduktsionnoy sistemy. *Practical oncology*. 2009;10(2):117–123. (In Russ).
 11. Behtereva SA, Vazhenin AV, Domozhirova AS, Iaitsev SV. The incidence and pathogenetic types of multiple primary endometrial cancer in the Chelyabinsk region. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(3):3841. (In Russ). doi: 10.17116/onkolog20187338
 12. Tong SY, Lee YS, Park JS, et al. Clinical analysis of synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136:78–82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.09.010
 13. Kutalia PZ, Selchuk VYu, Payanidi YuG, et al. Ovarian malignancies and polyneoplasias: clinical presentation, diagnosis, mechanisms of development, prognosis. *Tumors of female reproductive system*. 2011;(1):80–85. (In Russ). doi: 10.17650/1994-4098-2011-0-1-80-85
 14. Bekhtereva SA, Domozhirova AS, Aksenova IA, Pshichenko SV. Primary-multiple ovarian cancer. Theses of the III National Congress "Oncology of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment". May 31–June 2, 2018; Moscow. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2018;5 Special Issue 1:20. (In Russ). doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-S1
 15. Ayhan A, Gultekin M, Dursun P. *Textbook of gynecological oncology*. Gunes Publishing; 2009.
 16. Takatori E, Shoji T, Miura Y, et al. Triple simultaneous primary invasive gynecological malignancies: a case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(2):627–631. doi: 10.1111/jog.12199
 17. Kim CJ, Um SJ, Kim TY, et al. Regulation of cell growth and HPV genes by exogenous estrogen in cervical cancer cells. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10:157–164. doi: 10.1046/j.1525-1438.2000.00016.x
 18. Watrowski R, Striepecke E, Jäger C, Bauknecht T, Horst C. Papillary-serous adenocarcinoma of the uterine cervix during tamoxifen therapy after bilateral breast cancer. *Anticancer Res*. 2012;32:5075–5078.
 19. Sharma N, Thiek JL, Rituparna D, et al. Metachronous Cancer of Breast and Adenocarcinoma of Cervix: A Rare Case Report. *J Menopausal Med*. 2017;23(2):131–134. doi: 10.6118/jmm.2017.23.2.131
 20. Heng B, Glenn WK, Ye Y, et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. *Br J Cancer*. 2009;101(8):1345–1350. doi: 10.1038/sj.bjc.6605282
 21. Hennig EM, Suo Z, Thoresen S, et al. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Breast Cancer Res Treat*. 1999;53:121–135. doi: 10.1023/a:1006162609420
 22. Payanidi YuG, Jordania KI, Pauker V, Selchuk VYu, Kazubskaya TP. Primary multiple malignant neoplasms bodies reproductive system and colon in women. *Journal of NN Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2016;27(2):109–112. (In Russ).
 23. De Carolis C, Greco E, Guarino M. Antithyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol*. 2004;52(4):263–266. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00215.x
 24. Guseinova NF, Kurbanova DF, Mammedgasanov RM. Algorithm of management of patients with polycystic ovary syndrome in combination with various thyroid diseases. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;(3):71–72. (In Russ).
 25. Mayorov MV. Thyroid gland and female reproductive health. *Provizor*. 2007;(22):21–24. (In Russ).
 26. Bokhman YaV. *Guide to oncogynecology*. Leningrad: Meditsina; 1989. (In Russ).
 27. Hu X, Li D, Zhang W, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression correlates with prognosis and involved in ovarian cancer cell invasion. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(6):1537–1543. doi: 10.1007/s00404-012-2456-6
 28. Shinderman-Maman E, Cohen K, Weingarten C, et al. The thyroid hormone — avb3 integrin axis in ovarian cancer: regulation of gene transcription and MAPK-dependent proliferation. *Oncogene*. 2016;35(15):1977–1987. doi: 10.1038/ncr.2015.262
 29. Afanas'yeva ZA, Bakunin SF, Petrov SV. Clinical and morphological features of polyneoplasias with thyroid lesions. *Medical Almanac*. 2010;(3):66–70. (In Russ). doi: 10.19181/snsp.2019.7.2.6410
 30. Cho JY, Léveillé R, Kao R, et al. Hormonal regulation of radioiodide uptake activity and Na⁺/I⁻ symporter expression in mammary glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2936–2943. doi: 10.1210/jcem.85.8.6727
 31. Wapnir IL, van de Rijn M, Nowels K, et al. Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1880–1888. doi: 10.1210/jc.2002-021544
 32. Eskin BA, Parker JA, Bassett JG, George DL. Human breast uptake of radioactive iodine. *Obstet Gynecol*. 1974;44(3):398–402.
 33. Silva-Vieira M, Vaz SC, Esteves S, et al. Second Primary Cancer in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Does Radioiodine Play a Role? *Thyroid*. 2017;27(8):1068–1076. doi: 10.1089/thy.2016.0655
 34. Rappaport J. Changes in Dietary Iodine Explains Increasing Incidence of Breast Cancer with Distant Involvement in Young Women. *J Cancer*. 2017;8(2):174–177. doi: 10.7150/jca.17835
 35. Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with

previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1689–1693. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056

36. Yang H, Holowko N, Grassmann F, et al. Hyperthyroidism is associated with breast cancer risk and mammographic and genetic risk predictors. *BMC Med.* 2020;18(1):225.

doi: 10.1186/s12916-020-01690-y

37. Kim EY, Chang Y, Lee KH, et al. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study. *Int J Cancer.* 2019;145(12):3257–3266. doi: 10.1002/ijc.32283

38. Tang HY, Lin HY, Zhang S, et al. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor. *Endocrinology.* 2004;145(7):3265–3272. doi: 10.1210/en.2004-0308

39. Tran T-V, Maringe C, Benitez Majano S, et al. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort. *Cancer Med.* 2021;10:4604–4614. doi: 10.1002/cam4.3978

40. Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology.* 2009;150(6):2537–2542. doi: 10.1210/en.2009-0070

41. Weng CH, Okawa ER, Roberts MB, et al. Breast cancer risk in postmenopausal women with medical history of thyroid disorder in the women's health initiative. *Thyroid.* 2020;30(4):519–530. doi: 10.1089/thy.2019.0426

42. Yuan Sh, Kar S, Vithayathil M, et al. Causal associations of thyroid function and dysfunction with overall, breast and thyroid cancer: A two-sample Mendelian randomization study. *Int J Cancer.* 2020;147(7):1895–1903. doi: 10.1002/ijc.32988

43. Zara-Lopes T, Gimenez-Martins APA, Nascimento-Filho CHV, et al. Role of MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms in thyroid and breast cancer development. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15028222

44. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist.* 2010;15(6):556–565.

doi: 10.1634/theoncologist.2009-0285

45. Shin HY, Jee YoH, Cho ER. Body mass index and incidence of thyroid cancer in Korea: the Korean cancer prevention study-II. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;143(1):143–149.

doi: 10.1007/s00432-016-2261-x

46. Clavel-Chapelon F, Guillas G, Tondeur L, Kernaeguen C, Boutron-Ruault MC. Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort. *Int J Cancer.* 2010;126:2984–2990.

doi: 10.1002/ijc.25066

47. Romanchishen AF, Vabalaite KV. Primary-multiple tumors in patients with neoplasms of thyroid gland. *Grecov's Bulletin of Surgery.* 2015;174(2):70–76. (In Russ).

doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-2-70-764

48. Ahmed F, Goodman MT, Kosary C, et al. Excess risk of subsequent primary cancers among colorectal carcinoma survivors, 1975–2001. *Cancer.* 2006;107(5 Suppl.):1162–1171.

doi: 10.1002/cncr.22013

49. Afanas'eva ZA, Bakunin SF. The risk of development of multiple primary malignant tumors involving the thyroid gland. *Kazan medical journal.* 2012;93(4):616–623. (In Russ).

doi: 10.17816/KMJ1555616–623.

ОБ АВТОРАХ

***Клюкина Лидия Александровна**, аспирант;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;
e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Соснова Елена Алексеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959;
e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Ищенко Антон Анатольевич, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук,
член-корр. РАН, зав. кафедрой онкологии;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>;
e-mail: mihail-davydov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Lidiya A. Klyukina**, post-graduate student;
address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-4584>;
e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Elena A. Sosnova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>;
eLibrary SPIN: 6313-9959; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Anton A. Ishchenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-3934>;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

Mikhail M. Davydov, MD, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department
of Oncology;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>;
e-mail: mihail-davydov@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-39-48>

Результаты хирургической коррекции элонгации шейки матки в сочетании с опущением стенок влагалища у пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста

В.В. Иванова¹, А.И. Ищенко¹, А.А. Ищенко², И.Д. Хохлова¹, Т.А. Джигладзе¹,
О.Ю. Горбенко¹, Е.А. Свидинская¹, И.В. Гадаева¹, Е.Г. Малюта², А. Асамбаева¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

²Лечебно-реабилитационный центр, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Проблема элонгации шейки матки становится все более актуальной в связи с ростом распространенности пролапса тазовых органов. В России опущение и выпадение органов малого таза достигает 39% среди всей гинекологической патологии.

Цель исследования — сравнить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения по поводу элонгации шейки матки в комбинации с опущением стенок влагалища у пациенток трёх клинических групп.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 105 пациенток в возрасте от 30 до 55 лет с сочетанием элонгации шейки матки и опущения стенок влагалища I–II степени, которых разделили на три клинические группы в зависимости от реализованных хирургических методик: 1-я группа ($n=36$) — Московская операция; 2-я группа ($n=35$) — модификация манчестерской операции с использованием синтетических имплантатов; 3-я группа ($n=34$) — манчестерская операция.

Пациенткам провели комплексное клиническое обследование, хирургическое лечение и наблюдение в раннем и отсроченном послеоперационных периодах (1, 6, 12, 24 и 36 мес). Эффективность хирургического лечения оценивали при помощи анкетирования. В процессе динамического мониторинга осуществляли гинекологическое исследование с пробой Вальсальвы, трансперинеальную и трансвагинальную эхографию.

Результаты. В течение первого месяца после операции каждая вторая пациентка отмечала нерегулярные тянущие боли в области промежности и/или паховой области. Учащенные позывы к мочеиспусканию наблюдались у 16,7; 17,1 и 17,6% пациенток 1-й, 2-й и 3-й групп, соответственно. Дальнейшее анкетирование показало удовлетворенность результатами хирургического лечения, что положительно отразилось на качестве жизни, настроении, способствовало повышению социальной и сексуальной активности. Согласно данным объективного обследования, признаков рецидивов пролапса и mesh-ассоциированных осложнений не отмечено. Через 6 мес после операции у 3 (8,6%) пациенток 2-й группы выявлена эрозия передней стенки влагалища над полипропиленовым эндопротезом.

Рецидив генитального пролапса диагностирован через 12–36 мес у 7 (20,6%) пациенток 3-й группы. Через 36 мес у пациенток 1-й и 2-й групп выявлено опущение задней ($n=1$) и передней ($n=1$) стенок влагалища I степени.

Ключевые слова: элонгация шейки матки; опущение стенок влагалища; Московская операция.

Как цитировать:

Иванова В.В., Ищенко А.И., Ищенко А.А., Хохлова И.Д., Джигладзе Т.А., Горбенко О.Ю., Свидинская Е.А., Гадаева И.В., Малюта Е.Г., Асамбаева А. Результаты хирургической коррекции элонгации шейки матки в сочетании с опущением стенок влагалища у пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 39–48. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-39-48

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-39-48>

Results of surgical correction for cervical elongation with vaginal wall prolapse in patients of reproductive and premenopausal age

Viktoriya V. Ivanova¹, Anatoliy I. Ishchenko¹, Anton A. Ishchenko², Irina D. Khokhlova¹, Tea A. Dzhibladze¹, Oksana Yu. Gorbenko¹, Evgeniya A. Svidinskaya¹, Irina V. Gadaeva¹, Elena G. Malyuta², Ailar Asambaeva¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

²Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The problem of cervical elongation is becoming increasingly important due to the rising prevalence of pelvic organ prolapse. In Russia, descent and prolapse of pelvic organs account for 39% of all gynecological pathologies.

AIM: This study aimed to compare the immediate and long-term results of surgical treatment for cervical elongation in combination with vaginal wall prolapse in patients of three clinical groups.

MATERIALS AND METHODS: A total of 105 patients aged 30 to 55 years with a combination of cervical elongation and vaginal wall prolapse of degrees I–II were followed up. The patients were divided into three clinical groups based on the implemented surgical techniques, including group 1 ($n=36$) with Moscow surgery, group 2 ($n=35$) with modification of the Manchester surgery using synthetic implants, and group 3 ($n=34$) with Manchester surgery.

The patients underwent a comprehensive clinical examination, surgical treatment, and follow-up in the early and long-term postoperative periods (1, 6, 12, 24, and 36 months). The efficacy of surgical treatment was assessed using a questionnaire. During dynamic monitoring, a gynecological examination with a Valsalva maneuver, and transperineal, and transvaginal echography were performed.

RESULTS: During the first month after the surgery, patients noted irregular dragging pains in the perineum and/or inguinal region every second. A frequent urge to urinate was reported in 16.7%, 17.1%, and 17.6% of patients in groups 1, 2, and 3, respectively. A further survey revealed that the surgical treatment results were satisfactory, as it had a positive effect on the quality of life and mood and contributed to an increase in social and sexual activity. According to the physical examination, there were no signs of prolapse recurrence and mesh-associated complications. Erosion of the anterior vaginal wall over the polypropylene endoprosthesis was detected 6 months after the surgery in 3 (8.6%) patients of group 2.

Genital prolapse recurrence was diagnosed after 12–36 months in 7 (20.6%) patients of group 3. After 36 months, degree I prolapse of the posterior ($n=1$) and anterior ($n=1$) walls of the vagina was revealed in patients of groups 1 and 2, respectively.

Keywords: cervical elongation; prolapse of the vaginal walls; Moscow surgery.

To cite this article:

Ivanova VV, Ishchenko AI, Ishchenko AA, Khokhlova ID, Dzhibladze TA, Gorbenko OYu, Svidinskaya EA, Gadaeva IV, Malyuta EG, Asambaeva A. Results of surgical correction for cervical elongation with vaginal wall prolapse in patients of reproductive and premenopausal age. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(1):39–48. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-39-48

Received: 27.05.2022

Accepted: 30.12.2022

Published: 17.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Распространённость пролапса тазовых органов (ПТО) может достигать 94% в зависимости от критериев диагностики заболевания и формирования популяционной выборки. Так, например, частота ПТО в Корею составляет 49,9%, в Танзании у 64,6% женщин диагностируют ПТО II–III степени, а у 6,7% — тяжёлую степень заболевания. В то же время в России опущение и выпадение органов малого таза достигает 39% среди всей гинекологической патологии [1–4].

Определённое место в структуре десценции тазовых органов занимает увеличение длины (элонгация) и/или общих размеров (элонгация плюс гипертрофия) шейки матки, что зачастую сочетается с опущением стенок влагалища и влечёт за собой различные анатомо-топографические, функциональные и трофические нарушения органов малого таза [5].

Проблема элонгации шейки матки становится всё более актуальной в связи с появлением в гинекологических стационарах молодых женщин с нарушением качества жизни, обусловленным этой патологией.

Один из вариантов цервикальной элонгации предполагает изолированное опущение шейки матки, другой — элонгацию шейки матки в сочетании с опущением стенок влагалища, третий — увеличение длины шейки в комбинации с выпадением матки. Следствием длительного опущения или выпадения шейки матки может быть рубцовая деформация, гипертрофия, а также формирование дистрофических, диспластических и/или воспалительных процессов (декубитальные язвы, кольпиты, эндоцервициты с длительным рецидивирующим течением, а также цервикальная интраэпителиальная неоплазия) [6].

Наиболее эффективным методом лечения этой патологии считается хирургический. В XIX–XXI веках разрабатывались и внедрялись в клиническую практику несколько групп хирургических техник для коррекции опущения тазовых органов и элонгации шейки матки без/с опущением стенок влагалища. Классическим вмешательством стала манчестерская операция, предложенная А. Donald в конце XIX века и модифицированная W. Forthegrill в 1915 году, которая может быть реализована у пациенток как репродуктивного, так и перименопаузального периодов. К недостаткам манчестерской операции относятся: использование для фиксации исключительно собственных тканей; полное пересечение кардинальных связок, вследствие чего происходит нарушение естественного анатомо-топографического дизайна в малом тазу, а также увеличение травматичности операции, что нередко проявляется болевым синдромом в послеоперационном периоде; смещение тела матки кпереди, а шейки — кзади вследствие пересечения и транспозиции кардинальных связок, что приводит к повышению риска рецидива заболевания, частота которого варьирует от 3,6 до 22% [7, 8].

Предпринимались попытки усовершенствования манчестерской операции. Так, например, была предложена её модификация с использованием сетчатых синтетических (полипропилен) имплантатов в виде узкой ленты, обеспечивающей дополнительную трансобтураторную цервикосуспенсию, что способствовало повышению эффективности хирургического вмешательства и сокращению рецидивов заболевания [9], но, в свою очередь, обусловило формирование mesh-ассоциированных осложнений, частота которых, согласно данным литературы, варьирует от 6 до 18% [10, 11].

В 2021 году А.И. Ищенко и соавт. усовершенствовали разработанную ранее (2018 г.) хирургическую методику коррекции элонгации шейки матки, сочетающейся с опущением стенок влагалища (Московская операция) [5, 12].

Цель настоящего исследования — сравнение ближайших и отдалённых результатов хирургического лечения по поводу элонгации шейки матки в сочетании с опущением стенок влагалища у пациенток трёх клинических групп, сформированных в зависимости от реализованных хирургических методик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнялось с 2018 по 2022 год в гинекологических отделениях Университетской клинической больницы № 4, Лечебно-реабилитационного центра Минздрава РФ и Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва — клинических базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета.

Под наблюдением находились 105 пациенток в возрасте от 30 до 55 лет с сочетанием элонгации шейки матки и опущения стенок влагалища I–II степени.

Всем пациенткам провели комплексное клиническое обследование, хирургическое лечение с использованием трёх различных методик и амбулаторное наблюдение в раннем и отсроченном послеоперационных периодах.

Сформировали три группы пациенток в зависимости от используемой хирургической методики: в 1-ю (основную) группу вошли 36 пациенток, которым осуществили Московскую операцию; 2-ю группу (сравнения) составили 35 пациенток после хирургической коррекции с использованием синтетических полипропиленовых имплантатов; в 3-ю группу (сравнения) включили 34 пациентки, перенёвшие манчестерскую операцию в 2012–2017 гг. Исследование этой группы базировалось на изучении амбулаторной и стационарной клинической документации, данных интерактивного и телефонного опроса.

Исследуемые группы формировались методом тематической выборки.

Критериями включения в работу были:

- элонгация шейки матки в сочетании с опущением передней стенки влагалища I–II степени у пациен-

ток репродуктивного и пременопаузального возраста;

- согласие на предложенный объём операции и установку сетчатых титановых или полипропиленовых имплантатов;
- добровольное подписание информированного согласия на участие в исследовании и медицинское вмешательство;
- подписание разрешения на изучение клинической документации (амбулаторные карты, истории болезни).

Критерии не включения:

- опущение стенок влагалища III–IV степени;
- полное выпадение матки;
- наличие показаний к гистерэктомии в настоящее время;
- воспалительные заболевания органов малого таза и/или брюшной полости;
- наличие тяжёлых экстрагенитальных заболеваний, не позволяющих провести адекватную анестезию;
- декубитальные язвы шейки матки;
- врождённые или приобретённые деформации костей таза и/или тазобедренных суставов, не позволяющие выполнить операцию трансвагинальным доступом.

Критерии исключения:

- отказ от участия в исследовании;
- злокачественные новообразования женских половых органов;
- беременность.

Обследование пациенток проводили согласно стандартам оказания медицинской помощи у больных с тазовым пролапсом. Оно включало анализ жалоб, анамнеза, осуществление физикального осмотра, гинекологического и ректального обследования, инструментальных (трансвагинальная и трансперинеальная эхография, кольпоскопия) и лабораторных методов (клинический и биохимический анализы крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи, бактериоскопическое и бактериологическое исследование мазков из влагалища и цервикального канала, цитологическое исследование экто- и эндоцервикса). По показаниям выполняли и другие методы исследования, при назначении которых ориентировались на индивидуальные клинические симптомы, данные анамнеза и необходимую предоперационную подготовку (ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, определение функции внешнего дыхания, доплерометрия сосудов нижних конечностей и др.), а также проводили консультации специалистов (терапевт, эндокринолог, пульмонолог, уролог, проктолог и др.).

В процессе изучения данных анамнеза выясняли характер и время манифестации клинических симптомов, этапы развития основного заболевания, а также особенности наследственности, экстрагенитальной патологии, показателей менструальной и репродуктивной функций.

Учитывали характер предшествующих гинекологических заболеваний и оперативных вмешательств.

Во время клинического обследования проводили осмотр наружных половых органов, промежности, влагалища и шейки матки, а затем выполняли гинекологическое исследование, которое является основой диагностики пролапса тазовых органов.

Для определения степени тяжести пролапса использовали международную классификацию количественной оценки пролапса тазовых органов (Pelvic Organ Prolapse Quantification System, POP-Q) [13].

Расширенную кольпоскопию выполняли при помощи аппарата Carl Zeiss 17 (Германия). Трансвагинальное и трансперинеальное эхографическое исследование осуществляли с использованием прибора Voluson P6 («General Electric», США), снабжённого трансвагинальным и конвексным датчиками.

Пациенткам 1-й группы ($n=36$) выполняли хирургическую коррекцию элонгации шейки матки в сочетании с опущением стенок влагалища I–II степени по новой разработанной методике (Московская операция), включающей ампутацию элонгированной шейки матки с неполным пересечением кардинальных связок без их транспозиции, сакроспинально-трансобтураторную цервикосуспензию при помощи нерассасывающихся лигатур с оригинальным якорным креплением и лентовидных сетчатых титановых имплантатов (титановый шёлк), обладающих высокой степенью инертности по отношению к окружающим биоструктурам, что обуславливает толерантность тканей человеческого организма к этому виду эндопротезов и выгодно отличает последние от их синтетических аналогов [5, 14].

Пациенткам 2-й группы ($n=35$) осуществляли модификацию манчестерской операции: вслед за ампутацией элонгированной шейки матки, двусторонним пересечением и транспозицией кардинальных связок выполняли трансобтураторную цервикосуспензию, используя полипропиленовые лентовидные имплантаты, которые фиксировали к переднебоковым стенкам шейки матки [9].

Пациенткам 3-й группы ($n=34$) выполняли манчестерскую операцию с использованием для укрепления и фиксации исключительно собственных тканей.

Последний этап операции идентичен во всех трёх группах. Каждое вмешательство завершалось кольпоперинеолеворопластикой.

Амбулаторное наблюдение за прооперированными пациентками проводили через 1, 6, 12, 24 и 36 мес. Эффективность хирургического лечения оценивали при помощи анкетирования с использованием валидированного опросника ПД-КЖ, включающего 40 вопросов и 9 доменов, касающихся симптомов пролапса тазовых органов, степени их выраженности, а также влияния на повседневную жизнь пациенток [15]. В процессе динамического наблюдения осуществляли гинекологическое и ректальное исследование, трансвагинальную и трансперинеальную эхографию.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с помощью программы вариационной статистики. Для анализа количественных признаков использовался метод *t*-теста Стьюдента (уровень достоверности $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациенток с элонгацией шейки матки и опущением стенок влагалища I–II степени варьировал от 30 до 55 лет. При этом 38 (36,2%) женщинам было от 30 до 45 лет, а 67 (63,8%) — от 46 до 55 лет.

Анализ жалоб показал их разнообразие, что характерно для десценции тазовых органов. Все больные отмечали дискомфорт, ощущение инородного тела во влагалище или за его пределами, в связи с чем испытывали неловкость, неприятные ощущения при ходьбе. Боли тянущего и ноющего характера в нижних отделах живота и в пояснично-крестцовой области имели место у каждой третьей из них, 44 (41,9%) женщины отмечали дискомфорт и чувство неловкости при половой жизни. Учащённые позывы к мочеиспусканию испытывали 32 (30,5%) пациентки, 13 (12,4%) женщин жаловались на запоры.

Впервые слабое ощущение дискомфорта во влагалище появилось у 14 пациенток около 14–15 лет назад, у 36 пациенток — 9–12, у 30 женщин — 5–7, у 20 — 2–4 года, а у 5 — 1 год назад. Интенсивность симптомов нарастала по мере прогрессирования заболевания.

Данные семейного анамнеза свидетельствовали в пользу наследственного характера выявленной патологии, поскольку генитальный пролапс имел место у матерей в каждом четвёртом наблюдении и у бабушек по линии матери у каждой седьмой пациентки [4].

Изучение соматической патологии показало наличие сердечно-сосудистых заболеваний у 23,8% пациенток. У 7,6% женщин отмечен хронический бронхит, у 11,4% — хронический гастрит, у 9,5% — хронический холецистит и жёлчнокаменная болезнь.

Согласно мнению Д.Ф. Костючек и соавт. (2005 г.), 84% женщин с элонгацией шейки матки имеют комплекс клинических, морфологических и иммуногистохимических проявлений дисплазии соединительной ткани [16].

Свидетельством возможных врождённых нарушений структуры соединительной ткани у обследуемых трёх групп пациенток могут служить грыжи — у 4,8% женщин, варикозная болезнь вен нижних конечностей — у 28,6%, гипермобильность и вывихи суставов — у 15,2%, артрозы крупных суставов и остеохондроз различных отделов позвоночника — у 18,1% [17].

Менструальная функция и время наступления менопаузы особенностей не имели. Возраст менархе в среднем составил $13,4 \pm 1,8$ года, менопаузы — $52,4 \pm 3,7$ года.

У 91 (86,7%) пациентки в прошлом были 1–2, а у 14 (13,3%) — 3-е своевременных родов через естественные родовые пути. Травмой шейки матки, промежности и/или влагалища роды осложнились

у 76 (72,4%) женщин, что послужило предрасполагающим фактором к формированию генитального пролапса. Артифицированные аборт в прошлом отмечены у 64 (60,95%) пациенток, самопроизвольные выкидыши — у 16 (15,2%).

Среди гинекологических заболеваний у 25 (23,8%) пациенток в анамнезе имелись доброкачественные заболевания шейки матки (полипы цервикального канала, эктропион, эндометриоз), у 6 (5,7%) — сальпингоофорит, у 19 (18,1%) — полипы и гиперплазия эндометрия, у 12 (11,4%) — миома матки, у 3 (2,9%) — доброкачественные опухоли яичников.

Шесть (5,7%) пациенток перенесли в прошлом миомэктомию абдоминальным доступом, 3 (2,9%) — лапароскопическую цистаденомэктомию, 19 (18,1%) больных — от 1 до 3 лечебно-диагностических вмешательств (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание эндоцервикса и эндометрия).

Ряд авторов, оценив значимость факторов риска в формировании элонгации шейки матки, поставили на первое место дисплазию соединительной ткани, на второе место — роды через естественные пути и родовой травматизм, а на третье место — гинекологические операции, такие, например, как диатермокоагуляция шейки матки, раздельное диагностическое выскабливание эндоцервикса и эндометрия [18, 19].

Согласно данным литературы, цервикальная элонгация наблюдается у каждой третьей женщины с десценцией тазовых органов, причём степень её возрастает при прогрессировании пролапса. В то же время наиболее часто элонгацию шейки матки диагностируют у пациенток с опущением передней стенки влагалища [20].

Показанием к хирургическому лечению у всех обследуемых стала элонгация шейки матки II степени в сочетании с опущением стенок влагалища I–II степени, что обусловило появление патологических клинических симптомов и ухудшение качества жизни женщин.

Известно, что наиболее эффективна при подобной патологии хирургическая коррекция, которую, как правило, проводят трансвагинальным доступом. Некоторые хирурги при этом предпочитают органосберегающий (манчестерская операция и её модификации), а другие — радикальный (гистерэктомию) объём вмешательства.

Молодой возраст женщин, а также повышенный риск недержания мочи, повторного тазового пролапса, сексуальной дисфункции, различных нейроэндокринных нарушений после гистерэктомии обуславливают предпочтение многими хирургами органосберегающей операции. Однако врождённая дисплазия соединительной ткани, избыточная масса тела, невыполнение передней кольпорафии и кольпоперинеолеваторопластики способствуют повышению риска рецидивов заболевания. Несмотря на это, многие хирурги считают манчестерскую операцию разумной альтернативой гистерэктомии в силу органосберегающего объёма, уменьшения продолжительности



Рис. 1. Подготовка к ампутации элонгированной шейки матки.
Fig. 1. Preparation for amputation of the elongated cervix.

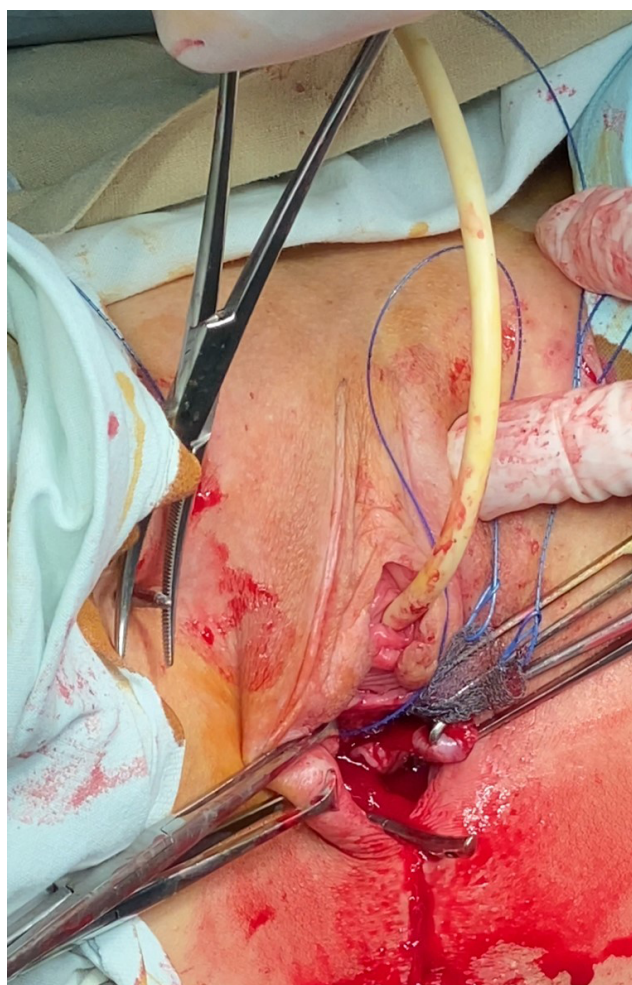


Рис. 2. Трансобтураторная цервикосуспензия с использованием титановых имплантатов.
Fig. 2. Transobturator cervicosuspension using titanium implants.

вмешательства и кровопотери, минимизации риска интра- и послеоперационных осложнений [5].

В настоящее время полимерные, чаще полипропиленовые, эндопротезы используют для подвешивания или укрепления собственных биологических структур, а также замещения дефекта фасций, что способствует повышению эффективности операции и долговременности её анатомических и функциональных результатов. Однако остаётся нерешённым вопрос mesh-ассоциированных осложнений, которые ухудшают как ближайшие, так и отдалённые результаты операции, нередко обуславливая необходимость повторных вмешательств, связанных с частичным иссечением или полным извлечением имплантированных синтетических эндопротезов [9, 21]. Согласно данным многоцентрового исследования, совокупное количество mesh-ассоциированных и общехирургических осложнений при коррекции генитального пролапса составило 22,4% [22]. Внедрение титановых имплантатов в хирургическую практику содействует снижению числа mesh-ассоциированных осложнений в связи с предельной биологической инертностью и низкой фитильностью, отсутствием каскадных реакций иммунной системы организма на титановые имплантаты [5, 23].

У пациенток всех трёх групп операции выполняли с использованием спинальной анестезии. В 1-й группе пациенткам проводили Московскую операцию, в процессе которой осуществляли ампутацию элонгированной шейки матки с частичным билатеральным пересечением кардинальных связок без их транспозиции и Timesh-лигатурную сакроспинально-трансобтураторную цервикосуспензию (рис. 1, 2).

Пациенткам 2-й группы производили модификацию манчестерской операции с дополнительной трансобтураторной цервикосуспензией при помощи лентовидных полипропиленовых имплантатов.

В 3-й группе пациенткам выполняли традиционную манчестерскую операцию.

Завершающим этапом каждого хирургического вмешательства было укрепление тазового дна собственными тканями (кольпоперинеолеваторопластика).

Исследователи проводили анализ длительности хирургического вмешательства, величины кровопотери, времени пребывания больных всех трёх групп в стационаре, учитывали характер осложнений в раннем (табл. 1) и отсроченном (табл. 2) послеоперационных периодах.

Из приведённых выше данных следует, что длительность Московской операции несколько превышает время двух других хирургических методик, что связано с усложнённой хирургической техникой у пациенток 1-й группы. Величина кровопотери, длительность пребывания пациенток в стационаре существенных различий не имели. Частота выявления гематом небольшого объёма (30–40 мл), не требующих хирургического вмешательства, отличий по группам не имела.

Таблица 1. Некоторые параметры хирургического вмешательства у пациенток трёх клинических групп**Table 1.** Some parameters of surgical intervention in patients of three clinical groups

Параметры	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=34)
Длительность операции, мин	92,6±32,5	88,9±21,1	78,6±20,4
Кровопотеря, мл	91,1±81,8	138,9±60,3	100,6±32,2
Пребывание в стационаре, койко-дни	6,7±2,6	6,3±1,8	7,4±1,2
Гематомы в п/о периоде, число больных	2 (5,9%)	2 (5,7%)	2 (5,6%)

Таблица 2. Особенности течения раннего и отдалённого послеоперационных периодов у пациенток трёх клинических групп**Table 2.** Features of the course of early and long-term postoperative periods in patients of three clinical groups

Период после операции	Число пациенток, абс. (%)			p
	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=34)	
1 месяц	17 (47,2%) – боли; 6 (16,7%) – учащённое мочеиспускание	18 (51,4%) – боли; 6 (17,1%) – учащённое мочеиспускание	20 (58,8%) – боли; 6 (17,6%) – учащённое мочеиспускание	–
6 месяцев	–	3 (8,6%) – эрозия передней стенки влагалища	–	p < 0,05
12 месяцев	–	–	2 (5,9%) – опущение передней стенки влагалища I степени	–
24 месяца	–	–	2 (5,9%) – опущение передней и задней стенок влагалища I–II степени	–
36 месяцев	1 (2,7%) – опущение задней стенки влагалища I степени	1 (2,7%) – опущение передней стенки влагалища I степени	3 (8,8%) – опущение передней и задней стенок влагалища I–II степени	–
Итого...	–	3 (8,6%) – эрозия передней стенки влагалища	–	p < 0,05
	1 (2,7%) – опущение задней стенки влагалища I степени	1 (2,9%) – опущение передней стенки влагалища I степени	7 (20,6%) – опущение передней и задней стенок влагалища I–II степени	p < 0,05

Примечание. p — уровень достоверности различий между показателями пациенток трёх групп.

Note. p is the level of reliability of differences between the indicators of patients of the three groups.

Через 1 мес после операции почти каждая вторая пациентка трёх клинических групп отмечала нерегулярные тянущие боли в области промежности и/или паховой области. Учащённые позывы к мочеиспусканию наблюдались у 16,7; 17,1 и 17,6% пациенток 1-й, 2-й и 3-й группы, соответственно.

Дальнейшее анкетирование пациенток показало удовлетворённость результатами хирургического лечения, что положительно отразилось на качестве жизни, настроении, способствовало повышению социальной и сексуальной активности. Однако при динамическом наблюдении через 6 мес после операции у 3 (8,6%) пациенток 2-й группы появились жалобы на сукровичное отделяемое из половых путей, неприятные болезненные ощущения при половом сношении. При гинекологическом обследовании выявлена эрозия передней стенки влагалища над эндопротезом, что потребовало частичного иссечения имплантата и зашивания слизистой передней

стенки влагалища у двух из них и аппликации мазевых тампонов у одной пациентки.

Рецидив генитального пролапса диагностирован через 12–36 мес у 7 (20,6%) пациенток 3-й группы. Через 36 мес у пациенток 1-й и 2-й группы выявлено опущение задней (n=1) и передней (n=1) стенок влагалища I степени.

Отсутствие mesh-ассоциированных осложнений и низкая частота рецидивов заболевания в течение 36 мес наблюдения у пациенток 1-й группы свидетельствует об эффективности разработанной хирургической методики (Московская операция) коррекции элонгации шейки матки II степени в сочетании с опущением передней стенки влагалища I–II степени с комбинированным применением нерассасывающихся лигатур и титановых лентовидных имплантатов, за счёт которых осуществлялась Timesh-лигатурная сакроспинально-трансбугураторная цервикосуспензия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показало преимущества Московской операции по сравнению с другими хирургическими техниками коррекции элонгации шейки матки в сочетании с пролапсом стенок влагалища. Частичное сохранение фиксирующего связочного аппарата (кардинальные связки) без их транспозиции, ампутиация элонгированной шейки матки в сочетании с Timesh-лигатурной сакроспинально-трансобтураторной цервикосуспензией обеспечивают долговременную фиксацию и восстановление естественного топографического дизайна в полости малого таза, что способствует улучшению качества жизни пациенток и профилактике рецидивов заболевания. В свою очередь, применение титановых имплантатов обуславливает снижение формирования риска mesh-ассоциированных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Этическое утверждение. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы В.В. Ивановой и его проведение согласовано с локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 10.03.2021 г. № 05-21).

Ethics approval. The study was carried out within the framework of V.V. Ivanova's dissertation work and its conduct was coordinated with the Local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (extract from the LEC Protocol No. 05-21 dated 10/03/2021).

Информированное согласие на публикацию. Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и использование их медицинских данных.

Consent for publication. All the patients who participated in the study signed the necessary documents on voluntary informed consent to participate in the study and the use of their medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A., editors. Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence. Paris : Health Publication Ltd, 2013.
2. Yuk J.-S., Lee J.H., Hur J.-Y., Shin J.-H. The prevalence and treatment pattern of clinically diagnosed pelvic organ prolapse: a Korean National Health Insurance Database-based cross-sectional study 2009–2015 // Sci Rep. 2018. Vol. 8, N. 1. P. 1334. doi: 10.1038/s41598-018-19692-5
3. Masenga G.G., Shayo B.C., Rasch V. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse in Kilimanjaro, Tanzania: A population based study in Tanzanian rural community // PLoS One. 2018. Vol. 13, N. 4. P. e0195910. doi: 10.1371/journal.pone.0195910
4. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Зубова Е.С., Сибряева В.А., Рижинашвили И.Д. Проллапс гениталий // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 1. С. 37–45. doi: 10.17116/rosakush201717137-45
5. Ищенко А.И., Иванова В.В., Ищенко А.А., и др. Новый способ органосберегающей хирургической коррекции элонгации шейки матки с использованием сетчатых титановых имплантатов — «Московская» операция // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 4. С. 84–92. doi: 10.20953/1726-1678-2021-4-84-92
6. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Петросян Е.И., Дуб Н.В. Тактика ведения пациенток с рубцовой деформацией и элонгацией шейки матки в сочетании с несостоятельностью мышц тазового дна // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20, № 4. С. 52–57. doi: 10.17116/rosakush202004152
7. Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А., Худолей Е.П. Способ коррекции пролапса гениталий в сочетании с элонгацией шейки матки // Вестник РАМН. 2016. Т. 71, № 6. С. 413–419. doi: 10.15690/vramn727
8. Iglesia C.B., Smithling K.R. Pelvic Organ Prolapse // Am Fam Physician. 2017. Vol. 96, N. 3. P. 179–185.
9. Патент РФ на изобретение № 2533983 C2/ 27.01.2014. Бюл. № 3. Ищенко А.И., Ищенко А.А., Горбенко О.Ю., Ахмедова Д.М., Чушков Ю.В. Способ коррекции пролапса гениталий в сочетании с элонгацией шейки матки. Режим доступа: https://patents.s3.yandex.net/RU2533983C2_20141127.pdf Дата обращения: 30.12.2022
10. Ellington D.R., Richter H.E. Indications, contraindications, and complications of mesh in surgical treatment of pelvic organ prolapse // Clin Obstet Gynecol. 2013. Vol. 56, N. 2. P. 276–288. doi: 10.1097/GRF.0b013e318282f2e8
11. Ищенко А.И., Шульчина И.В., Ищенко А.А., Жуманова Е.Н., Горбенко О.Ю. Mesh-ассоциированные осложнения. Факторы риска // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2014. Т. 1, № 2. С. 4–7.
12. Патент РФ на изобретение № 2755668 C1/ 09.07.2021. Бюл. № 26. Ищенко А.И., Ищенко А.А., Иванова В.В., и др. Способ хирургического лечения пролапса тазовых органов в сочетании с элонгацией шейки матки (Московская операция). Режим доступа: https://patents.s3.yandex.net/RU2755668C1_20210920.pdf Дата обращения: 30.12.2022

13. Persu C., Chapple C.R., Cauni V., Gutue S., Geavlete P. Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) — a new era in pelvic prolapse staging // *J Med Life*. 2011. Vol. 4, N. 1. P. 75–81.
14. Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А., и др. Хирургическая коррекция опущения передней стенки влагалища и шейки матки при помощи сетчатых титановых имплантатов // *Вестник РАМН*. 2020. Т. 75, № 1. С. 18–26. doi: 10.15690/vramn1123
15. Коршунов М.Ю., Сазыкина Е.И. Опросник ПД-КЖ — валидированный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008. Т. 57, № 3. С. 86–93.
16. Костючек Д.Ф., Горделадзе А.С., Ключовкина А.С. Вопросы патогенеза элонгации шейки матки (клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование) // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2005. Т. 54, № 3. С. 5–11.
17. Смольнова Т.Ю. Пролапс гениталий и дисплазия соединительной ткани // *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. 2015. № 2. С. 53–64.
18. Яшук А.Г., Мусин И.И., Фаткуллина И.Б., и др. Клинические и генетические параллели дисплазии соединительной ткани, пролапса гениталий и синдрома гипермобильности суставов //

- Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 4. С. 31–35. doi: 10.20953/1726-1678-2018-4-31-35
19. Hsiao S.M., Chang T.C., Chen C.H., et al. Risk factors for coexistence of cervical elongation in uterine prolapse // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018. Vol. 229. P. 94–97. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.011
20. Berger M.B., Ramanah R., Guire K.E., et al. Is cervical elongation associated with pelvic organ prolapse? // *Int Urogynecol J*. 2012. Vol. 23, N. 8. P. 1095–1103. doi: 10.1007/s00192-012-1747-6
21. Гусева Е.С. Современные подходы к решению проблемы генитального пролапса влагалищным доступом // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013. Т. 62, № 2. С. 51–62. doi: 10.17816/JOWD62251-62
22. Чечнева М.А., Барто Р.А., Будыкина Т.С., Краснопольская И.В., Абрамян К.Н. Современные представления о патогенезе, диагностике и способах коррекции пролапса гениталий и его осложнений (обзор литературы) // *Патогенез*. 2014. Т. 12, № 4. С. 4–9.
23. Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А., и др. Передняя кольпоррафия с использованием сетчатых титановых имплантатов. Первый опыт // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019. Т. 18, № 2. С. 5–12. doi: 10.20953/1726-1678-2019-2-5-12

REFERENCES

1. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence*. 5th International Consultation on Incontinence. Paris: Health Publication Ltd; 2013.
2. Yuk J-S, Lee JH, Hur J-Y, Shin J-H. The prevalence and treatment pattern of clinically diagnosed pelvic organ prolapse: a Korean National Health Insurance Database-based cross-sectional study 2009–2015. *Sci Rep*. 2018;8(1):1334. doi: 10.1038/s41598-018-19692-5
3. Masenga GG, Shayo BC, Rasch V. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse in Kilimanjaro, Tanzania: A population based study in Tanzanian rural community. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195910. doi: 10.1371/journal.pone.0195910
4. Buianova SN, Shchukina NA, Zubova ES, Sibryaeva VA, Rizhishvili ID. Genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(1):3745. (In Russ.). doi: 10.17116/rosakush201717137-45
5. Ishchenko AI, Ivanova VV, Ishchenko AA, et al. A new method of organ-preserving surgical correction of cervical elongation using titanium mesh implants. The “Moscow” surgery. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(4):84–92. (In Russ.). doi: 10.20953/1726-1678-2021-4-84-92
6. Buyanova SN, Schukina NA, Petrosyan EI, Dub NV. Management tactics for patients with cicatricial deformity and elongation of the cervix in combination with pelvic floor weakness. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(4):5257. (In Russ.). doi: 10.17116/rosakush20202004152
7. Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, Hudoley EP. Method of Surgical Management of Genital Prolapse with Cervical Elongation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):413–419. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn727
8. Iglesia CB, Smithling KR. Pelvic Organ Prolapse. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):179–185.
9. Patent RUS № 2533983 C2/ 27.01.2014. Byul. № 3. Ishchenko AI, Ishchenko AA, Gorbenko OYu, et al. *Sposob korrektsii prolapsa genitalii v sochetanii s elongatsiei sheiki matki*. Available from: https://patents.s3.yandex.net/RU2533983C2_20141127.pdf (In Russ.).
10. Ellington DR, Richter HE. Indications, contraindications, and complications of mesh in surgical treatment of pelvic organ prolapse. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(2):276–288. doi: 10.1097/GRF.0b013e318282f2e8
11. Ishchenko AI, Shulchina IV, Ishchenko AA, Zhumanova EN, Gorbenko OYu. Mesh-associated complications. Risk factors. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2014;1(2):4–7. (In Russ.).
12. Patent RUS № 2755668 C1/ 09.07.2021. Byul. № 26. Ishchenko AI, Ishchenko AA, Ivanova VV, et al. *Method for surgical treatment of pelvic organ prolapse in combination with cervical elongation (Moscow operation)*. Available from: https://patents.s3.yandex.net/RU2755668C1_20210920.pdf (In Russ.).
13. Persu C, Chapple CR, Cauni V, Gutue S, Geavlete P. Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) — a new era in pelvic prolapse staging. *J Med Life*. 2011;4(1):75–81.
14. Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, et al. Surgical Correction of Prolapse of Anterior Wall of the Vagina and Cervix Using Titanium Mesh Implants. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):18–26. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1123
15. Korshunov MYu, Sazykina EI. PD-QL questionnaire — validated instrument for symptoms and quality of life assessment in patients with pelvic organ prolapse. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2008;57(3):86–93. (In Russ.).
16. Kostyuchek DF, Gordeladze AS, Klyukovkina AS. Issues of the pathogenesis of cervical elongation (clinical-morphological and immunohistochemical study). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2005;54(3):5–11.
17. Smolnova TYu. Women's genital prolapse and connective tissue disease. *Clin Experiment Surg Petrovsky J*. 2015;2:53–64.
18. Yashchuk AG, Musin II, Fatkullina IB, et al. Clinical and genetic parallels between connective tissue disease, genital prolapse and

joint hypermobility syndrome. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(4):31–35. (In Russ).

doi: 10.20953/1726-1678-2018-4-31-35

19. Hsiao SM, Chang TC, Chen CH, et al. Risk factors for coexistence of cervical elongation in uterine prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:94–97. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.011

20. Berger MB, Ramanah R, Guire KE, DeLancey JOL. Is cervical elongation associated with pelvic organ prolapse? *Int Urogynecol J*. 2012;23(8):1095–1103. doi: 10.1007/s00192-012-1747-6

21. Guseva YS. Modern approaches to the problem of genital prolapse by vaginal access use of synthetic materials in urogynecology. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(2):51–62. (In Russ).

doi: 10.17816/JOWD62251-62

22. Chechneva MA, Barto RA, Budykina TS, Krasnopol'skaya IV, Abramyan KN. Current view of pathogenesis, diagnosis and management of genital prolapse and its complications: a review of the literature. *Pathogenesis*. 2014;12(4):4–9. (In Russ).

23. Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, et al. Anterior colporrhaphy with titanium mesh implants. The first experience. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(2):5–12. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Хохлова Ирина Дмитриевна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8547-6750>;
e-mail: irhohlova5@gmail.com

Иванова Виктория Викторовна, врач;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0917-7713>;
e-mail: vikiv3011@yandex.ru

Ищенко Анатолий Иванович, д-р мед. наук, профессор,
зав. кафедрой акушерства и гинекологии;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>;
e-mail: 7205502@mail.ru

Ищенко Антон Анатольевич, канд. мед. наук,
руководитель Центра гинекологии и репродуктивных технологий;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-4972>;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

Джибладзе Теа Амирановна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1540-5628>;
e-mail: djiba@bk.ru

Горбенко Оксана Юрьевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3435-4590>;
e-mail: go2601@mail.ru

Свидинская Евгения Александровна, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2368-1932>;
e-mail: svidinskaya@gmail.com

Гадаева Ирина Викторовна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0144-4984>;
e-mail: irina090765@gmail.com

Малюта Елена Геннадьевна, канд. мед. наук,
зав. гинекологическим отделением;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-0830>;
e-mail: egma@list.ru

Асамбаева Айлар, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5399-7586>;
e-mail: dr.ailar7@gmail.com

AUTHORS INFO

***Irina D. Khokhlova**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8547-6750>;
e-mail: irhohlova5@gmail.com

Viktoriya V. Ivanova, doctor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0917-7713>;
e-mail: vikiv3011@yandex.ru

Anatoliy I. Ishchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department of Obstetrics and Gynecology;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>;
e-mail: 7205502@mail.ru

Anton A. Ishchenko, MD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Center
of Gynecology and Reproductive Technologies;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-4972>;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

Tea A. Dzhiladze, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1540-5628>;
e-mail: djiba@bk.ru

Oksana Yu. Gorbenko, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3435-4590>;
e-mail: go2601@mail.ru

Evgeniya A. Svidinskaya, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2368-1932>;
e-mail: svidinskaya@gmail.com

Irina V. Gadaeva, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0144-4984>;
e-mail: irina090765@gmail.com

Elena G. Malyuta, MD, Cand. Sci. (Med.),
Head of the gynecological department;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-0830>;
e-mail: egma@list.ru

Ailar Asambaeva, post-graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5399-7586>;
e-mail: dr.ailar7@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-49-54>

Оценка степени риска прогрессирования гнойно-воспалительных осложнений у родильниц с акушерским перитонитом и возможности органосохраняющих операций

А.Ш. Дабузов

Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Цель работы — улучшить результаты (обосновать возможность) органосохраняющих операций у родильниц с перитонитом после кесарева сечения путём комплексной оценки клинико-лабораторных показателей оперированных больных на основе математического анализа.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное сравнительное исследование в параллельных группах родильниц, родоразрешение у которых выполнено путём кесарева сечения и послеоперационный период осложнился расхождением шва на матке с симптомами перитонита. Всего обследовано и пролечено 428 пациенток, разделённых на две группы. В основную группу вошли 194 родильницы, у которых в соответствии с прогнозом сохранялась возможность проведения органосохраняющей операции, в группу сравнения вошли 234 родильницы с высоким риском прогрессирования гнойно-воспалительных осложнений, которым выполнена гистерэктомия. В основной группе после релапаротомии проводили лимфотропную терапию, оптимизированную лазерным облучением регионарных лимфатических узлов. Пациенткам в группе сравнения проводили общепринятое лечение.

Результаты. На основании разработанной шкалы критериев риска прогрессирования гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения определены условия для проведения органосохраняющей операции, а также технология интенсивной терапии после релапаротомии. Чувствительность прогностической модели составила 93,3%, специфичность — 87,7%. Из 194 пациенток основной группы лишь у 2 (1,03%) после органосохраняющей операции отмечалось прогрессирование гнойно-воспалительных осложнений, в связи с чем потребовалось выполнить ререлапаротомию и гистерэктомию.

Заключение. На основании проведённого исследования сделано заключение о возможности выполнения органосохраняющих операций при перитоните после кесарева сечения при условии отсутствия декомпенсированной стадии синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: кесарево сечение; несостоятельность шва на матке; перитонит; релапаротомия; гистерэктомия; органосохраняющие операции.

Как цитировать:

Дабузов А.Ш. Оценка степени риска прогрессирования гнойно-воспалительных осложнений у родильниц с акушерским перитонитом и возможности органосохраняющих операций // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 49-54.
doi: [10.17816/2313-8726-2023-10-1-49-54](http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-49-54)

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-49-54>

Assessment of the risk of progression of purulent-inflammatory complications and the possibility of organ-preserving surgeries in puerperas with obstetric peritonitis

Abakar Sh. Dabuzov

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: This study aimed to improve the results (justify the possibility) of organ-preserving surgeries in puerperas with peritonitis after cesarean section, through a comprehensive assessment of the clinical and laboratory parameters of operated patients based on mathematical analysis.

MATERIALS AND METHODS: A prospective, comparative cohort study was performed in parallel groups of puerperas whose delivery was performed by cesarean section, and the postoperative period was complicated by suture dehiscence on the uterus with symptoms of peritonitis. A total of 428 patients, distributed into two groups, were examined, and treated. The main group included 194 puerperas who, in accordance with the prognosis, retained the possibility of undergoing organ-preserving surgery; the comparison group included 234 puerperas with a high risk of progression of purulent inflammatory complications, and who underwent hysterectomy. In the main group, after the laparotomy was conducted again, lymphotropic therapy was performed, optimized by laser irradiation of regional lymph nodes. Patients in the comparison group received conventional treatment.

RESULTS: Based on the developed scale for the risk of progression of purulent-inflammatory complications after cesarean section, the conditions for organ-preserving surgery and the technology for intensive care after relaparotomy were determined. The sensitivity of the prognostic model was 93.3%, and the specificity was 87.7%. Only 2 (1.03%) of the 194 patients in the main group showed progression of purulent-inflammatory complications after organ-preserving surgery, which required relaparotomy, and hysterectomy.

CONCLUSIONS: Based on the results of this study, it was concluded that there remains a possibility for performing organ-preserving surgeries in case of peritonitis after cesarean section, provided there is no decompensated stage of the systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure.

Keywords: cesarean section; suture failure on the uterus; peritonitis; relaparotomy; hysterectomy; organ-preserving surgeries.

To cite this article:

Dabuzov ASH. Assessment of the risk of progression of purulent-inflammatory complications and the possibility of organ-preserving surgeries in puerperas with obstetric peritonitis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(1):49–54. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-49-54

Received: 09.11.2022

Accepted: 16.12.2022

Published: 17.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Гнойно-воспалительные осложнения (ГВО) после операции кесарева сечения (КС) представляют собой актуальную проблему, обусловленную продолжающимся ростом частоты операции КС, особенно у беременных с рубцом на матке [1, 2], и нарастающей с каждым годом антибиотикорезистентностью [3, 4]. Частота перитонита после КС невелика, однако, принимая во внимание современные принципы его лечения, почти всем родильницам с этим осложнением выполняют гистерэктомию [5, 6]. Изменения в законодательстве и юридической практике относительно прав пациента вызывают необходимость пересмотреть врачебную тактику при акушерских осложнениях, представляющих риск для жизни пациенток, в том числе и при перитоните после КС [7].

Цель исследования — улучшить результаты (обосновать возможность) органосохраняющих операций у родильниц с перитонитом после КС путём комплексной оценки клинично-лабораторных показателей оперированных больных на основе математического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено нерандомизированное проспективное когортное сравнительное исследование в параллельных группах родильниц, родоразрешение у которых выполнено путём операции КС и послеоперационный период осложнился расхождением шва на матке и симптомами перитонита. Длительность проведённого исследования составила 11 лет (январь 2009–декабрь 2020 г.). Всего обследовано и пролечено 428 пациенток, разделённых на две группы: в основную группу вошли 194 родильницы, у которых в соответствии с прогнозом сохранялась возможность проведения органосохраняющей операции, в группу сравнения вошли 234 родильницы с высоким риском прогрессирования ГВО, которым выполнена гистерэктомия. В основной группе пациенткам после релапаротомии и метропластики проводили лимфотропную терапию, оптимизированную лазерным облучением регионарных лимфатических узлов.

Прогноз прогрессирования ГВО в послеоперационном периоде после КС основывался на учёте наличия очагов инфекции перед родоразрешением, характера и тяжести акушерской патологии, обусловившей показания к операции, длительности операции КС и объёма кровопотери. Дополнительно применялась разработанная нами шкала оценки состояния оперированных пациенток (прогностическая модель) по 20 основным клинично-лабораторным показателям, каждый из которых оценивался в баллах от 3 до 1 (табл. 1). Суммарная оценка в баллах указывала: на относительно удовлетворительное состояние — 60–50 баллов; состояние средней тяжести — 49–36 баллов; тяжёлое состояние — 35 баллов и менее. Шкалу распечатывали в виде бланка-вкладыша для истории болезни и заполняли ежедневно для динамической оценки.

Если при наличии симптомов перитонита сумма баллов по прогностической шкале была выше 36, то вопрос решали в пользу органосохраняющей операции. Дополнительно принимали во внимание показатели прокальцитонинового теста и количество баллов по шкале qSOFA.

Все пациентки, участвовавшие в исследовании, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и медицинское вмешательство.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакета Statistica 13. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова–Смирнова, проводили расчёт средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), данные представлены в виде $M (SD)$. При сравнении средних величин в совокупностях количественных данных рассчитывали t -критерий Стьюдента. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, для оценки степени различий использовали показатель относительного риска (OR) с расчётом границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для подтверждения эффективности прогностической модели использовали ROC-анализ, позволяющий охарактеризовать зависимость оценки состояния родильницы от оценки по разработанной шкале.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди основных причин развития ГВО после операции КС на первом месте в обеих группах была экстренность проведения операции (в основной группе она составила 40,4%, в группе сравнения — 43,3%), на втором месте — продолжительность операции КС (в основной группе 21–25%, в группе сравнения 32–35,5%), на третьем месте — технические погрешности во время операции (4,7 и 6,6%, соответственно). Существенной причиной развития перитонита, на наш взгляд, было нерациональное использование антибиотиков и отсутствие профилактического их введения перед КС. Так, профилактику инфекционных осложнений антибиотиками перед операцией в основной группе провели в 80,9% случаев, а в группе сравнения в 92,2% ($\chi^2=4,8$; $p=0,029$; $OR\ 1,14$; 95% ДИ 1,1–1,28).

В лечебных учреждениях первого уровня врачами санитарной авиации прооперированы 24,8% пациенток, в учреждениях второго уровня (городской родильный дом) — 8,2%, остальные 67% пациенток — в учреждениях третьего уровня (перинатальных центрах). Временной интервал между операцией КС и релапаротомией удалось проследить у 122 пациенток основной группы и 145 пациенток группы сравнения (табл. 2).

Таблица 1. Шкала оценки состояния родильниц после операции кесарева сечения**Table 1.** Scale of assessment of the state of maternity hospitals after cesarean section

Показатели	Оценка в баллах			Дни после операции										
	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Общее состояние	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжёлое											
Температура	37–38°	38,1–39°	39°											
Пульс	85–100	100–115	120											
АД, мм рт. ст.	110/70	90/60	80/50											
Ознобы	1–2 раза	3–4 раза	Частые											
Тошнота	Изредка	Часто	Постоянно											
Рвота	–	1–3 раза	4 раза и более											
Дыхание	20	25–30	30–32											
Состояние языка	Влажный	Умерено сухой	Сухой, обложен											
Стул	После клизмы	После клизмы недостаточен	Отсутствует после клизмы											
Перистальтика	Несколько ослаблена	Единичная	Отсутствует											
Симптом Щёткина–Блюмберга	Нет	Выражен	Отсутствует											
Боли в животе	Незначительны	Выражены	Резко выражены											
Вздутие живота	Незначительно	Умеренно	Выражено											
Дефанс мышц	–	Умеренный	Выраженный											
Инволюция матки	Удовлетворительна	Снижена	Значительно снижена											
Болезненность матки	Незначительна	Умеренна	Выраженная											
Лохии	Мутноватые	Мутные с запахом	Гнойные											
СО ₂ , мм/ч	55–60	61–70	69–73											
Лейкоцитоз, ×10 ⁹ /л	9–10	12,1–14,0	15–16											

Различия по временному интервалу между операцией кесарева сечения и релапаротомией между основной группой и группой сравнения оказались статистически недостоверны ($p > 0,05$).

В основной группе повторная операция заключалась в релапаротомии, ревизии органов брюшной полости, мобилизации нижнего сегмента матки путём освобождения мочевого пузыря от парацервикальной клетчатки до верхней трети влагалища, иссечении краёв разреза на матке в пределах здоровой ткани, промывании полости матки антисептиком (диоксидином), наложении двухрядных швов на матку (первый ряд — отдельные узловые мышечно-мышечные швы, второй ряд — серозно-мышечный

непрерывный шов). Использовали синтетический рассасывающийся шовный материал. Операцию завершали введением антибиотиков широкого спектра действия в зону швов на матке, санацией и дренированием брюшной полости.

В группе сравнения пациенткам по классической методике выполняли гистерэктомию (с маточными трубами).

Больным обеих групп в послеоперационном периоде проводили комплексное лечение, включающее антибактериальную, инфузионную, иммунокорректирующую, утеротоническую, симптоматическую и общеукрепляющую терапию. Помимо этого в основной группе применяли лимфотропную терапию, оптимизированную лазерным облучением регионарных лимфатических узлов.

Таблица 2. Временной интервал между операцией кесарева сечения и релапаротомией**Table 2.** The time interval between cesarean section and relaparotomy

Число пациенток	Временной интервал после кесарева сечения перед релапаротомией				
	1–3 суток	3–6 суток	6–9 суток	9–12 суток	>12 суток
Основная группа ($n=122$)	11 (9%)	58 (47,5%)	31 (25,4%)	17 (13,9%)	5 (4,1%)
Группа сравнения ($n=145$)	15 (8,9%)	71 (48,9%)	39 (26,9%)	12 (8,2%)	10 (6,9%)

В обеих группах материнской смертности удалось избежать. В основной группе из 194 родильниц, которым проведена органосохраняющая операция, желаемый результат был получен у 192. В двух случаях, несмотря на интенсивную терапию в послеоперационном периоде, отмечено прогрессирование синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и нарастающий риск сепсиса, в связи с чем им выполнена ререлапаротомия и гистерэктомия. Пациентки выздоровели и выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, прогноз благоприятного исхода органосохраняющих операций у родильниц с перитонитом после кесарева сечения подтверждён в 98,7% случаев. Достигнутый результат получен благодаря использованию авторской прогностической модели с балльной оценкой основных симптомов и лабораторных данных, характеризующих степень тяжести ССВО и наличие или отсутствие полиорганной недостаточности. Подтверждением адекватности балльной оценки состояния пациенток и возможности её практического применения в решении вопроса об объёме операции при акушерском перитоните служат результаты ROC-анализа.

Данные зависимости вероятности относительно удовлетворительного/среднетяжёлого состояния пациентки от показателя шкалы с помощью ROC-анализа представлены на рисунке 1.

Площадь под ROC-кривой составила $0,953 \pm 0,041$ с 95% ДИ 0,873–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение показателя шкалы в точке отсечения (cut-off), которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 50,000. Среднетяжёлое состояние прогнозировалось при значении суммы баллов ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 86,7 и 86,7%, соответственно.

Данные зависимости вероятности среднетяжёлого/тяжёлого состояния пациентки от показателя шкалы с помощью ROC-анализа представлены на рисунке 2.

Площадь под ROC-кривой составила $0,907 \pm 0,058$ с 95% ДИ 0,794–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение шкалы составило 36 баллов, тяжёлое состояние прогнозировалось при значении ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 93,3 и 86,7%, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Республика Дагестан — одна из немногих, где ещё наблюдается рост рождаемости. Это явление обусловлено сохранением национальных традиций, ориентированных на многодетную семью [7]. Эти же традиции нередко ставят женщину в сложную ситуацию выбора, когда решается вопрос об удалении матки по тем или иным причинам в связи с осложнениями послеродового периода [6, 8].

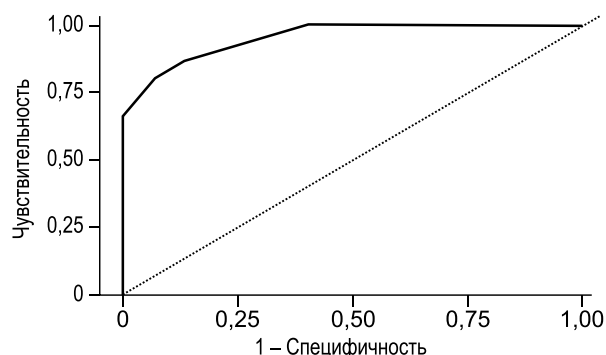


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности удовлетворительного/среднетяжёлого состояния пациентки от оценки по шкале.

Fig. 1. ROC is a curve that characterizes the dependence of the probability of a satisfactory/moderate patient's condition on the score on the scale.

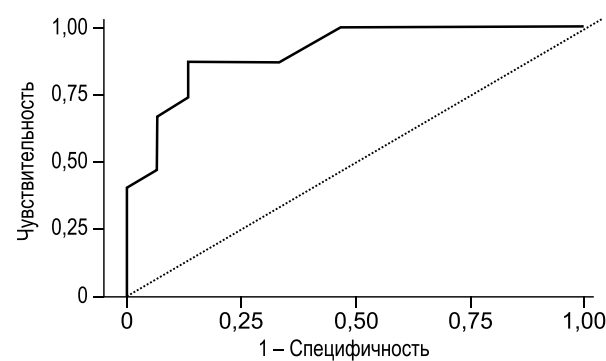


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности среднетяжёлого/тяжёлого состояния пациентки от оценки по шкале.

Fig. 2. ROC is a curve that characterizes the dependence of the probability of a moderate/severe patient's condition on the score on the scale.

Безусловно, принимая решение выполнить органосохраняющую операцию при тяжёлых акушерских осложнениях (перитонит, маточное кровотечение и др.), врачи вынуждены идти на риск, который вместе с тем должен быть минимальным и оправданным. Предложенная тактика при перитоните после кесарева сечения позволяет аргументировать попытки сохранить матку в тех случаях, когда отсутствуют симптомы сепсиса и полиорганной недостаточности, что свидетельствует о компенсаторной стадии ССВО. В то же время помимо хирургической техники требуется применять современные методы детоксикации организма и повышения его адаптационных возможностей эфферентными методами (лазерное излучение, озонотерапия, различные варианты сорбционных методов). Очень важна также, учитывая высокий уровень ГВО в республике, оптимизация профилактических мероприятий, включающих прегравидарную подготовку в виде санации хронических очагов инфекции, лечения экстрагенитальной патологии, строгое выполнение принципов маршрутизации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Не применимо.

Author contribution. Not applicable.

Этическое утверждение. Проведение исследования согласовано локальным этическим комитетом Дагестанского государственного медицинского университета (протокол от 18.01.2012 г. № 1).

Ethics approval. The study was coordinated with the Local Ethics Committee of Dagestan State Medical University (Protocol No. 1 dated 18.01.2012).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жаркин Н.А., Логутова Л.С., Семикова Т.Г. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19, № 4. С. 5–10. doi: 10.17116/rosakush2019190415
2. Tussupkaliyev A., Daribay Z., Saduov M., Dossimbetova M., Rakhmetullina G. Metroplasty for obstetric peritonitis, arising in the background suture failure of the uterus // Georgian Med News. 2016. N. 12 (261). P. 26–331.
3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. V. 2.0. Москва : StatusPraesens, 2017. 872 с.
4. Бурова Н.А., Жаркин Н.А. Острые воспалительные заболевания органов малого таза — эволюция знаний этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики рецидивов. Волгоград : ВолгГМУ, 2020.
5. Новиков Е.И., Василенко Л.В., Тимофеева Н.Б., и др.; Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Военно-медицинская академия

REFERENCES

1. Zharkin NA, Logutova LS, Semikhova TG. Cesarean section: medical, social and moral-ethical problems. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(4):5–10. (In Russ). doi: 10.17116/rosakush2019190415
2. Tussupkaliyev A, Daribay Z, Saduov M, Dossimbetova M, Rakhmetullina G. Metroplasty for obstetric peritonitis, arising in the background suture failure of the uterus. *Georgian Med News*. 2016;(261):26–331.
3. Radzinskii VE. *Akusherskaya agressiya*. V. 2.0. Moscow: StatusPraesens; 2017. 872 p. (In Russ).
4. Burova NA, Zharkin NA. *Ostrye vospalitel'nye zabolevaniya organov malogo taza — evolyutsiya znaniy etiologii, patogeneza, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki retsidivov*. Volgograd: Volgograd State Medical University; 2020. 240 p. (In Russ).
5. Novikov EI, Vasilenko LV, Timofeeva NB, et al.; St. Petersburg Scientific Research Institute of Ambulance named after I.I. Dzhanelidze, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. *Neotlozhnaya ginekologiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: Stiks; 2017. (In Russ).

ОБ АВТОРЕ

***Дабузов Абакар Шевкетович**, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии; адрес: 367000, Махачкала, площадь Ленина, д. 1, Российская Федерация; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0553-8216>; e-mail: dabakar1952@mail.ru

Финансирование. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The author declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

им. С.М. Кирова, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. Неотложная гинекология. Руководство для врачей. Санкт-Петербург : Стикс, 2017.

6. Самчук П.М., Ищенко А.И., Розалиева Ю.Ю. Органосохраняющие технологии при гнойных воспалительных осложнениях кесарева сечения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19, № 2. С. 96–103. doi: 10.20953/1726-1678-2020-2-96-103
7. Курабекова Н.А., Жаркин Н.А. Репродуктивный потенциал женщин Дербентского района Дагестана и его влияние на демографическую перспективу // Вестник ВолгГМУ. 2019. Выпуск 4(72). С. 26–28. doi: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-26-28

8. Рыскельдиева В.Т., Джумалиева А.Д. Органосохраняющее лечение акушерского перитонита при несостоятельности шва на матке после кесарева сечения // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2018. Т. 18, № 6. С. 78–82.

lidge, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. *Neotlozhnaya ginekologiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. Saint Petersburg: Stiks; 2017. (In Russ).

6. Samchuk PM, Ishchenko AI, Rozalieva lulu. Organ-sparing surgery for suppurative inflammatory complications of caesarean section. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(2): 96–103. (In Russ). doi: 10.20953/1726-1678-2020-2-96-103
7. Kurabekova NA, Zharkin NA. Reproductive potential of women in Derbent district of Dagestan and its influence on demographic perspective. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2019;(4):26–28. (In Russ). doi: 10.19163/1994-9480-2019-4(72)-26-28
8. Ryskeldieva VT, Dzhumalieva AD. Organ-preserving treatment of obstetric peritonitis in the failure of the suture on the uterus after cesarean section. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo Slavyanskogo Universiteta*. 2018;18(6):78–82. (In Russ).

AUTHOR INFO

***Abakar Sh. Dabuzov**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology; address: 1, Lenin Square, Makhachkala, 367000, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0553-8216>; e-mail: dabakar1952@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-55-66>

Заболееваемость и смертность от рака шейки матки в Республике Башкортостан. Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки

Г.З. Лялина¹, А.Г. Ящук¹, Р.М. Зайнуллина¹, А.А. Измайлов^{1,2}¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;²Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Злокачественные новообразования (ЗНО) остаются наиболее актуальной проблемой медицины во всем мире уже не одно десятилетие. Неуклонный рост заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний обуславливает не только социально-демографические проблемы, но и большие экономические затраты.

Цель работы — оценить заболеваемость и смертность от рака шейки матки (РШМ) в Республике Башкортостан в динамике за 6 лет.

Материалы и методы. Исследование проводили с 2015 по 2020 год по отчётной форме «Сведения о злокачественных новообразованиях». Оценку данных выполняли на основании анализа статистических данных, касающихся заболеваемости и смертности от ЗНО на территории Республики Башкортостан и Российской Федерации. Картография выполнена в программной среде R, пакет ggplot2. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10. Для анализа заболеваемости и смертности использованы стандартизованные показатели.

Результаты. В Российской Федерации в 2020 году зафиксировали 299 967 впервые выявленных случаев ЗНО у женщин. Наиболее значительный удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют ЗНО репродуктивной системы (38,8%), где опухоли половых органов составляют 17,6% всех ЗНО у женщин. Стандартизованный показатель заболеваемости раком шейки матки в 2020 году составил 13,67 на 100 тыс. населения по Российской Федерации, а по Республике Башкортостан — 10,9 на 100 тыс. населения.

Заключение. Процесс развития РШМ довольно длительный, его следует диагностировать и лечить на стадии диспластических процессов. Очевидна необходимость как можно более оперативного решения вопроса о внедрении тестирования на вирус папилломы человека для скрининга РШМ в широкую повсеместную практику. Не менее актуальна первичная профилактики РШМ путём вакцинации против вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска.

Ключевые слова: заболеваемость; смертность; рак шейки матки; вирус папилломы человека.

Как цитировать:

Лялина Г.З., Ящук А.Г., Зайнуллина Р.М., Измайлов А.А. Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в Республике Башкортостан. Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 55–66.

doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-55-66

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-55-66>

Cervical cancer incidence and mortality in the Republic of Bashkortostan: The role of human papillomavirus in the development of cervical cancer

Gul'nara Z. Lyalina, Al'fiya G. Yashchuk, Raisa M. Zainullina, Adel' A. Izmailov

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

² Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Malignant neoplasms (MNs) have been the most urgent problem in medicine worldwide for more than a decade. The steady increase in morbidity and mortality from oncological diseases has led to socio-demographic problems and high economic costs.

AIM: This study aimed to assess the incidence and mortality of cervical cancer (CC) in the Republic of Bashkortostan over a 6-year period.

MATERIALS AND METHODS: This study was conducted from 2015 to 2020 according to the reporting form "Information on malignant neoplasms." The data were evaluated based on the analysis of statistical data on morbidity and mortality from MNs in the Republic of Bashkortostan and the Russian Federation. Cartography was conducted using the R software, ggplot2 package. Statistical analysis was performed using the Statistica 10 program. Standardized indicators were used to analyze morbidity and mortality.

RESULTS: In the Russian Federation, 299,967 newly diagnosed MN cases in women were recorded in 2020. The most significant cause of oncological morbidity in women is MNs of the reproductive system (38.8%), where tumors of the genital organs account for 17.6% of all MNs in women. The standardized incidence rate of cervical cancer in 2020 was 13.67 per 100,000 population in the Russian Federation, and 10.9 per 100,000 population in the Republic of Bashkortostan.

CONCLUSIONS: The process of CC development is quite long, and it should be diagnosed and treated at the dysplastic stage. The necessity of introducing HPV testing into widespread practice for the rapid screening of CC is obvious. Moreover, the primary prevention of CC by vaccination against the human papillomavirus of high carcinogenic risk is also important.

Keywords: incidence; mortality; cervical cancer; human papillomavirus.

To cite this article:

Lyalina GZ, Yashchuk AG, Zainullina RM, Izmailov AA. Cervical cancer incidence and mortality in the Republic of Bashkortostan: The role of human papillomavirus in the development of cervical cancer. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(1):55–66. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-55-66

Received: 08.07.2022

Accepted: 22.01.2023

Published: 17.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования стали глобальной проблемой современности, затрагивающей не только систему здравоохранения, но и общество в целом.

Всё большее внимание привлекают вопросы экономических затрат на оказание онкологической помощи населению. В течение нескольких десятилетий у учреждений онкологического профиля они резко возросли [1].

С целью изучения экономического ущерба от 10 злокачественных новообразований (ЗНО), ассоциированных с модифицируемыми факторами риска, в 2018 году проведено наглядное исследование. Затраты системы здравоохранения в 2016 году составили 152 млрд руб., общие прямые затраты с учётом выплат пенсий по инвалидности и пособий по временной нетрудоспособности — 173 млрд руб. [2].

Высочайшую актуальность в современном мире имеют заболеваемость и смертность от рака шейки матки (РШМ). Злокачественные опухоли репродуктивной системы играют важную роль в женской популяции, где РШМ занимает 2-е место по распространённости после рака молочной железы (РМЖ) и 3-е место по смертности среди женщин. Отмечается неуклонный рост числа ЗНО в России и в мире. За последние годы достигнуты значительные успехи в профилактике, диагностике и лечении онкологических заболеваний, но многие вопросы всё ещё недостаточно изучены.

Заболеваемость РШМ в мире неуклонно растёт и имеет тенденцию к омоложению. В настоящее время в структуре женских онкологических заболеваний в возрастной группе 15–39 лет РШМ занимает 1-е место, поэтому своевременная и рациональная диагностика и лечение данной патологии актуальны в аспекте охраны репродуктивного здоровья женщины. Во всём мире в 2018 году зарегистрировано почти 570 тыс. случаев РШМ и 311 тыс. случаев смерти от него, в Африке РШМ стал основной причиной смерти от рака у женщин. Средний возраст женщин во всём мире на момент постановки диагноза РШМ составлял 53 года.

В статье А.А. Баранова и соавт. проведён подробный анализ социально-демографического и экономического бремени ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) заболеваний, а также экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России. Экономическое бремя заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, оценивается в 63,638 млрд руб., при вакцинации 70% населения этот показатель снизится на 41,792 млрд руб. [3].

Рак шейки матки в мировой структуре ЗНО занимает 5-е место. Более 55% новых случаев отмечается в странах Восточной и Юго-Восточной Азии, Восточной и Западной Африки, Южной Америки. Самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости РШМ зарегистрированы (рис. 1) в Замбии (66,4), Танзании (59,1), Уганде (54,8), Мадагаскаре (51,6) и др.; страны с минимальными

стандартизованными показателями заболеваемости — Ирак (1,9), Иран (2,2), Египет (2,3), Саудовская Аравия (2,5), Иордания (2,9) [4].

По итогам 2018 года Россия заняла пятое место в мировой структуре смертности онкологических больных — 314,6 тыс. в год (Япония — 409,3 тыс., США — 616,7 тыс., Индия — 784,8 тыс., Китай — 2,86 млн) (рис. 2) [5, 6].

Патогенетическая роль ВПЧ в развитии рака шейки матки давно известна. В мире каждый год регистрируется более 500 тыс. новых случаев рака, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией [3, 7].

Основной причиной предраковых и раковых поражений шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Из более 100 известных типов ВПЧ не менее 14 относятся к высокоонкогенным: ВПЧ 16, 18-го типов отвечают примерно за 70% случаев РШМ в мире. ВПЧ — самая распространённая из инфекций, передаваемых половым путём, ей страдают 630 млн человек, около 9,0–13% населения — носители ВПЧ. РШМ имеет одинаковый патогенез во всех странах [8–10].

Цервикальный рак — вполне предотвратимая патология, в отличие от большинства других онкологических заболеваний. Известно, что для РШМ обязательна персистенция онкогенных типов ВПЧ, которые в настоящее время выявляются ВПЧ-тестированием. В мировой практике с успехом используется профилактическая вакцинация как действенная мера первичной профилактики РШМ. Течение ВПЧ-ассоциированного цервикального рака предусматривает многолетние внутриэпителиальные неопластические изменения, которые доступны для диагностических и лечебных вмешательств. В связи с этим мы имеем максимум возможностей предотвратить развитие инвазивной карциномы и снизить показатели заболеваемости и смертности. В странах, где проводится государственная программа вакцинации и масштабного скрининга, заболеваемость и смертность снижаются [11–13].

Каждый случай инвазивного рака — это результат упущенных возможностей диагностики, а также лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Снижение частоты РШМ возможно путём устранения факторов риска, вакцинации и организации скрининга [14–16]. Наиболее опасные CIN II–III степени требуют тщательного наблюдения и контроля [17, 18].

Государственная программа профилактики РШМ в нашей стране до сих пор не принята. Организуются пилотные проекты скрининговых обследований женщин репродуктивного возраста, которые демонстрируют высокую эффективность, и в отдельных регионах нашей страны существует вакцинация школьников подросткового возраста. К сожалению, эти проекты носят непостоянный характер и не дают ожидаемого эффекта. Профилактика в основном проводится в рамках диспансеризации, без реального учёта охвата населения, без строгого контроля интервалов скрининга, без строгих методических установок.

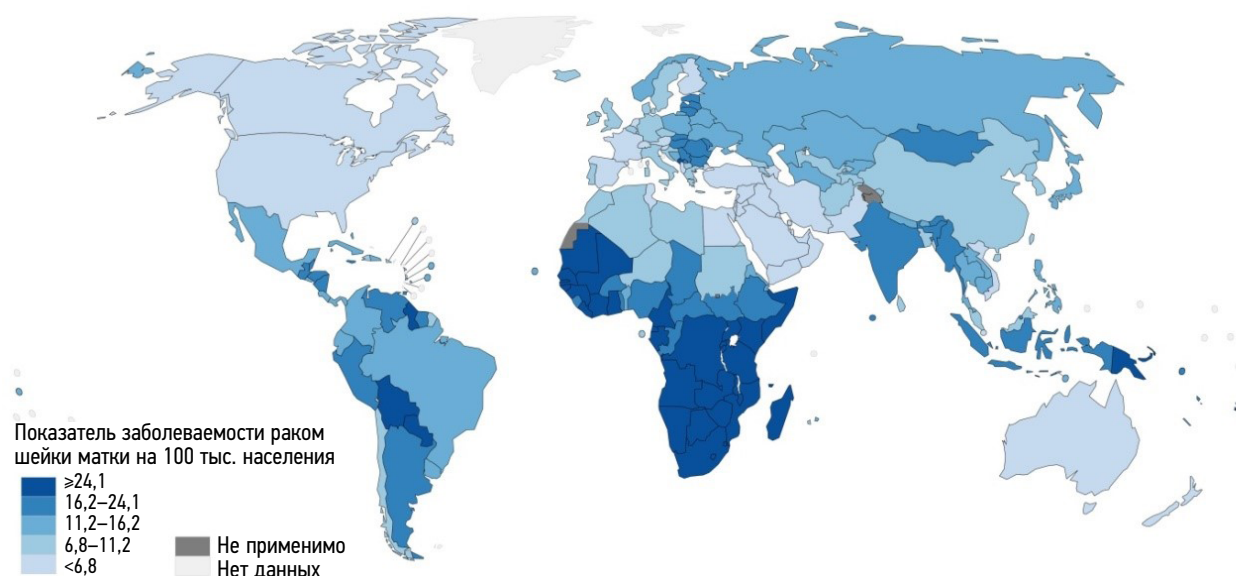


Рис. 1. Стандартизованные показатели заболеваемости раком шейки матки в мире, оценка на 2018 г. (источник: данные Международного агентства по изучению рака (МАИР) GLOBOCAN, 2018 г.).

Fig. 1. Standardized incidence rates of cervical cancer in the world, 2018 estimate (source: data from the International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN, 2018).

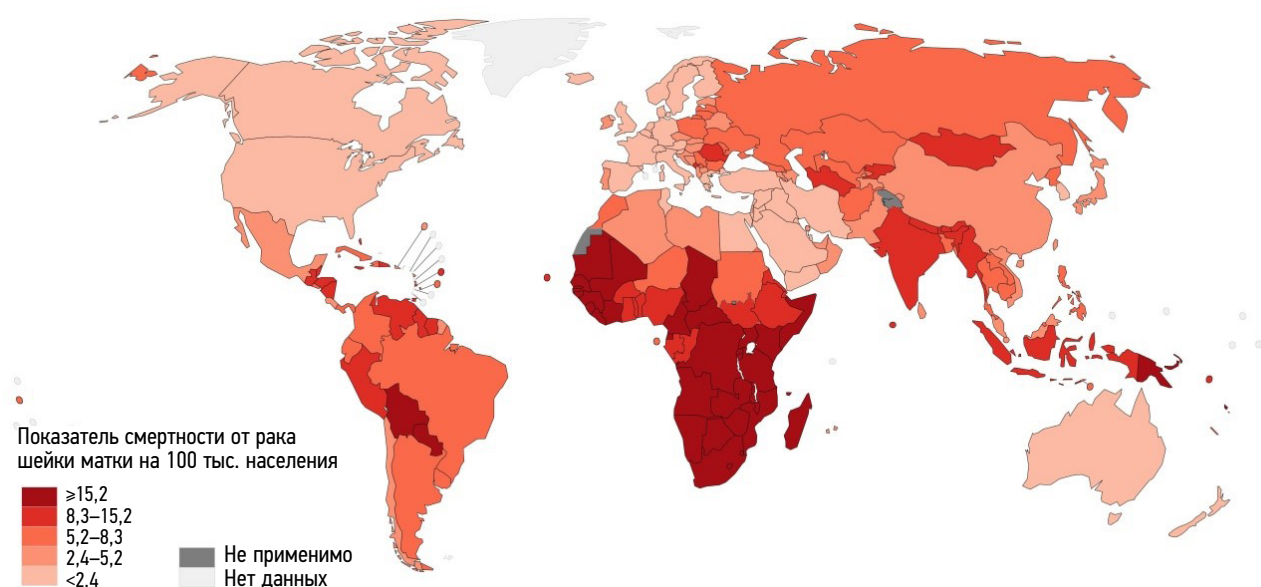


Рис. 2. Стандартизованные показатели смертности от рака шейки матки в мире, оценка на 2018 г. (источник: данные Международного агентства по изучению рака (МАИР) GLOBOCAN, 2018 г.).

Fig. 2. Standardized mortality rates from cervical cancer in the world, estimate for 2018 (source: data from the International Agency for Research on Cancer (IARC) GLOBOCAN, 2018).

Вызывает тревогу и требует особого внимания рост заболеваемости РШМ и смертности от него у женщин в Республике Башкортостан. Наши показатели заболеваемости и смертности среди регионов РФ не самые высокие, но демонстрируют неуклонный рост за последние 5 лет: показатель заболеваемости от 10,32 на 100 тыс. женского населения в 2015 году вырос до 13,36 — в 2019, показатель смертности в 2019 году — 5,57 на 100 тыс. населения был выше общероссийского (5,01 на 100 тыс. населения) [19, 20].

Цель исследования — оценить показатели заболеваемости РШМ и смертности от него в Республике Башкортостан в динамике за 6 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с 2015 по 2020 год по отчётной форме «Сведения о злокачественных новообразованиях» [21–23]. Оценку выполняли на основании анализа статистических данных о заболеваемости и смертности

от злокачественных новообразований (ЗНО) на территории Республики Башкортостан и Российской Федерации. Картография выполнена в программной среде R, пакет ggplot2. Статистический анализ обрабатывали с использованием программы Statistica 10. Для анализа заболеваемости и смертности использованы стандартизованные показатели (для расчёта стандартизованных показателей заболеваемости и смертности использован мировой стандарт возрастного распределения населения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В Российской Федерации в 2020 году впервые в жизни выявлено 299 967 случаев онкологических заболеваний у женщин. Наибольший удельный вес в структуре ЗНО у женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (38,8%). Самый высокий уровень стандартизованного показателя заболеваемости среди женского населения выявлен в Сахалинской (298,3), Архангельской (285,7), Иркутской (284,6) областях, Республике Коми (283,9), Томской области (280,4) и Камчатском крае (277,7); самый низкий — в Республике Дагестан (135,3), Чукотском автономном округе (158,4), республиках Ингушетия (162,3), Калмыкия (181,0), Чувашия (181,5), Алтай (186,5), Кабардино-Балкария (187,3) [20, 24].

Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ по Российской Федерации в 2020 году составил 15,38 на 100 тыс. населения, а по Республике Башкортостан — 13,36 на 100 тыс. населения (рис. 3). В целом, в Приволжском федеральном округе (ФО) показатель заболеваемости составил 15,57 на 100 тыс. населения. Минимальное значение этого показателя выявлено в Северо-Кавказском ФО (11,71 на 100 тыс. населения), а максимальное в Дальневосточном ФО (23,06 на 100 тыс. населения) [20].

Территория Республики Башкортостан включает в себя 42 муниципальных района. Общая численность населения составляет 4 млн 104 тыс. чел., из них 2 млн 200 тыс. женщин. В структуре заболеваемости женского населения Республики Башкортостан в 2017 году на 1-м месте — ЗНО молочной железы (12,2%), на 10-м месте — РШМ (2,8%). В возрасте 30–39 лет главные причины смерти у женщин — ЗНО молочной железы (24,4%) и шейки матки (13,4%) [22, 25].

Первичный анализ показателей заболеваемости и смертности от РШМ по Республике Башкортостан, полученных за 2015–2020 годы по 63 объектам наблюдения (42 района, 17 городов и поселений городского типа), показал, что они сильно варьируют как по годам, так и по объектам. Представлялось продуктивным выявить группы таких объектов со сходным профилем описания — последовательными изменениями показателей заболеваемости и смертности по каждому из шести лет наблюдения (временных срезов). С этой целью такие данные подвергли кластерному анализу по методу Уорда (Олдердерфер, Блэшфилд, 1989),

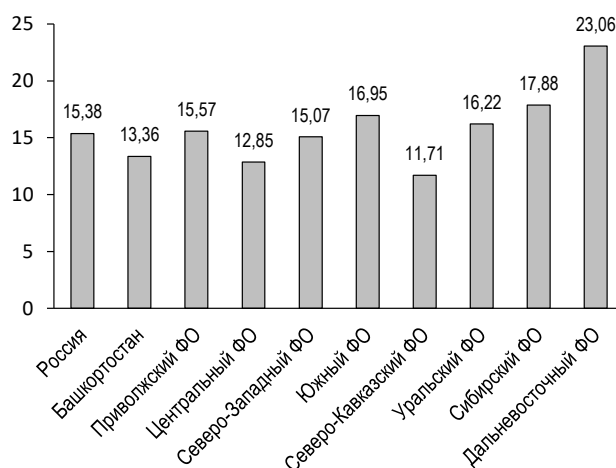


Рис. 3. Стандартизованный показатель заболеваемости раком шейки матки на 100 тыс. населения в 2020 г.

Fig. 3. Standardized incidence rate of cervical cancer per 100 thousand population in 2020.

позволяющему получать наиболее компактные кластеры, а в качестве меры использовался квадрат евклидова расстояния, что позволяло наиболее рельефно выделять различия объектов, как по форме профиля описания, так и по его сдвигу в сторону больших или меньших значений. Как показал первичный анализ результатов, вариабельность показателей заболеваемости и смертности внутри кластеров на каждом временном срезе оставалась крайне высокой (коэффициент вариации до 50% и более). Кроме того, кластеры резко различались по количеству входящих в них объектов. Поэтому для анализа последовательных изменений внутри кластеров и различий между кластерами использовали непараметрические методы — ранговый дисперсионный анализ по Фридману для оценки значимости изменений в последовательностях и критерии Вилкоксона и Манна-Уитни для сравнения зависимых и независимых выборок (Холлендер, Вульф, 1983; Гланц, 1998). Для описания результатов, соответственно, использовались медианы (Me), нижний и верхний квартили (Q1 и Q3) на репрезентативных выборках, а в малочисленных группах границы вариации (Min–Max).

Кластерный анализ показал, что оптимальным является выделение шести кластерных групп. Две кластерные группы были достаточно представительными и включали 20 и 31 объект, ещё две включали 6 и 4 объекта, то есть могли рассматриваться как типологические группы, но два кластера оказались «уникальными», поскольку каждый из них был представлен одним-единственным объектом.

В первый кластер вошли Аургазинский, Буздякский, Бураевский, Бурзянский, Давлекановский, Дуванский, Илишевский, Караидельский, Кармаскалинский, Кугарчинский, Кумертауский, Мишкинский, Миякинский, Нуримановский, Татышлинский и Уфимский районы, а также города Белорецк, Благовар, Туймазы и Учалы.

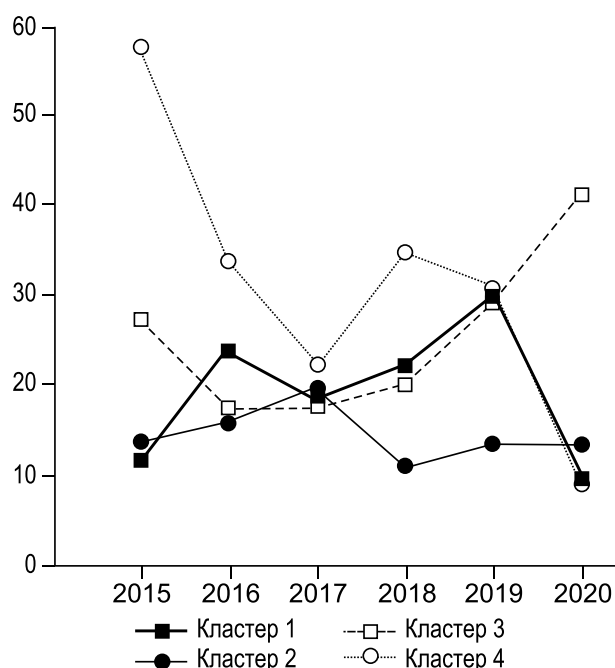


Рис. 4. Последовательные изменения медианных значений показателя заболеваемости раком шейки матки в первых четырёх кластерных группах городов и районов Республики Башкортостан.

Здесь и на рис. 5: по оси абсцисс — сроки наблюдения (временные срезы), по оси ординат — медианные значения показателя заболеваемости в виде числа случаев на 100 тыс. населения (для упрощения не указаны квартили и границы вариаций значений показателя заболеваемости).

Fig. 4. Consecutive changes in the median values of the incidence of cervical cancer in the first four cluster groups of cities and regions of the Republic of Bashkortostan.

Here and in Fig. 5: on the abscissa axis are the observation periods (time slices), on the ordinate axis are the median values of the morbidity index in the form of the number of cases per 100 thousand population (for simplification, quartiles and the limits of variation of the values of the morbidity index are not specified).

Второй кластер включал основную часть городов и поселений городского типа — Агидель, Баймак, Белебей, Бирск, Ишимбай, Межгорье, Мелеуз, Нефтекамск, Октябрьский, Салават, Сибай, Стерлитамак, Уфу, а также Альшеевский, Аскинский, Бакалинский, Балтачевский, Дюртюлинский, Ермекеевский, Зианчуринский, Иглинский, Краснокамский, Кушнаренковский, Салаватский, Стерлитамакский, Фёдоровский, Хайбуллинский, Чекмагушевский, Чишминский, Шаранский и Янаульский районы.

Третий кластер включал Архангельский, Белокатайский, Благоварский, Гафурийский, Калтасинский районы и город Кумертау.

В четвёртый кластер вошли всего четыре объекта — Абзелиловский, Бижбулякский, Мечетлинский и Кигинский районы.

Профили изменений индекса заболеваемости этих четырёх кластеров в виде последовательных значений медиан распределения этих индексов приведены на рис. 4.

Ранговый дисперсионный анализ по Фридману показал, что изменения показателя заболеваемости в первом

кластере (20 объектов) являются в целом значимыми: $\chi^2=35,3$, $p < 0,0001$, при коэффициенте конкордации Кэндала 0,35 (W — мера согласованности индивидуальных профилей). Таким образом, индивидуальные профили колебаний заболеваемости в этой группе объектов были согласованны, но не жёстко. Как видно на рис. 4, в этой группе последовательные изменения показателей заболеваемости в течение шести лет носили волнообразный характер.

Во второй кластерной группе (31 объект) в том же интервале времени также отмечены последовательные изменения уровня показателей заболеваемости, но они носили менее выраженный характер: $\chi^2=13,2$; $p < 0,03$. В этой группе можно говорить о практической стабилизации заболеваемости в 2018–2020 годах.

В гораздо более малочисленной (6 объектов) третьей кластерной группе последовательные изменения уровня показателей заболеваемости также были статистически значимыми: $\chi^2=19,5$; $p < 0,002$, причём индивидуальные профили оказались очень тесно согласованными ($W=0,64$).

В наиболее малочисленном (4 объекта) четвёртом кластере последовательные изменения уровня показателей заболеваемости в целом оказались значимыми: $\chi^2=11,8$; $p < 0,04$, и у отдельных представителей этой группы достаточно согласованными ($W=0,59$). Однако в силу малочисленности группы оценка значимости последовательных изменений не могла быть проведена корректно даже непараметрическими методами, и общая значимость изменений была обусловлена лишь резким перепадом уровня заболеваемости от 2015 к 2020 году: $Me=57,4$ (22,1–86,2) против $Me=8,9$ (0,0–13,3). Однако оказалось возможным сравнение с тремя остальными кластерными группами.

Как было указано выше, два кластера оказались уникальными, представленными только Зилаирским (пятый кластер) и Стерлибашевским (шестой кластер) районами (рис. 5).

Как видно на рис. 5, их принципиальные отличия друг от друга и четырёх прочих кластеров состоят в резком, многократном росте заболеваемости в 2017 году в Стерлибашевском районе — 95,1 заболевших на 100 тыс. населения, и в 2019 году в Зилаирском районе — 104 заболевших на 100 тыс. населения.

Такой же анализ был осуществлён в отношении показателя смертности. Оптимальным в этом случае оказалось выделение пяти кластерных групп — четырёх представительных и одной «уникальной», также представленной одним объектом.

В первый кластер вошли 32 объекта: Бакалинский, Балтачевский, Бураевский, Давлекановский, Дюртюлинский, Ермекеевский, Зианчуринский, Зилаирский, Илишевский, Калтасинский, Кугарчинский, Миякинский, Салаватский, Стерлитамакский, Татышлинский, Уфимский, Чекмагушевский и Янаульский районы, а также почти

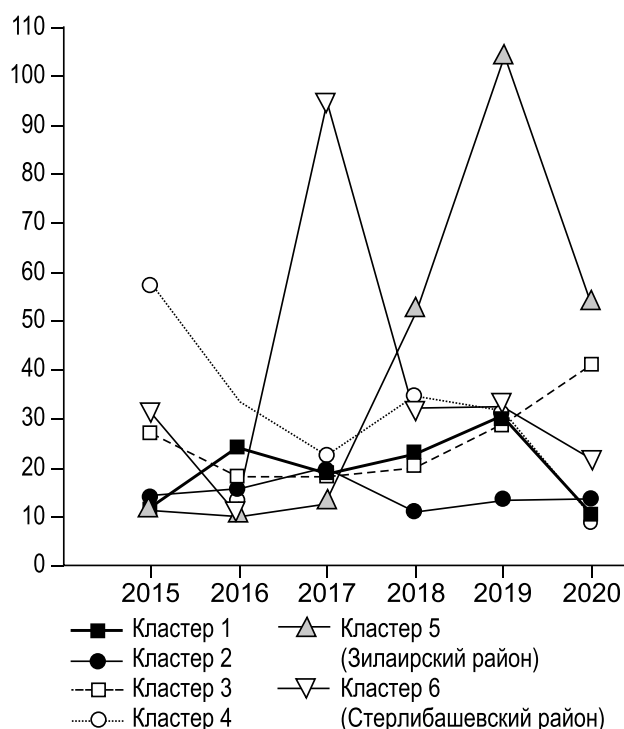


Рис. 5. Последовательные изменения медианных значений показателя заболеваемости раком шейки матки во всех шести кластерных группах городов и районов Республики Башкортостан.

Fig. 5. Consecutive changes in the median values of the incidence rate of cervical cancer in all six cluster groups of cities and districts of the Republic of Bashkortostan.

все (14 из 18) города и поселения городского типа — Агидель, Баймак, Белебей, Бирск, Ишимбай, Межгорье, Нефтекамск, Октябрьский, Салават, Сибай, Sterлитмак, Туймазы, Уфа и Учалы.

Во второй кластер вошли Альшеевский, Аскинский, Архангельский, Бижбулякский, Мишкинский, Хайбуллинский и Чишминский районы и город Мелеуз.

В третью кластерную группу вошли Аургазинский, Бурзянский, Гафурийский, Дуванский, Караидельский, Краснокамский, Кушнаренковский, Нуримановский, Фёдоровский и Шаранский районы и город Благовар.

В четвёртый кластер вошли Абзелиловский, Белокаитайский, Благоварский, Буздякский, Иглинский, Кармаскалинский, Кигинский, Кумертауский и Мечетлинский районы, а также города Белорецк и Кумертау, а в пятый, уникальный кластер вошел один-единственный Sterлибашевский район. Профили последовательных изменений медианных значений показателя смертности четырёх представительных кластеров приведены на рис. 6.

В наиболее многочисленном (20 объектов) первом кластере последовательные изменения показателя смертности в целом носили незначимый характер ($\chi^2=4,6$; $p>0,46$), причём «индивидуальные» профили показателей смертности у отдельных представителей данной группы оказались практически не согласованы — коэффициент конкордации (W) равен 0,02. Это указывает

на малосущественность и хаотичность таких изменений. Действительно, сравнение последовательных значений при помощи критерия Уилкоксона показало, что все 15 парных различий являются незначимыми: $p>0,08 \div 0,96$. Следовательно, в принципе все значения показателей смертности в данной группе в течение 2015–2020 годов можно рассматривать как один массив, имеющий $Me=5,5$; $Q1=0$ и $Q3=8,8$.

Во втором кластере последовательные изменения показателей смертности, напротив, оказались достаточно жёстко связаны со временем наблюдения ($\chi^2=27,2$; $p<<0,0001$). При этом профили таких изменений у отдельных представителей кластера оказались очень тесно согласованными ($W=0,68$).

В третьем кластере зависимость уровня показателей смертности от времени также оказалась высоко значимой ($\chi^2=21,9$; $p<<0,0001$), но внутригрупповая согласованность профилей изменений была менее выраженной ($W=0,40$).

В четвёртом кластере вариации показателя смертности также оказались значимо связаны со временем наблюдения ($\chi^2=13,3$; $p<<0,02$), но согласованность их

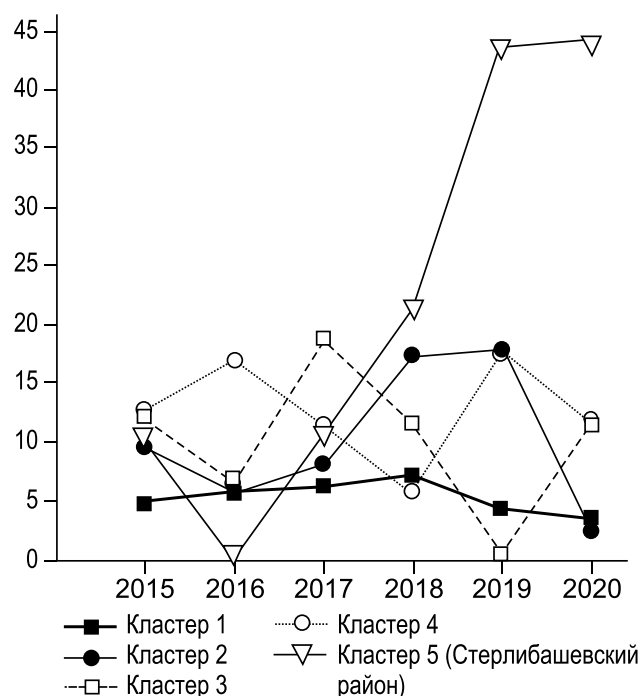


Рис. 6. Последовательные изменения медианных значений показателя смертности от рака шейки матки в пяти кластерных группах городов и районов Республики Башкортостан.

По оси абсцисс — сроки наблюдения (временные срезы), по оси ординат — медианные значения показателя смертности в виде числа случаев на 100 тыс. населения (для упрощения не указаны квантили и границы вариаций значений показателя смертности).

Fig. 6. Consecutive changes in the median values of mortality from cervical cancer in five cluster groups of cities and districts of the Republic of Bashkortostan.

On the abscissa axis are the observation periods (time slices), on the ordinate axis are the median values of the mortality indicator in the form of the number of cases per 100,000 population (for simplification, quartiles and boundaries of variations in the values of the mortality indicator are not specified).

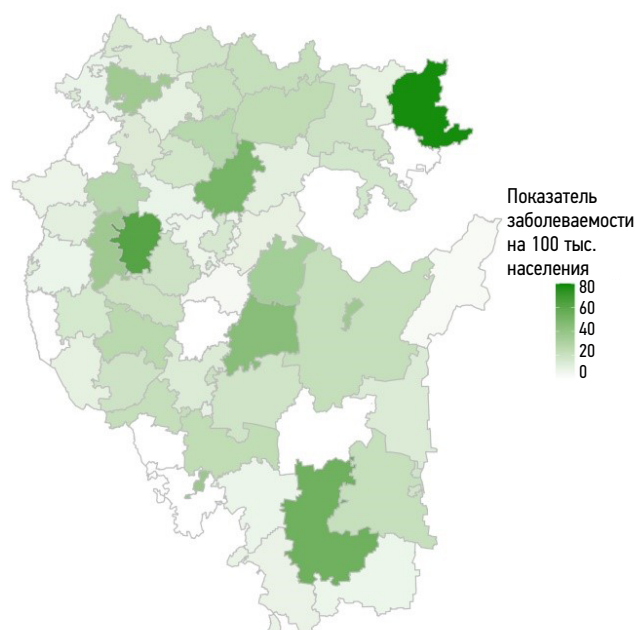


Рис. 7. Показатели заболеваемости раком шейки матки по Республике Башкортостан за 2020 год.

Fig. 7. Incidence rates of cervical cancer in the Republic of Bashkortostan for 2020.

внутри кластера оказалась ещё слабее ($W=0,24$). Исходный (на начало сроков наблюдения) уровень показателя смертности ($Me=12,6$; $Q1=8,1$, $Q3=16,3$) оказался значимо ($Z=3,3$; $p < 0,001$) выше, чем в первом кластере, но при этом значимо не отличался от уровня показателя смертности во второй и третьей кластерной группе ($Z=1,3$; $p > 0,20$ и $Z=0,46$; $p > 0,65$, соответственно). Далее уровень показателя смертности в данной группе претерпевает последовательные подъёмы и спады, причём, как видно на рис. 6, в противофазе к тому, что зафиксировано в третьем кластере: через год отмечен незначимый ($Z=1,1$; $p > 0,28$) рост показателя смертности, вслед за которым произошло последовательное значимое ($Z=2,9$; $p < 0,004$) и кратное снижение уровня показателя смертности к 2018 году: $Me=5,6$ ($Q1=3,9$; $Q3=10,7$), то есть до значений, практически совпадающих ($Z=0,08$; $p > 0,93$) с теми, которые отмечены в первом кластере. Через год имел место повторный значимый ($Z=2,4$; $p < 0,02$) и кратный ($Me=17,3$; $Q1=13,0$; $Q3=26,0$) рост показателя смертности до уровня, теперь уже практически совпадающего ($Z=0,9$; $p > 0,96$) с тем, который к этому сроку имел место во второй кластерной группе. В конце сроков наблюдения (2020 год) уровень показателя смертности в этой группе вновь значимо ($Z=2,1$; $p < 0,04$) снизился и достиг значений ($Me=11,6$; $Q1=8,7$; $Q3=17,4$), практически совпадающих с исходными ($Z=0,01$; $p > 0,99$) и значимо не отличающихся от уровня показателя смертности в третьем кластере ($Z=0,78$; $p > 0,43$).

Для наглядного изображения показателей заболеваемости и смертности использованы картограммы Республики Башкортостан с данными показателями (рис. 7, 8).

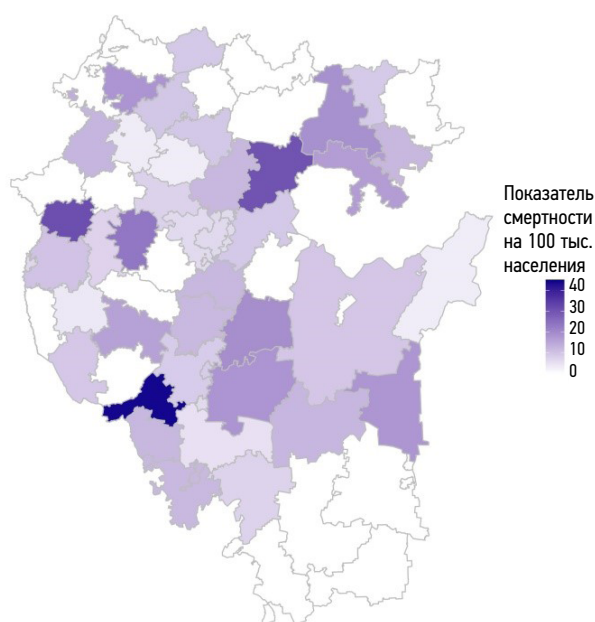


Рис. 8. Показатели смертности от рака шейки матки по Республике Башкортостан за 2020 год.

Fig. 8. Mortality rates from cervical cancer in the Republic of Bashkortostan for 2020.

Мы проанализировали показатели заболеваемости и смертности в Республике Башкортостан: заболеваемость раком не обязательно коррелирует с общим уровнем смертности в конкретных районах республики, значит, в некоторых регионах имеется больше ресурсов для ранней диагностики и лечения больных раком шейки матки и повышения их шансов на выживание.

Нельзя не отметить в нашей работе пилотный проект, который был проведён в 2019 году по инициативе Фонда развития социальных программ совместно с Министерством здравоохранения Республики Башкортостан и Республиканским медико-генетическим центром. Женщинам города Уфы в возрасте 30–39 лет проводили Digene HPV тест [26], это молекулярная технология фирмы «Digene». Благодаря методу «гибридного захвата» данная тест-система способна выявлять клинически значимую концентрацию ВПЧ ВКР [27].

Проверка по критерию Тейла (Холлендер, Вульф, 1983) показала, что какой-либо значимой тенденции (тренда) последовательных изменений показателей не отмечается ни по Республике Башкортостан в целом ($C=7$; $p > 0,20$), ни по городу Уфе ($C=5$; $p > 0,20$). Пилотный проект проводили в городе Уфе, и в отличие от показателей по республике, в Уфе с 2018 по 2020 год отмечено снижение показателей заболеваемости РШМ (рис. 9), в этом заслуга своевременной диагностики и лечения предраковых поражений шейки матки.

Проверка по критерию Тейла (Холлендер, Вульф, 1983) показала, что и в отношении показателя смертности от РШМ какой-либо значимой тенденции (тренда) последовательных изменений ни по Республике Башкортостан

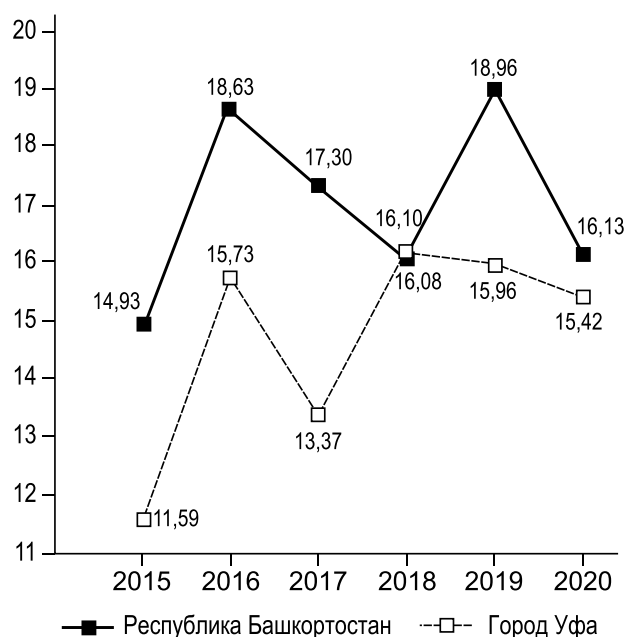


Рис. 9. Последовательные изменения показателя заболеваемости раком шейки матки за 2015–2020 годы по городу Уфе и Республике Башкортостан в целом.

По оси ординат показатель заболеваемости раком шейки матки на 100 тыс. населения.

Fig. 9. Consecutive changes in the incidence rate of cervical cancer for 2015–2020 in the city of Ufa and the Republic of Bashkortostan as a whole.

On the ordinate axis, the incidence of cervical cancer per 100,000 population.

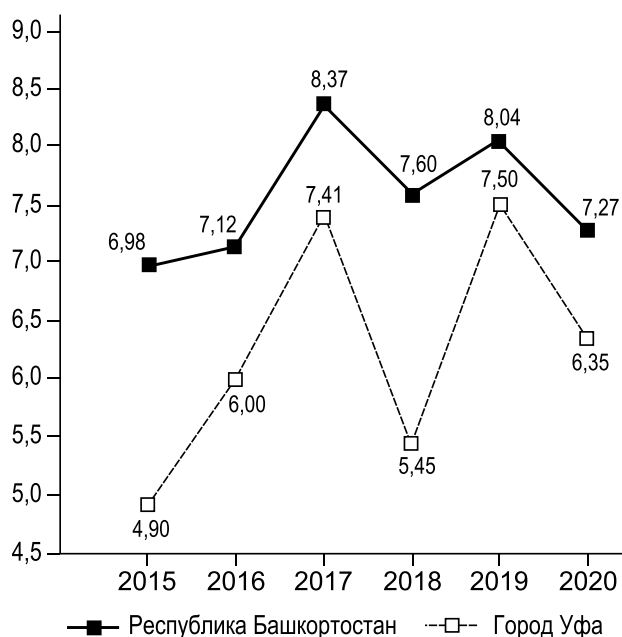


Рис. 10. Последовательные изменения показателя смертности от рака шейки матки за 2015–2020 годы по городу Уфе и Республике Башкортостан в целом.

По оси ординат показатель смертности на 100 тыс. населения.

Fig. 10. Consecutive changes in the mortality rate from cervical cancer for 2015–2020 in the city of Ufa and the Republic of Bashkortostan as a whole.

On the ordinate axis, the mortality rate per 100,000 population.

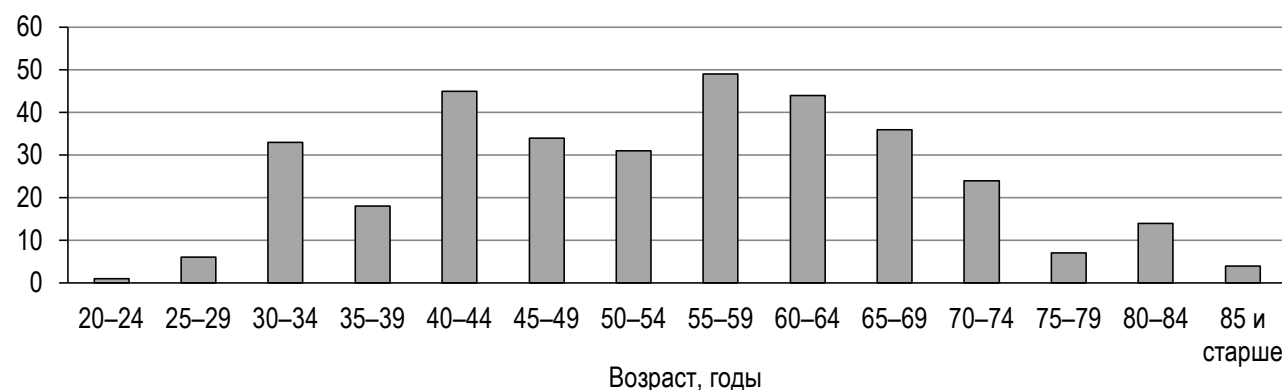


Рис. 11. Заболеваемость раком шейки матки в различных возрастных группах женского населения Республики Башкортостан в 2020 году (по оси ординат показатель заболеваемости в абсолютных числах).

Fig. 11. The incidence of cervical cancer in various age groups of the female population of the Republic of Bashkortostan in 2020 (on the ordinate axis, the incidence rate in absolute numbers).

в целом ($C=3$; $p > 0,30$), ни по городу Уфе ($C=3$; $p > 0,30$) не отмечено (рис. 10).

Рассмотрим возрастную структуру заболеваемости РШМ. К сожалению, диагностируется РШМ с довольно раннего возраста — с 20 лет ($<1\%$), достигая достаточно высоких показателей (10%) к 30 годам. Дальнейший рост показателя сохраняется, и максимум достигается к возрасту 55–59 лет (14%) — это женщины в постменопаузе,

которые редко приходят на профилактические приёмы к врачу акушеру-гинекологу, что усугубляет ситуацию (рис. 11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс развития РШМ довольно длительный, и его следует выявлять на стадии диспластических процессов шейки матки. Результаты пилотного проекта

по первичному ВПЧ-тестированию женщин 30–39 лет г. Уфы (2019 г.) убедительно доказывают преимущество скрининга РШМ с использованием ВПЧ-тестирования.

Мы не увидели значимых изменений в показателях заболеваемости, это связано с отсутствием рутинного ВПЧ-скрининга. В связи с этим становится очевидной необходимость как можно более оперативного решения вопроса о внедрении ВПЧ-тестирования для скрининга РШМ в широкую повсеместную практику.

Необходимо разработать специальную программу и включить в нее:

- организацию мер по повышению образования населения и устранению факторов риска заболевания раком и заражения ВПЧ — с целью первичной профилактики РШМ;
- создание и внедрение протокола скрининга с включением теста на ВПЧ, достоверно повышающего эффективность выявления предраковых состояний, с целью вторичной профилактики РШМ;
- разработку алгоритма ведения пациенток с патологией шейки матки высокого риска;

- подготовку кадров для квалифицированного ведения пациенток с патологией шейки матки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев Д.А., Полякова К.И., Завьялов А.А., и др. Основные направления анализа экономических затрат при оказании онкологической помощи населению // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019. Т. 12, № 4. С. 310–317. doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.310-317
2. Концевая А.В., Баланова Ю.А., Мырзаматова А.О., и др. Экономический ущерб онкологических заболеваний, ассоциированных с модифицируемыми факторами риска // Анализ риска здоровью. 2020. № 1. С. 133–141. doi: 10.21668/health.risk/2020.1.15
3. Баранов А.А., Плакида А.В., Намазова-Баранова Л.С., и др. Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России // Педиатрическая фармакология. 2019. Т. 16, № 2. С. 101–110. doi: 10.15690/pf.v16i2.2007
4. Пак Р.В. Эпидемиологические особенности рака шейки матки в мире // Вестник КазНМУ. 2019. № 1. С. 678–680.
5. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Саржевский В.О., и др. Десятилетний опыт Пироговского Центра в организации онкологической службы в многопрофильном стационаре // Анналы хирургической гепатологии. 2019. Т. 24, № 3. С. 115–123. doi: 10.16931/1995-5464.20193115-123
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.
7. Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer // Lancet. 2013. Vol. 382. P. 889–899. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
8. Bruni L., Albero G., Serrano B., et al. IARC/ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 22 October 2021. Доступ по ссылке: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/RUS.pdf>
9. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 // MMWR Recomm Rep. 2021. Vol. 70, N. 4. P. 1–187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1
10. Bruni L., Albero G., Serrano B., et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. Доступ по ссылке: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>
11. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Recommendations [Internet] // Vaccine. 2017. Vol. 35, N. 43. P. 5753–5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069
12. Ящук А.Г., Зайнуллина Р.М., Масленников А.В., и др. Принципы диагностики, терапии и профилактики гинекологической патологии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Уфа : Первая типография, 2018. 84 с.
13. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. Изд. 3-е, перераб. и доп. Москва : МЕДпресс-информ, 2012.
14. Российское общество акушеров-гинекологов и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). Утверждены МЗ РФ 02.11.2017 г. № 15-4/10/2-7676. Доступ по ссылке: <https://legalacts.ru/doc/pismo-minzdrava-rossii-ot-02112017-n-15-4102-7676-o-napravlenii/?ysclid=ld3jc9zbid833772>

15. Дикке Г.Б. Современные подходы к вторичной профилактике рака шейки матки // Акушерство и гинекология. 2018. № 4. С. 131–137.

doi: 10.18565/ai.g.2018.4.131-137

16. Medeiros R., Vaz S., Rebelo T., Figueiredo-Dias M. Prevention of human papillomavirus infection. Beyond cervical cancer: a brief review // Acta Med Port. 2020. Vol. 33, N. 3. P. 198–201.

doi: 10.20344/amp.12259

17. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Коган Е.А., Чернова В.Ф., Окушко А.Н. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки // Медицинский совет. Гинекология. 2015. № XX. С. 72–77.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-XX-72-77>

18. Ашрафян Л.А., Оводенко Д.Л. Основные трудности скрининга рака шейки матки // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 1. С. 14–17.

19. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016.

20. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.

21. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017.

22. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

23. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.

24. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.

25. Постановление Правительства Республики Башкортостан № 593 от 30 сентября 2019 г. «О порядке предоставления сертификатов, удостоверяющих право на получение места в частных дошкольных образовательных организациях...». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/561561775?ysclid=ld627a1uc768636091> Дата обращения: 20.01.2023.

26. Ахметгалева А.Ф., Султанова Р.И., Машков О.И., и др. Ранняя диагностика рака шейки матки в Республике Башкортостан: пилотный проект // Медицинская генетика. 2020. Т. 19, № 6. С. 47–48.

27. Phillips S., Garland S.M., Tan J.H., Quinn M.A., Tabrizi S.N. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Digene Hybrid Capture 2, Roche Linear Array and Roche Amplicor for Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women undergoing treatment for cervical dysplasia // J Clin Virol. 2015. Vol. 62. P. 63–65. doi: 10.1016/j.jcv.2014.11.017

REFERENCES

1. Andreev DA, Polyakova KI, Zavyalov AA, et al. Crucial areas of the economic analysis of public cancer care. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(4):310–317. (In Russ). doi: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.310-317

2. Kontsevaya AV, Balanova YuA, Myrzamatova AO, et al. Economic losses due to oncologic diseases related to modifiable risk factors. *Health Risk Analysis*. 2020;(1):133–141. (In Russ).

doi: 10.21668/health.risk/2020.1.15

3. Baranov AA, Plakida AV, Namazova-Baranova LS, et al. Analysis of the Economic and Socio-Demographic Burden of HPV-Associated Diseases and the Cost-Effectiveness of HPV Vaccination in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(2):101–110. (In Russ).

doi: 10.15690/pf.v16i2.2007

4. Pak RB. Epidemiological features of cervical cancer in the world. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2019;(1):678–680. (In Russ).

5. Shevchenko YuL, Karpov OE, Sarzhevskiy VO, et al. Ten-year experience of the Pirogov Center in the organization of oncological care in a multi-field hospital. *Annals of HPB Surgery*. 2019;24(3):115–123. (In Russ). doi: 10.16931/1995-5464.20193115-123

6. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, editors. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu*. Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology; 2019. 236 p. (In Russ).

7. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer // *Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 889–899. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7

8. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. IARC/ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 22 October 2021. Available from:

<https://hpvcentre.net/statistics/reports/RUS.pdf>

9. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1

10. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. Available at:

<https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>

11. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Recommendations [Internet]. *Vaccine*. 2017;35(43):5753–5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069

12. Yashchuk AG, Zaynullina RM, Maslennikov AV, et al. *Principles of Diagnosis, Therapy and Prevention of Gynecological Pathology Associated with Papillomavirus Infection*. Ufa: Pervaya tipografiya; 2018. 84 p. (In Russ).

13. Sukhikh GT, Pilepskaya VN, editors. *Prevention of Cervical Cancer: a Guide for Doctors*. 3rd ed., reprint. and add. Moscow: MEDpress-inform; 2012. (In Russ).

14. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, et al. *Dobrookachestvennye i predrakovye zabolevaniya sheiki matki s pozitsii profilaktiki raka. Klinicheskie rekomendatsii (protokoly diagnostiki i vedeniya bol'nykh)*. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 02.11.2017 No. 15-4/10/2-76. Available from:

<https://legalacts.ru/doc/pismo-minzdrava-rossii-ot-02112017-n-15-4102-7676-o-napravlenii/?ysclid=ld3jc9zbid833772>

15. Dikke GB. Modern approach in secondary preventive measures in treatment of cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;4:131–137. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2018.4.131–137

16. Medeiros R, Vaz S, Rebelo T, Figueiredo-Dias M. Prevention of human papillomavirus infection. Beyond cervical cancer: a brief review. *Acta Med Port*. 2020;33(3):198–201. doi: 10.20344/amp.12259

17. Prilepskaya VN, Bayramova GR, Kogan EA, Chernova VF, Okushko AN. New options for early diagnosis and prevention of HPV-associated cervical lesions. *Meditinskiy sovet*. 2015;(XX):72–77. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2015-XX-72-77

18. Ashrafyan LA, Ovodenko DL. Cervical cancer screening key problems. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;(1):14–17. (In Russ).

19. Chissov VI, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. (In Russ).

20. Chissov VI, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ).

21. Chissov VI, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2017. (In Russ).

22. Chissov VI, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. (In Russ).

23. Chissov VI, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ).

24. Chissov VI, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. (In Russ).

25. Resolution of the Government of the Republic of Bashkortostan No. 593 of September 30, 2019. «O poryadke predostavleniya sertifikatov, udostoverayushchikh pravo na poluchenie mesta v chastnykh doskol'nykh obrazovatel'nykh organizatsiyakh...» Available at: <https://docs.cntd.ru/document/561561775?ysclid=ld627a1uc768636091> (In Russ).

26. Akhmetgaleeva AF, Sultanova RI, Mashkov OI, et al. Early diagnosis of cervical cancer in the Republic of Bashkortostan: a pilot project. *Medical Genetics*. 2020;19(6):47–48. (In Russ).

27. Phillips S, Garland SM, Tan JH, Quinn MA, Tabrizi SN. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Digene Hybrid Capture 2, Roche Linear Array and Roche Amplicor for Detection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women undergoing treatment for cervical dysplasia. *J Clin Virol*. 2015;62:63–65. doi: 10.1016/j.jcv.2014.11.017

ОБ АВТОРАХ

***Лялина Гульнара Зилфировна**, аспирант;
адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-733X>;
e-mail: davlet_g@mail.ru

Ячук Альфия Галимовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Зайнуллина Раиса Махмутовна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6323-4443>;
e-mail: raisa.bsmu@gmail.com

Измайлов Адель Альбертович, д-р мед. наук, профессор,
главный врач Республиканского клинического
онкодиспансера;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>;
e-mail: izmailov75@mail.ru

AUTHORS INFO

***Gulnara Z. Lyalina**, post-graduate student;
address: 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7540-733X>;
e-mail: davlet_g@mail.ru

Al'fiya G. Yashchuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Raisa M. Zainullina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6323-4443>;
e-mail: raisa.bsmu@gmail.com

Adel' A. Izmaylov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Chief Physician of the Republican Clinical Oncology Center;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>;
e-mail: izmailov75@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-67-71>

Акушерские и перинатальные аспекты бессимптомной бактериурии у несовершеннолетних беременных

Д.Г. Ситдикова¹, И.Б. Фаткуллина², Л.А. Галиуллина³¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;²Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа, Российская Федерация;³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Бессимптомная бактериурия — заболевание, давно уже выделенное врачами-клиницистами в особую категорию. Частота его встречаемости составляет 1–11,5% и зависит от возрастной группы, в которой находится беременная.

Цель работы — изучить особенности течения беременности у несовершеннолетних беременных с бессимптомной бактериурией.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный сравнительный анализ амбулаторных карт 70 несовершеннолетних беременных. Средний возраст пациенток составил $15,3 \pm 1,7$ года. В основную группу включили 35 человек, имеющих бессимптомную бактериурию, а в контрольную группу — 35 человек, не страдающих бессимптомной бактериурией. Пациентки находились под наблюдением в течение всего периода беременности и родов. На основании проведённых исследований сформирован комплекс лечебных мероприятий.

Результаты. Главным возбудителем, высеянным в процессе обследования, оказалась *Escherichia coli*, в качестве провоцирующих факторов для проявления бессимптомной бактериурии отмечены детские инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта и инфекции, передающиеся половым путём. Выявлены преобладающие осложнения у несовершеннолетних беременных при бессимптомной бактериурии в сравнении с беременными, не страдающими данным заболеванием.

Заключение. Основное условие благополучного течения беременности при бессимптомной бактериурии — своевременное диагностирование заболевания и осуществление лечебных мероприятий, направленных на предотвращение связанных с ним осложнений.

Ключевые слова: беременность; бессимптомная бактериурия; несовершеннолетние; осложнения.

Как цитировать:

Ситдикова Д.Г., Фаткуллина И.Б., Галиуллина Л.А. Акушерские и перинатальные аспекты бессимптомной бактериурии у несовершеннолетних беременных // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 67–71. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-67-71

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-67-71>

Obstetric and perinatal aspects of asymptomatic bacteriuria in underage pregnant women

Dinara G. Sitdikova¹, Irina B. Fatkullina², Liana A. Galiullina³

¹Bashkir State University, Ufa, Russian Federation;

²G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Asymptomatic bacteriuria is a disease that has long been considered by clinicians as being in a special category. Its incidence is 1%–11.5% and depends on the age of the pregnant woman.

AIM: This study aimed to investigate the course of pregnancy in underage pregnant women with asymptomatic bacteriuria.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, comparative analysis of the outpatient records of 70 underage pregnant women was performed. The mean age of the patients was 15.3 ± 1.7 years. The main group included 35 patients with asymptomatic bacteriuria (AB), and the control group consisted of 35 patients without asymptomatic bacteriuria. The patients were monitored during the entire period of pregnancy and childbirth. Based on the conducted research, a combination of therapeutic measures was formed.

RESULTS: *Escherichia coli* was shown to be the main causative agent, revealed during the examination; childhood infections, diseases of the gastrointestinal tract, and sexually transmitted infections were identified as triggering factors for the manifestation of asymptomatic bacteriuria. More complications were observed in underage pregnant women with asymptomatic bacteriuria than in pregnant women without AB.

CONCLUSIONS: The main condition for a successful course of pregnancy in women with AB is the timely diagnosis of the disease and the implementation of therapeutic measures aimed at preventing its associated complications.

Keywords: pregnancy; asymptomatic bacteriuria; underage patients; complications.

To cite this article:

Sitdikova DG, Fatkullina IB, Galiullina LA. Obstetric and perinatal aspects of asymptomatic bacteriuria in underage pregnant women. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(1):67–71. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-67-71

Received: 18.05.2022

Accepted: 15.11.2022

Published: 17.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Бессимптомная бактериурия — заболевание, давно уже выделенное врачами-клиницистами в особую категорию. Это скрытая патология, которую необходимо выявить и лечить для предупреждения развития гестационного пиелонефрита. Частота встречаемости данного заболевания колеблется от 1 до 11,5% и зависит от возрастной группы, к которой относится беременная [1–3]. На долю несовершеннолетних беременных приходится около 0,2–1%, у беременных репродуктивного возраста она уже составляет 5%, в среднем возрасте этот показатель приближается к 9% [4].

Частота встречаемости бессимптомной бактериурии у молодых пациенток напрямую связана с социально-экономическим положением в обществе, а также с наличием в анамнезе перенесённых инфекций мочевыводящих путей, бактериального вагиноза, врождённых пороков развития мочевыводящих путей, а также воспалительных заболеваний органов малого таза [5].

Бессимптомная бактериурия в ряде исследований показала необыкновенно высокую частоту развития осложнений во время беременности, а также родов. Среди основных осложнений, встречаемых при бессимптомной бактериурии, отмечены угроза прерывания беременности, преждевременные роды, преэклампсия разной степени тяжести и гестационный пиелонефрит, а также рождение детей с низкой массой тела. Течение родов у несовершеннолетних беременных часто недостаточно благоприятно из-за физиологических особенностей юного женского организма [6].

Вопрос воздействия бессимптомной бактериурии на беременность и её последствия до сих пор продолжает оставаться актуальным, невзирая на различные исследования, проводимые в последнее время.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 70 несовершеннолетних беременных: в основную группу включили 35 человек с выявленной при обследовании бессимптомной бактериурией, а в контрольную группу — 35 человек, не страдающих этим заболеванием.

Женщины находились под динамическим наблюдением на наличие осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде. В выборку включали лишь те результаты, в которых в двух последовательных образцах мочи, собранных во время самостоятельного мочеиспускания, выделили бактерий одного вида в концентрации более 10^5 КОЕ в 1 мл. Материал для исследования у женщин основной группы брали до лечения и после антибиотикотерапии. Материал брали дважды в течение 24 часов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Главным возбудителем бессимптомной бактериурии у пациенток основной группы оказались представители

грамотрицательных бактерий *Enterobacteriaceae* — 69,4%, самым распространённым видом — *Escherichia coli* (53%). Кроме того, регулярно высевались микроорганизмы родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, а также представители рода *Citrobacter* (1,3%).

Грамположительная флора представляла собой группы *Staphylococcus spp.* (13%), *Streptococcus spp.* (9,7%), *Enterococcus faecalis* (3,9%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,4%). При анализе на чувствительность *E. coli* к антибиотикам, наибольшую результативность показали цефалоспорины III поколения (96%) и амоксициллина клавуланат (87,5%), к ампициллину и препарату ампициллин+сульбактам чувствительность ниже и составила 76%. Основной причиной устойчивости *E. coli* к β -лактамам антибиотикам послужила продукция β -лактамаз широкого спектра действия. При исследовании примерно у 15% штаммов проявилась устойчивость к комбинированному препарату ампициллин+сульбактам. Штаммы *Klebsiella* устойчивы к ампициллину; к цефалоспорином и препарату ампициллин+сульбактам устойчивость составила 33 и 56%, соответственно.

Также было выяснено, что неферментирующие грам-отрицательные бактерии, такие как *Acinetobacter*, чувствительны к β -лактамам антибиотикам (чувствительность 38–45%).

Бактерии *Enterococcus faecalis* проявили чувствительность к ампициллину, нитрофуранам, а также показали высокую резистентность к гентамицину.

Staphylococcus spp. и другие коагулазонегативные стафилококки показали высокую устойчивость к оксациллину и низкую чувствительность к эритромицину и клиндамицину.

Проведённое исследование продемонстрировало, что большая часть возбудителей бессимптомной бактериурии принадлежит к семейству *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, золотистый стафилококк, фекальный энтерококк). К смешанной флоре относились сочетания кишечной палочки и фекального энтерококка, фекального энтерококка и сапрофитного стафилококка.

Провоцирующими факторами для развития бессимптомной бактериурии послужили детские инфекции в анамнезе (32%), заболевания желудочно-кишечного тракта (6%), инфекции, передающиеся половым путём (28%).

Акушерские осложнения настоящей беременности, с которыми мы столкнулись в наших группах несовершеннолетних беременных, включали ранние гестозы — у 33,4% женщин в основной группе и у 27,4% — в контрольной группе. Выявлен также значительный рост угрозы прерывания беременности — у 17,6% беременных в основной группе против 13,1% — в контрольной. Одними из часто встречаемых клинических симптомов оказались мочевого синдром — у 16,3% женщин в основной группе и у 9,6% в контрольной, а также анемия — у 38,1 и 27,4% беременных, соответственно. Гестационный пиелонефрит выявлен у 16,1% пациенток в основной группе

и у 5,9% в контрольной. У двух несовершеннолетних беременных из основной группы развился поздний гестоз. Диагностирована также преэклампсия разной степени тяжести, которая составила 19,8% у пациенток основной группы и 4,8% — контрольной.

Кесарево сечение произведено у 37% женщин из основной группы и у 15% женщин из контрольной группы. Причинами выполнения операции кесарева сечения стали тазовое предлежание плода, клинически узкий таз и слабость родовой деятельности.

Отмечены следующие осложнения в родах у несовершеннолетних беременных: аномалии родовой деятельности — 8,4% у женщин в основной группе и 3,7% в контрольной, разрыв шейки матки различной степени — 46% у женщин в основной группе и 17,4% в контрольной, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — у 3% пациенток в основной группе и 1% в контрольной, травмы родовых путей — у 41,1% пациенток в основной группе и 17,8% в контрольной, разрыв влагалища и половых губ — у 36% женщин в основной группе и 12% в контрольной, послеродовое кровотечение — у 16% женщин в основной группе и 5% в контрольной.

Послеродовой период осложнился гнойно-септическими последствиями у 9,1% женщин из основной группы и 2,7% — из контрольной группы.

Длительность безводного периода составила свыше 6 часов у 35% родильниц с бессимптомной бактериурией (основная группа), более 12 часов — у 9% родильниц из этой же группы.

Отмечено также, что бессимптомная бактериурия преимущественно прослеживалась у несовершеннолетних женщин, в анамнезе у которых имелись заболевания почек — 57% пациенток.

Н.Н. Куликова и соавт. в своём исследовании привели данные культурального исследования мочи у женщин после естественных родов и показали наличие бактерий у 32% женщин. Предрасполагающими факторами для возникновения бактериурии также послужило наложение вакуум-экстракторов и щипцов при длительности родов более 10 часов [7].

При выписке у 12 родильниц сохранялась бессимптомная бактериурия, невзирая на проведённую антибактериальную терапию.

Учитывая высокий риск рецидива бессимптомной бактериурии после её излечения, необходимо продолжать

поиск новых подходов в лечении данного заболевания у беременных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бессимптомная бактериурия представляет серьёзный фактор риска для беременных и требует всестороннего изучения. Выявлена взаимосвязь бессимптомной бактериурии и осложнений в течении беременности и родов. Необходимо внимательно относиться к данному заболеванию, так как оно в своей скрытой форме может повлечь за собой гестационный пиелонефрит и другие опасные осложнения. Своевременная диагностика и эффективное лечение приводят к существенному снижению частоты этих осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Этическое утверждение. Исследование выполнено в рамках диссертационной работы Д.Г. Ситдиковой, и его проведение согласовано с Локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 11 от 16.12.2020).

Ethics approval. The study was carried out within the framework of D.G. Sitdikova's dissertation work, and its conduct was coordinated with the Local Ethics Committee of the Bashkir State Medical University (Protocol No. 11 of 12.16.2020).

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Delzell J.E., Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy // *Am Fam Physician*. 2000. Vol. 61, N 3. P. 713–721.
2. Бут-Гусаим Л.С., Нечипоренко А.Н. Беременность и бессимптомная бактериурия // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2012. № 5 (23). С. 246–248.
3. Нефрология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Рафальский В.В., Чилова Р.А., Ищенко А.И. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность, анализ практики выбора антибактериальной терапии в России // *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2006. № 6. С. 20–24.
5. Кузнецова Я.В., Орлова И.С., Уджмаджуридзе М.С., Дроздова Н.В. Юное материнство: гестационные осложнения и перина-

тальные исходы // Университетская медицина Урала. 2019. Т. 5, № 4. С. 17–19.

6. Купrienko Н.Б., Смирнова Н.Н. Инфекция мочевой системы у подростков. Современные подходы к диагностике, лечению

и диспансерному наблюдению // Нефрология. 2018. Т. 22, № 4. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-108-115

7. Куликова Н.Н., Зарубина Е.Н., Двойникова С.Р. Бессимптомная бактериурия и течение послеродового периода // Акушерство и гинекология. 1984. № 9. С. 22–24.

REFERENCES

1. Delzell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician*. 2000;61(3):713–721.

2. But-Gusaim LS, Nechiporenko AN. Pregnancy and asymptomatic bacteriuria. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2012;(5):246–248. (In Russ).

3. Manukhin NA, ed. *Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).

4. Rafal'skii VV, Chilova RA, Ishchenko AI. Urinary tract infections in pregnant women: antibiotic resistance, analysis of the practice of choosing antibacterial therapy in Russia. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya*. 2006;(6):20–24. (In Russ).

5. Kuznetsova YaV, Orlova IS, Udzhmadzhuridze MS, Drozdova NV. Young motherhood: gestational complications and perinatal outcomes. *Universitetskaya Meditsina Urala*. 2019;(4):17–19. (In Russ).

6. Kuprienko NB, Smirnova NN. Urinary tract infection in adolescents. Modern approaches to diagnostics, treatment and dispensary observation. *Nephrology*. 2018;22(4):108–115. (In Russ). doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-108-115

7. Kulikova NN, Zarubina EN, Dvoynikova SR. Asymptomatic bacteriuria and the course of the postpartum period. *Obstetrics and Gynecology*. 1984;(9):22–24. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

***Ситдикова Динара Галиевна**, аспирант;
адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132,
Российская Федерация;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-6553>;
e-mail: Sitdikova@gmail.com

Фаткуллина Ирина Борисовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>;
e-mail: fib1971@mail.ru

Галиуллина Лиана Айдаровна, соискатель;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3154-9157>;
e-mail: Galiullinamil@rambler.ru

AUTHORS INFO

***Dinara G. Sitdikova**, post-graduate student;
address: 450005, Ufa, Dostoevsky str., 132, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-6553>;
e-mail: Sitdikova@gmail.com

Irina B. Fatkullina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>;
e-mail: fib1971@mail.ru

Liana A. Galiullina, the applicant;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3154-9157>;
e-mail: Galiullinamil@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-73-79>

Перспективы использования простагландина 11-дезоксимизопростола в акушерстве и гинекологии: для медикаментозного аборта и для стимуляции и начала родовой деятельности (экспериментальная работа)

А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Р.М. Катаева, Э.Ф. Бердигулова, А.Р. Янбарисова, Д.Д. Громенко

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. По данным ВОЗ (2015), осложнениями аборта обусловлено 8% материнских смертей. Данная статистика послужила причиной поиска новых путей для безопасного прерывания беременности на ранних сроках. В 2010 году на Всемирном конгрессе акушеров-гинекологов в Лиссабоне медикаментозный аборт назвали «мировой революцией». Уже в 2012 году благодаря внедрению медикаментозного прерывания беременности материнская смертность после аборта сократилась на 20 тыс. человек. Медикаментозный аборт с помощью препаратов простагландинов, которые можно использовать для решения этой задачи, более безопасен, чем хирургический, так как выскабливание полости матки может вызвать воспалительные процессы, механические травмы и привести к бесплодию. В Российской Федерации сертифицирован один препарат простагландина для медикаментозного прерывания беременности — мизопропрост 200 мкг. Однако данный препарат дорогостоящий, так как его получают в результате сложного химического синтеза. В Уфимском институте химии РАН (УФИХ РАН) в результате направленного поиска утеротоников среди 11-дезоксипростагландинов Е- и F-групп обнаружен перспективный аналог простагландина Е1 с более высокой утеротонической активностью, чем у мизопростола. Это 11-дезоксимизопропрост (11-ДМП), который в несколько раз дешевле и более доступен для синтеза.

Цель работы — сравнить фармакологические свойства мизопростола и 11-ДМП.

Материалы и методы. Эксперименты выполняли на нелинейных белых крысах массой 190–210 г. Весь экспериментальный период животных содержали на стандартном рационе. Наблюдение и оценку состояния животных проводили ежедневно. Животных распределили по шести опытным группам, используя при рандомизации в качестве основного критерия массу тела (отклонение значений массы тела в пределах группы не более 10%), в каждой экспериментальной группе — по 20 животных. Введение препарата производили внутриматочно в дозе 10 мг/кг.

Для оценки иммунотоксических свойств исследовали показатели неспецифического, специфического гуморального и клеточного иммунитета крыс, оценивали его влияние на массу лимфоидных органов и их клеточность. Аллергенные свойства 11-ДМП оценивали в методах анафилактического шока, непрямого реакции дегрануляции тучных клеток, реакции иммунных комплексов и конъюнктивальной пробы.

Результаты. При введении 11-ДМП снижения темпов прироста массы тела, изменений в поведении, а также гибели животных не отмечалось ни в одной из изучаемых групп самцов или самок. Индекс фертильности достоверно не различался во всех экспериментальных группах. Среднее количество плодов на одну самку, соотношение крысят по полу и уровень гибели новорождённых крысят не изменялись в помётах всех экспериментальных групп.

При исследовании аллергенного действия препарата показано, что 11-ДМП не обладает аллергенными свойствами, выявляемыми в реакциях дегрануляции тучных клеток, иммунных комплексов, а также в конъюнктивальной пробе.

Заключение. При изучении фармакологических свойств выявлено, что 11-ДМП по сравнению с мизопропростом имеет более высокие утеротонические свойства, широта его терапевтического действия в 2 раза больше, токсичность в 2 раза меньше, при этом он стабильнее и имеет более доступный путь химического синтеза.

Ключевые слова: простагландины; мизопропрост; медикаментозный аборт; стимуляция родовой деятельности; 11-дезоксимизопропрост (11-ДМП); утеротоническая активность.

Как цитировать:

Ящук А.Г., Мусин И.И., Катаева Р.М., Бердигулова Э.Ф., Янбарисова А.Р., Громенко Д.Д. Перспективы использования простагландина 11-дезоксимизопростола в акушерстве и гинекологии: для медикаментозного аборта и для стимуляции и начала родовой деятельности (экспериментальная работа) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 1. С. 73–79. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-73-79

Рукопись получена: 25.07.2022

Рукопись одобрена: 04.02.2023

Опубликована: 17.03.2023

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-1-73-79>

Prospects for the use of prostaglandin 11-deoxymisoprostol in obstetrics and gynecology: For medical abortion and the induction and initiation of labor (experimental work)

Alfiya G. Yashchuk, Il'nur I. Musin, Roksana M. Kataeva, Aliya R. Yanbarisova, Ehnzhe F. Berdigulova, Dar'ya D. Gromenko

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: According to WHO (2015), abortion complications account for 8% of maternal deaths. These statistics have prompted the search for new ways to safely terminate early pregnancy. In 2010, at the World Congress of Obstetricians and Gynecologists in Lisbon, medical abortion was called a "world revolution." Due to the introduction of medical abortion, maternal mortality after abortion decreased by 20,000 persons in 2012. Medical abortion using prostaglandin preparations, which can be used to solve this problem, is safer than surgical abortion, since curettage of the uterine cavity can cause inflammation, mechanical trauma, and infertility. In the Russian Federation, a prostaglandin preparation (misoprostol 200 mcg) has been certified for medical termination of pregnancy. However, this drug is expensive, as it is manufactured through complex chemical synthesis. At the Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences (UIC, RAS), due to a directed search for uterotonics among 11-deoxyprostaglandins of the E- and F-groups, a promising analog of prostaglandin E1 with a higher uterotonic activity than misoprostol was revealed. The agent is 11-deoxymisoprostol (11-DMP), which is several times cheaper and more accessible for synthesis.

AIM: This study aimed to compare the pharmacological properties of misoprostol and 11-deoxymisoprostol.

MATERIALS AND METHODS: The experiments were performed on non-linear white rats weighing 190–210 g. The animals were fed with a standard diet for the entire experimental period. Animals were monitored and assessed on a daily basis. Animals were divided into six experimental groups, using their body weight as the main criterion for randomization (deviation of body weight values within the group was no more than 10%), with 20 animals in each experimental group. The drug was administered intragastrically at a dose of 10 mg/kg.

To assess the immunotoxic properties, we studied the indicators of nonspecific and specific humoral immunity and cellular immunity in rats and assessed its effect on the mass of lymphoid organs and their cellularity. The allergenic properties of 11-DMP were evaluated using the methods of anaphylactic shock, indirect reaction of mast cell degranulation, reaction of immune complexes, and conjunctival test.

RESULTS: After administration of 11-DMP, a decrease in the rate of weight gain, changes in behavior, and death of animals were not observed in any of the studied groups of males or females. The fertility index did not differ significantly in all experimental groups.

The average number of fetuses per female, the sex ratio of rat pups, and the death rate of newborn rat pups did not change in the broods of all experimental groups.

The study of the allergenic effect of the drug revealed that 11-DMP does not have allergenic properties, as shown by the reactions of mast cell degranulation, immune complexes, and the conjunctival test.

CONCLUSIONS: When studying the pharmacological properties, it was revealed that 11-DMP compared with misoprostol has higher uterotonic properties; the therapeutic margin is 2 times greater, the toxicity is 2 times lower, and it is more stable and has a more accessible route of chemical synthesis.

Keywords: prostaglandins; misoprostol; medical abortion; stimulation of labor activity; 11-deoxymisoprostol (11-DMP); uterotonic activity.

To cite this article:

Yashchuk AG, Musin II, Kataeva RM, Yanbarisova AR, Berdigulova EF, Gromenko DD. Prospects for the use of prostaglandin 11-deoxymisoprostol in obstetrics and gynecology: For medical abortion and the induction and initiation of labor (experimental work). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(1):73–79. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-1-73-79

Received: 25.07.2022

Accepted: 04.02.2023

Published: 17.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ (2015), осложнениями аборта обусловлено 8% материнских смертей. Данная статистика послужила причиной поиска новых путей для безопасного прерывания беременности на ранних сроках. В 2010 году на Всемирном конгрессе акушеров-гинекологов в Лиссабоне медикаментозный аборт назвали «мировой революцией» [1]. Уже в 2012 году благодаря внедрению медикаментозного прерывания беременности материнская смертность после аборта сократилась на 20 тыс. человек [2].

Простагландины — важное звено в гормонально-ферментной системе, они участвуют в подготовке матки к родам. С целью достижения оптимальной биологической готовности к родам, особенно в случаях осложнённой родовой деятельности, отсутствия родовой деятельности при переносенной беременности или при дородовом разрыве плодных оболочек, начиная с 1970 года в современном акушерстве успешно используются синтетические аналоги простагландинов E1, E2 и F2α.

При изучении плотности распространения рецепторов к простагландинам на клетках миометрия установлено, что «сократительные» рецепторы типов EP1 и EP3 преимущественно располагаются в дне матки, а «расслабляющие» рецепторы типов EP2 и EP4 — в нижнем сегменте матки [3, 4].

На основании этого можно предположить, что назначение простагландина E1 с целью индукции родов — физиологически обоснованный метод родовозбуждения. В Российской Федерации сертифицирован один препарат простагландина для медикаментозного прерывания беременности — мизопростол 200 мкг [2].

Мизопростол — синтетический аналог простагландина E1, синтезированный в 1993 году, запатентован как средство для профилактики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Возможность применения мизопростола в акушерстве обнаружена случайно: при назначении мизопростола для лечения пептических язв у беременных стали отмечать угрозу выкидыша и прерывание беременности на различных её сроках [5].

У мизопростола есть и недостатки. Основными побочными эффектами приёма мизопростола оказались гиперстимуляция матки, диарея, тошнота, рвота и головная боль. Мизопростол химически нестабилен, и даже в стабилизированных формах до истечения сроков хранения можно обнаружить ряд продуктов его распада [6, 7].

Заслуживает внимания также применение мизопростола с целью родовозбуждения у женщин с оперированной маткой. Первый клинический протокол родовозбуждения у беременной с рубцом на матке был проведён в 1999 году [8–10].

В феврале 2015 года Кохрейновская группа по беременности и родам опубликовала метаанализ,

посвящённый использованию простагландинов для стимуляции родов. В обзор были включены 280 исследований (48 068 пациенток). В ходе метаанализа установлено, что мизопростол является эффективным и безопасным препаратом, применяемым для индукции родов, и это позволяет считать его лучшим современным препаратом для медикаментозного родовозбуждения [11].

Однако мизопростол относительно дорогостоящий препарат, так как его получают в результате сложного химического синтеза, поэтому в Уфимском институте химии РАН в результате направленного поиска утеротоников среди 11-дезоксипростагландинов E- и F-групп обнаружен перспективный аналог простагландина E1 с более высокой утеротонической активностью, чем у мизопростола. Это 11-дезоксимизопростол (11-ДМП), который оказался в несколько раз дешевле и имел более доступный путь синтеза [12–16].

Цель работы — сравнить фармакологические свойства мизопростола и 11-ДМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на нелинейных белых крысах массой 190–210 г. Весь экспериментальный период животных содержали на стандартном рационе. Наблюдение и оценку состояния животных проводили ежедневно: осмотр и регистрацию среднего потребления воды и пищи, один раз в неделю животных взвешивали. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние), дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность). Клетки с животными помещали в отдельную комнату. Световой режим: 12 часов — свет, 12 часов — темнота. Температуру воздуха поддерживали в пределах 20–22°C, относительную влажность — 60–70%. Температуру и влажность воздуха регистрировали ежедневно. Был установлен режим проветривания, обеспечивающий объём свежего воздуха, равный около 15 объёмам помещения в час, концентрацию CO₂ не более 0,15% объёмных, аммиака — не более 0,001 мг/л. Животных распределили по группам, используя при рандомизации в качестве основного критерия массу тела (отклонение значений массы тела в пределах группы не более 10%); в каждой экспериментальной группе по 20 животных.

Препарат 11-ДМП, таблетки (11-ДМП табл.), вводили животным в форме суспензии в 1% крахмальном геле. Введение препарата производили внутриматочечно в дозе 10 мг/кг. Животным из групп контроля вводили 1% крахмальную гелевую (плацебо). В каждой группе было по 20 самцов или 20 самок. Введение препарата самцам проводили в течение 48 дней до спаривания с интактными самками. Самкам введение производилось в течение 15 дней до спаривания с интактными самцами.

Таким образом, в эксперименте использовали 6 опытных групп животных:

- 1-я группа — 20 самцов, крахмал (контроль), 48 дней;
- 2-я группа — 20 самцов, препарат (10 мг/кг), 48 дней;
- 3-я группа — 20 самок, крахмал (контроль), 15 дней;
- 4-я группа — 20 самок, препарат (10 мг/кг), 15 дней;
- 5-я группа — 20 интактных самцов;
- 6-я группа — 20 интактных самок.

Через 24 часа после окончания введения препарата самок подсаживали к соответствующей группе самцов сроком на 2 эстральных цикла (10 дней). Половину самок вскрывали на 17–21-й дни беременности, подсчитывали количество жёлтых тел, мест имплантации, количество живых и погибших плодов.

Индекс фертильности (ИФ) рассчитывали по следующей формуле [16]:

$$\text{ИФ} = \frac{\text{Число беременных самок}}{\text{Число подсаженных самок}} \times 100\%.$$

Для оценки иммунотоксических свойств исследовали показатели неспецифического, специфического гуморального и клеточного иммунитета крыс, оценивали его влияние на массу лимфоидных органов и их клеточность. Аллергенные свойства 11-ДМП оценивали в методах анафилактического шока, непрямой реакции дегрануляции тучных клеток, реакции иммунных комплексов и конъюнктивной пробы [12].

За единицу наблюдения при статистической обработке полученных результатов принимали одну самку или один помёт. Вторую половину самок оставляли до родов и проводили наблюдение за течением родов и физическим развитием потомства в период вскармливания.

Результаты обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики и выражали в виде среднего арифметической (М) и его стандартной ошибки (m). Применяли критерий непараметрической статистики Манна–Уитни (U). Обработку полученных данных производили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период введения 11-ДМП табл. снижения темпов прироста массы тела, изменений в поведении, а также гибели животных не отмечалось ни в одной из изучаемых групп самцов и самок. Индекс фертильности достоверно не различался во всех экспериментальных группах (табл. 1).

При вскрытии самок не выявлено повышения уровня пред- и постимплантационной смертности в опытных группах по сравнению с соответствующими контрольными группами (табл. 2 и 3).

У оставленных рожать самок процесс родов и забота о потомстве были без особенностей. Среднее количество плодов на одну самку, соотношение крысят по полу, уровень гибели новорождённых крысят не изменялись в помётах всех экспериментальных групп. Сроки отлипания ушной раковины, появления первичного волосяного покрова, прорезывания резцов, открывания глаз в помётах как опытных, так и контрольных групп достоверно не различались (табл. 4 и 5).

Взвешивание крысят на 4-й, 7-й, 14-й и 21-й дни после родов показало, что масса тела крысят во всех экспериментальных группах достоверно не различалась (см. табл. 4 и 5).

При изучении иммунотоксических свойств 11-ДМП установлено, что препарат не вызывает изменений иммунитета, выявляемых по влиянию на лимфоидные органы, в реакции гиперчувствительности замедленного типа, образовании антител и фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов.

В результате изучения аллергенного действия препарата показано, что 11-ДМП не обладает аллергенными свойствами, выявляемыми в реакциях дегрануляции тучных клеток, иммунных комплексов, а также в конъюнктивной пробе.

Изучение фармакологической активности 11-дезоксимизопростала показало, что последний обладал вдвое меньшей токсичностью, чем мизопростол, и, несмотря на отсутствие фармакологически важной 11-окси-функции, полученный новый аналог показал ряд полезных фармакологических свойств.

Таблица 1. Влияние 11-дезоксимизопростала (11-ДМП табл.) в дозе 10 мг/кг на плодовитость крыс

Table 1. Effect of 11-deoxymisoprostol (11-DMP tablets) at a dose of 10 mg/kg on the fertility of rats

Показатель	Группы самцов		Группы самок	
	контроль	11-ДМП	контроль	11-ДМП
Число самок, посаженных с самцами (или самцов, посаженных с самками)	20	20	20	20
Число оплодотворённых самок	20	20	20	20
Число беременных самок	20	20	20	20
Индекс фертильности, %	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 2. Влияние 11-дезоксимизопроста (11-ДМП табл.) в дозе 10 мг/кг на репродуктивную способность крыс-самцов**Table 2.** Effect of 11-deoxymisoprostol (11-DMP tablets) at a dose of 10 mg/kg on the reproductive ability of male rats

Показатель	Группы крыс-самок	
	контроль	11-ДМП
Число забеременевших самок	10	10
Количество жёлтых тел*	11,9±0,8	11,7±0,8
Количество мест имплантации*	11,2±0,6	11,1±0,7
Число живых плодов*	10,9±0,7	10,7±0,5

*В расчёте на одну самку.

*Per female.

Таблица 4. Показатели физического развития потомства крыс-самцов, получавших 11-дезоксимизопрогестол (11-ДМП табл.) в дозе 10 мг/кг в течение 48 дней до спаривания**Table 4.** Indicators of physical development of the offspring of male rats treated with 11-deoxymisoprostol (11-DMP Tablets) at a dose of 10 mg/kg for 48 days before mating

Показатель	Экспериментальные группы самок	
	контроль	11-ДМП
Количество помётов	10	10
Число крысят,	58	59
в том числе живых	58	59
Гибель крысят в период вскармливания (количество)	3	2
Число самок	34	36
Число самцов	24	23
Соотношение полов (самки/самцы)	1,57	1,52
День отлипания ушной раковины	4,1±0,2	4,2±0,3
День появления первичного волосяного покрова	5,8±0,3	5,7±0,2
День прорезывания резцов	10,8±0,3	11,1±0,3
День открытия глаз	15,9±0,4	16,0±0,4
День опускания семенников	28,1±0,3	28,6±0,3
День открытия влагалища	34,2±0,6	33,3±0,5
Масса тела крысят, г		
на 4-й день	8,28±0,19	7,99±0,28
на 7-й день	14,17±0,30	13,05±1,24
на 14-й день	18,11±1,50	21,21±2,40
на 21-й день	27,61±2,44	28,55±2,38
Гибель самок в период вскармливания	0±0	0±0

Таблица 3. Влияние 11-дезоксимизопроста (11-ДМП табл.) в дозе 10 мг/кг на репродуктивную функцию крыс-самок**Table 3.** Effect of 11-deoxymisoprostol (11-DMP tablets) at a dose of 10 mg/kg on the reproductive function of female rats

Показатель	Экспериментальные группы крыс-самок	
	контроль	11-ДМП
Число беременных самок	10	10
Количество жёлтых тел*	12,8±0,4	11,7±0,5
Количество мест имплантации*	12,1±0,4	11,9±0,6
Число живых плодов*	11,9±0,6	10,1±0,5

*В расчёте на одну самку.

*Per female.

Таблица 5. Показатели физического развития потомства крыс-самок, получавших 11-дезоксимизопрогестол (11-ДМП табл.) в дозе 10 мг/кг в течение 10 дней до спаривания**Table 5.** Indicators of physical development of offspring of female rats treated with 11-deoxymisoprostol (11-DMP tablets) at a dose of 10 mg/kg for 10 days before mating

Показатель	Экспериментальные группы самок	
	контроль	11-ДМП
Количество помётов	10	10
Число крысят,	54	55
в том числе живых	52	52
Гибель крысят в период вскармливания	2	1
Число самок	31	30
Число самцов	21	22
Соотношение полов (самцы/самки)	1,48	1,36
День отлипания ушной раковины	4,8±0,3	4,6±0,2
День появления первичного волосяного покрова	5,8±0,3	5,6±0,3
День прорезывания резцов	11,9±0,4	12,1±0,3
День открытия глаз	14,2±1,3	15,2±1,4
День опускания семенников	26,3±0,8	25,9±0,9
День открытия влагалища	34,2±1,4	33,9±1,8
Масса тела крысят, г		
на 4-й день	7,90±0,82	7,81±0,70
на 7-й день	12,98±1,13	13,21±1,23
на 14-й день	21,33±1,11	22,12±1,15
на 21-й день	28,91±2,12	31,14±2,16
Гибель самок в период вскармливания	0	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что 11-дезоксимизопропростол индуцирует сокращение гладких мышечных волокон миометрия и расширение шейки матки, что обеспечивает удаление плодного яйца. 11-ДМП по сравнению с мизопропростом имеет более высокие утеротонические свойства, ширина его терапевтического действия в 2 раза больше, токсичность в 2 раза меньше, при этом он стабильнее и имеет более доступный путь химического синтеза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку

статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Say L., Chou D., Gemmill A., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // *Lancet Glob Health*. 2014. Vol. 2, N. 6. P. e323–e333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
2. Пак В.Е., Ли К.И. Мифепристон и мизопропрост: вместе или отдельно? // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 3 (приложение). С. 83–86. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13911
3. Благодарный Г.В. Применение синтетического аналога простагландина Е1 мизопростола с целью родовозбуждения // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66, № 1. С. 56–65. doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD66156-65>
4. Abdel-Aleem H. Misoprostol for Cervical Ripening and Induction of Labour: RHL Commentary // *The WHO Reproductive Health Library*, World Health Organization. Geneva, 2011. doi: 10.1515/jpm-2013-0215
5. Саидова М.А., Юсуфи С.Д., Рафиева З.Х., Мухиддинова З.Е. Использование простагландинов в акушерской практике // *Вестник Авиценны*. 2016. № 4 (69). С. 83–87. doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-74-83
6. Kararli T.T., Needham T.E., Seul S.J., et al. Physical state of misoprostol in hydroxypropyl methylcellulose films // *Pharm Res*. 1990. Vol. 7, N. 11. P. 1181–1185. doi: 10.1023/a:1015944628723
7. Berard V., Fiala Ch., Cameron Sh., et al. Instability of misoprostol tablets stored outside the blister: a potential serious concern for clinical outcome in medical abortion // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N. 12. P. e112401. doi: 10.1371/journal.pone.0112401
8. Wing D.A., Lovett K., Paul R.H. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery // *Obstet Gynecol*. 1998. Vol. 91, N. 5 Pt 2. P. 828–830. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00553-x
9. Дикке Г.Б. Показания и современные схемы медикаментозного завершения беременности // *Практическая медицина*. 2017. № 7 (108). С. 35–40.
10. Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Карачурина Л.Т., и др. Фармакологические свойства 11-дезоксимизопростола // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003. Т. 66, № 1. С. 34–36. doi: 10.30906/0869-2092-2003-66-1-34-36
11. Alfirevic Z., Keeney E., Dowswell T., et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis // *BMJ*. 2015. Vol. 350. P. h217. doi: 10.1136/bmj.h217
12. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Иванова Н.А., и др. Изучение репродуктивной токсичности перспективного нового лекарственного средства «11-дезоксимизопропростол» // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 1 ч 1. С. 1284. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25325006&ysclid=ldn9l5weo2315198715> Дата обращения: 02.02.2023.
13. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Катаев В.А., Иванова Н.А., Халиков Р.А. Изучение иммунотоксичности и аллергенных свойств 11-дезоксимизопростола // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 10 ч 10. С. 1938–1941. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36675&ysclid=ldn88rhz86402646287> Дата обращения: 02.02.2023.
14. Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Булыгин К.В., и др. Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксимизопростола при внутривенном введении // *Сеченовский вестник*. 2019. Т. 10, № 1. С. 22–28. doi: 10.47093/22187332.2019.1.22-28
15. Катаева Р.М. Антиоксидантные эффекты 11-дезоксимизопростола в органах кроветворения и иммуногенеза при экспериментальном моделировании окислительного стресса // *V Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной науки и образования»*. С. 157–160. Сентябрь 25, 2020; Пенза. Режим доступа: https://docviewer.yandex.ru/view/852993768/?*=rUJsQ Дата обращения: 02.02.2023.
16. Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С., Иванова Н.А. Влияние аналога мизопростола — 11-дезоксимизопростола на сократительную активность матки крыс и его abortивные свойства // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010. Т. 73, № 3. С. 18–20. doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2010-73-3-18-20>

REFERENCES

1. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323–e333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
2. Pak VE, Lee KI. Mifepristone and misoprostol: together or separately? *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(3 suppl.):83–86. (In Russ). doi: 10.24411/2303-9698-2019-13911
3. Blagodarniy GV. The use of a synthetic analogue of prostaglandin E₁ misoprostol for induction of labor. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(1):56–65. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD66156-65
4. Abdel-Aleem H. Misoprostol for Cervical Ripening and Induction of Labour: RHL Commentary. *The WHO Reproductive Health Library, World Health Organization*. Geneva; 2011. doi: 10.1515/jpm-2013-0215
5. Saidova MA, Yusufi SJ, Rafieva ZH, Muhiddinova ZT. Application of prostaglandins in obstetrics. *Avicenna Bulletin*. 2016;(4):83–87. (In Russ). doi: 10.25005/2074-0581-2016-18-4-74-83
6. Kararli TT, Needham TE, Seul SJ, et al. Physical state of misoprostol in hydroxypropyl methylcellulose films. *Pharm Res*. 1990;7(11):1181–1185. doi: 10.1023/a:1015944628723
7. Berard V, Fiala Ch, Cameron Sh, et al. Instability of misoprostol tablets stored outside the blister: a potential serious concern for clinical outcome in medical abortion. *PLoS One*. 2014;9(12):e112401. doi: 10.1371/journal.pone.0112401
8. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 1998;91(5 Pt 2):828–830. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00553-x
9. Dikke GB. Indications and modern schemes of medicamentous termination of pregnancy. *Practical medicine*. 2017;(7):35–40. (In Russ).
10. Sapozhnikova TA, Zarudii FS, Karachurina LT, et al. Pharmacological properties of 11-deoxymisoprostol. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2003;66(1):34–36. (In Russ). doi: 10.30906/0869-2092-2003-66-1-34-36
11. Alfrevic Z, Keeney E, Dowswell T, et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h217. doi: 10.1136/bmj.h217
12. Kataeva RM, Agletdinov EF, Ivanova NA, et al. Study of reproductive toxicity of promising new medicinal product «11-deoxymisoprostol». *Modern problems of science and education*. 2015;(1 Pt 1):1284–1284. (In Russ). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25325006&ysclid=ldn9l5weo2315198715>
13. Kataeva RM, Agletdinov EF, Kataev VA, Ivanova NA, Khalikov RA. Study of immunotoxicity and allergenic properties of 11-deoxy misoprostol. *Fundamental research*. 2014;(10 Pt 10):1938–1941. (In Russ). Available from: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36675&ysclid=ldn88rmz86402646287>
14. Kataeva RM, Agletdinov EF, Bulygin KV, et al. The study of the pharmacokinetic properties of 11-deoxymisoprostol after intragastric administration. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(1):22–28. (In Russ). doi: 10.47093/22187332.2019.1.22-28
15. Kataeva RM. Antioxidant effects of 11-deoxymisoprostole in hemopoietic and immunogenesis organs under experimental modeling of oxidative stress. Proceedings of the V International scientific conference «Aktual'nye voprosy sovremennoi nauki i obrazovaniya». 2020 Sept 25; Penza. (In Russ). Available from: https://docviewer.yandex.ru/view/852993768/?*=rUJsQ
16. Gabdrakhmanova SF, Sapozhnikova TA, Baschenko NZh, Zarudii FS, Ivanova NA. The effect of the analogue of misoprostol — 11-deoxymisoprostol on the contractile activity of the rat uterus and its abortive properties. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010; 73(3):18–20. (In Russ). doi: 10.30906/0869-2092-2010-73-3-18-20

ОБ АВТОРАХ

***Бердигулова Энже Филюсовна**, студентка;
адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Ленина, д. 3, Российская Федерация;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5111-0256>;
e-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru

Ящук Альфия Галимовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Мусин Ильнур Ирекович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>;
e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Катаева Роксана Маратовна, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-9549>;
e-mail: roksana.kataeva@mail.ru

Янбарисова Алия Ринатовна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>;
e-mail: yanbarisova1999@mail.ru

Громенко Дарья Дмитриевна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-1779>;
e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

AUTHORS INFO

***Ehnzhe F. Berdigulova**, student;
address: 3, Lenin str., Ufa, Republic of Bashkortostan,
450008, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5111-0256>;
e-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru

Alfiya G. Yashchuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Il'nur I. Musin, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>;
e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Roksana M. Kataeva, assistant lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-9549>;
e-mail: roksana.kataeva@mail.ru

Aliya R. Yanbarisova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>;
e-mail: yanbarisova1999@mail.ru

Dar'ya D. Gromenko, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-1779>;
e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author