

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-16

Пороки развития половых органов у девочек от классификаций до диагностики: современное состояние вопроса

Л.В. Адамян^{1,2}, Е.В. Сибирская^{1,3,4}, Л.Г. Пивазян², Ю.Д. Давыдова⁵, В.А. Тарлакян⁵¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия²ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия³РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия⁴РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Врожденные пороки развития (аномалии, мальформации) женских половых органов — это стойкие внутриутробные отклонения от вариаций нормы величины, формы, пропорций, симметрии, топографии и органогенеза, повлекшие нарушение их функции. Врожденные аномалии женских половых органов составляют 14% от всех врожденных пороков развития и 3–7% от гинекологических заболеваний детей и подростков. На сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов, касающихся систематизации и диагностики данных аномалий. В работе представлена актуальная и тщательно отобранная информация по данной теме и освещены существующие сложности, которые требуют дальнейшего изучения. Целью данного обзора литературы является поиск актуальных классификаций и современных методов диагностики врожденных аномалий развития половых органов у девочек для дальнейшего выбора персонализированной тактики лечения. Анализ литературы показал, что этиология и патогенез врожденных пороков развития половых органов у девочек сложны, гетерогенны и до конца не изучены. На сегодняшний день не существует единой общепринятой классификации врожденных аномалий развития женских половых органов, при этом в предлагаемом обзоре представлены современные методы диагностики данной патологии и тонкости интерпретации результатов, которые следует принимать во внимание для верной постановки диагноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденные пороки развития, пороки развития женских половых органов, классификация, диагностика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Давыдова Ю.Д., Тарлакян В.А. Пороки развития половых органов у девочек от классификаций до диагностики: современное состояние вопроса. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(4):425–432. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-16.

Developmental anomalies of the female genital tract from classifications to diagnosis: current issue state

L.V. Adamyan^{1,2}, E.V. Sibirskaya^{1,3,4}, L.G. Pivazyan², Y.D. Davydova⁵, V.A. Tarlakyan⁵¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation²V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁴Republican Children's Clinical Hospital, the Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Congenital anomalies (malformations) of the female genital tract are persistent intrauterine deviations from norm variations of size, shape, proportions, symmetry, topography and organogenesis, resulting in their function disorder. Congenital anomalies of the female genital tract account for 14% of all congenital malformations and 3–7% of gynecological disorders in children and adolescents. Currently, there are a number of unresolved issues related to the systematization and diagnosis of such anomalies. The article presents an up-to-date and carefully selected information on this topic and highlights existing difficulties that require further study. The literature review is aimed at searching for relevant classifications and modern diagnostics for congenital anomalies of the female genital tract for further personalized treatment tactics. Literature analysis has shown that the etiology and pathogenesis of congenital anomalies of the female genital tract are complex, heterogeneous and understudied. To date, there is no single generally accepted classification of congenital anomalies of the female genital tract, while the proposed article presents modern methods for diagnosing this pathology and the subtleties concerning the results interpreting for a correct diagnosis.

KEYWORDS: congenital anomalies, developmental anomalies of the female genital tract, classification, diagnosis.

FOR CITATION: Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Pivazyan L.G., Davydova Y.D., Tarlakyan V.A. Developmental anomalies of the female genital tract from classifications to diagnosis: current issue state. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(4):425–432 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-16.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки развития (аномалии, мальформации) женских половых органов — это стойкие внутриутробные отклонения от вариаций нормы величины, формы, пропорций, симметрии, топографии и органогенеза, повлекшие нарушение их функции [1, 2]. Женская репродуктивная система включает в себя матку, шейку матки, фаллопиевы трубы, яичники и влагалище. Считается, что фаллопиевы трубы, матка, шейка матки и верхние две трети влагалища берут свое начало из парамезонефрических (мюллеровых) протоков, тогда как нижняя часть влагалища образуется из уrogenитального синуса [3, 4]. Врожденные пороки развития женских половых органов составляют 14% от всех врожденных аномалий развития [5] и 3–7% в структуре гинекологических заболеваний детей и подростков [1]. Аномалии развития женских половых органов занимают особое место в патогенезе бесплодия [6, 7]. Формы мальформаций женских половых органов могут варьировать в зависимости от тяжести течения. Выделяют легко протекающие и, как правило, бессимптомные аномалии, которые тем не менее способны вызывать грозные акушерские нарушения. В том числе существуют крайне серьезные пороки развития женских половых органов, такие как маточные и влагалищные агенезии, синдром Майера — Рокитанского — Кюстера — Хаузера (СМРКХ) и обструктивные маточно-влагалищные аномалии, к которым относятся гематокольпос, атрезия влагалища / шейки матки, поперечная и продольная влагалищные перегородки и рудиментарный рог матки [8–10].

Цель настоящего обзора: поиск актуальных классификаций и современных методов диагностики врожденных пороков развития половых органов у девочек для дальнейшего выбора персонализированной тактики лечения.

Поиск литературы для данного обзора проводили в базах данных PubMed и eLibrary. В процессе поиска была использована следующая комбинация ключевых слов: *malformations AND congenital AND female AND genital*. По результатам поиска найдено 485 работ — систематических обзоров, обзоров литературы и клинических исследований. Они были проанализированы по названию и абстракту, затем часть из них была изучена в полном тексте. В качественный анализ включены 48 статей.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

В настоящее время наиболее современными классификациями аномалий женских половых органов являются классификация ESHRE 2013 г. [11] и обновленная классификация ASRM 2021 г. (MAC2021) [12].

Классификация ESHRE 2013 г. [11]

Аномалии женских половых органов в данной классификации делятся на 2 группы: 1) аномалии матки и 2) аномалии шейки матки и влагалища.

Аномалии развития матки, в свою очередь, разделяют на классы и подклассы.

Существует 6 больших классов аномалий развития матки:

- ♦ U0 — нормальная матка;
- ♦ U1 — аномальное строение матки, которое разделяют на следующие основные подклассы: Т-образная матка, инфантильная матка и др.;

- ♦ U2 — матка с внутриматочной перегородкой. В данном классе выделяют 2 подкласса: частичная и полная внутриматочные перегородки;

- ♦ U3 — удвоение матки. В данном классе выделяют 3 подкласса: частичное, полное удвоение матки и удвоенная матка, разделенная перегородкой;

- ♦ U4 — однорогая матка, которая делится на 2 подкласса: однорогая матка с рудиментарной полостью или без таковой. Первый подкласс включает полость либо сообщающуюся с маткой, либо не сообщающуюся с ней. Соответственно второй подкласс может включать в себя рог без полости, либо рог может вовсе отсутствовать;

- ♦ U5 — аплазия матки. Данный класс также разделяют на 2 подкласса — с рудиментарной полостью или без нее. Первый подкласс включает в себя уни-/билатеральный рог, а второй класс — уни-/билатеральный рог или непосредственно аплазию;

- ♦ U6 — неклассифицируемые аномалии.

Аномалии шейки матки и влагалища разделяют на сосуществующие классы.

К мальформациям шейки матки относятся:

- ♦ C0 — нормальная шейка матки;
- ♦ C1 — шейка матки с перегородкой;
- ♦ C2 — удвоение шейки матки;
- ♦ C3 — аплазия одной из шеек;
- ♦ C4 — аплазия шейки матки.

В свою очередь, аномалии влагалища включают следующие классы:

- ♦ V0 — нормальное влагалище;
- ♦ V1 — продольная перегородка влагалища без обструкции;
- ♦ V2 — продольная перегородка влагалища с обструкцией;
- ♦ V3 — поперечная перегородка влагалища и/или неперфорированная девственная плева;
- ♦ V4 — аплазия влагалища.

В обновленной классификации ASRM 2021 г. (MAC2021) [12] выделяют 5 больших групп аномалий женских половых органов, к которым относятся: 1) аномалии матки; 2) аномалии влагалища; 3) комплексные аномалии; 4) агенезия мюллеровых протоков; 5) агенезия шейки матки.

Полная адаптированная классификация ASRM 2021 г. (MAC2021) представлена на рисунках 1 и 2.

Несмотря на актуальность представленной выше обновленной классификации ASRM 2021 г. (MAC2021), A. Ludwin et al. [13] отмечают в ней следующие недостатки: данная классификация не поддерживается проспективными исследованиями и высококачественными систематическими обзорами, опубликованными за последние 30 лет; в списке литературы были упущены важные и надежные исследования, которые являются основой для создания качественной классификации наиболее распространенных врожденных аномалий матки [14–17]; одно из рандомизированных контролируемых исследований в области аномалий мюллеровых протоков также отсутствует в списке литературы [18].

Кроме представленных выше классификаций, существуют патологии, имеющие авторские названия:

Синдром Майера — Рокитанского — Кюстера — Хаузера — аплазия влагалища и матки, в том числе в сочетании с функционирующими рудиментами матки [1]. Данный синдром встречается у одной из 4500–5000 женщин [19]. Описано 2 типа СМРКХ: тип I включает только аплазию матки и влагалища с нормальным развитием яичников

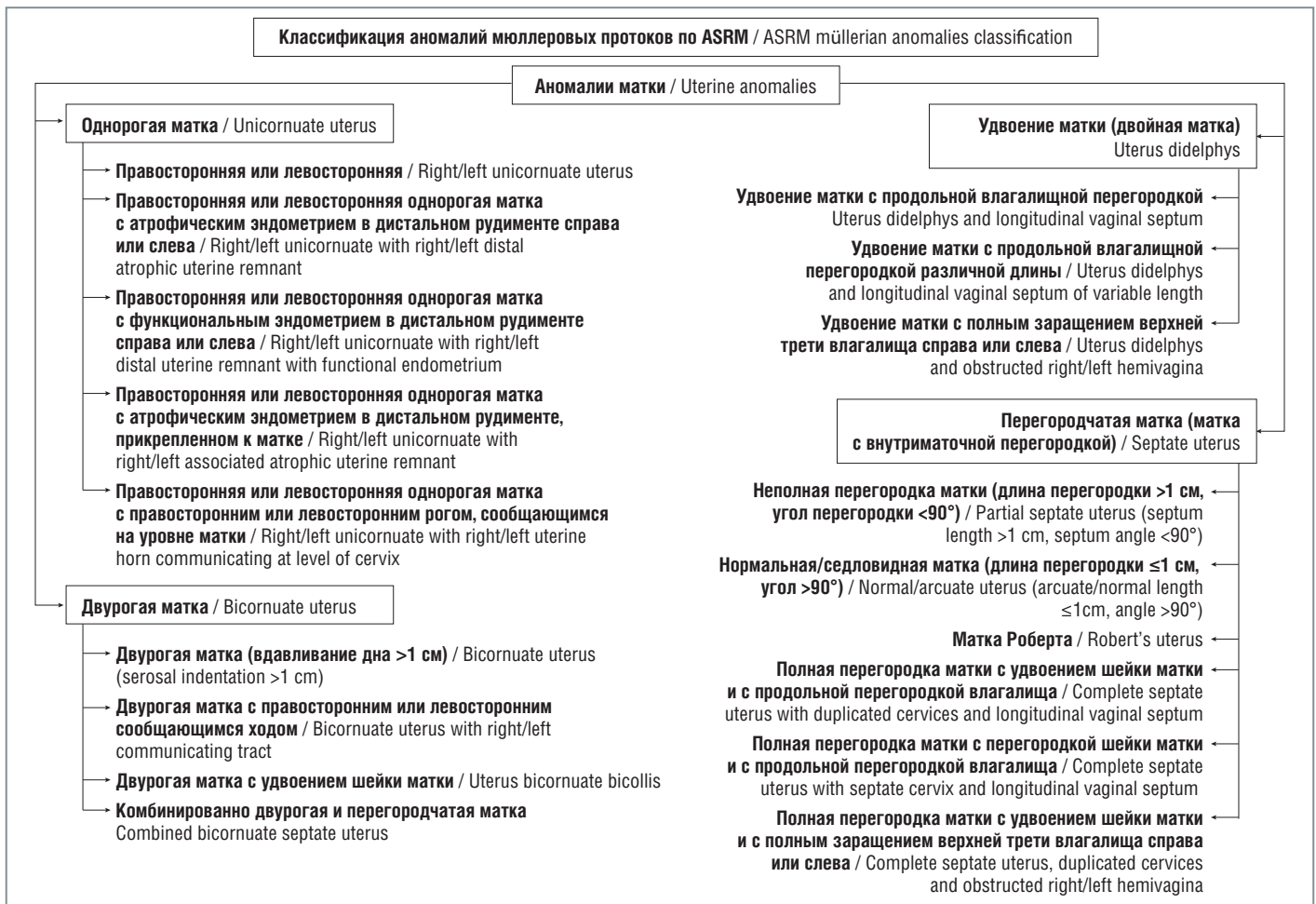


Рис. 1. Аномалии матки. Адаптировано из обновленной классификации аномалий женских половых органов по ASRM 2021 г. (MAC2021)

Fig. 1. Uterine anomalies. Adapted from the updated ASRM Müllerian anomalies classification 2021 (MAC2021)

и других систем, а тип II, или MURCS-ассоциация (Müllerian duct aplasia, Renal dysplasia and Cervical Somite anomalies), включает аплазию матки и влагалища и сопутствующие дефекты, такие как пороки развития почек, скелета (чаще в шейно-грудном отделе), дефекты слуха и редкие сердечные аномалии [3, 20]. При агенезии мюллеровых протоков происходят следующие изменения: влагалище заметно укорочено и может выглядеть как ямочка под уретрой, могут присутствовать одиночный рудимент матки по средней линии или рога матки (с полостью или без полости). Яичники, учитывая их независимое эмбриологическое происхождение, обычно сохраняют нормальную структуру и функцию, хотя могут быть расположены атипично. Дифференциальную диагностику первичной аменореи необходимо проводить с такими патологиями, как: врожденные аномалии развития половых органов; 46 XY — нарушения полового развития, включая синдром нечувствительности к андрогенам; неперфорированная девственная плева [21].

Синдром Херлина — Вернера — Вундерлиха, или *OHVIRA* (*Obstructive Hemivagina u Ipsilateral Renal Anomaly*), представляет собой ассоциативный порок развития мочеполовой системы: удвоение матки и одностороннюю аплазию нижних двух третей удвоенного влагалища и почки [22]. Распространенность данной патологии до сих пор неизвестна, по некоторым оценкам, она составляет 1 случай на 4000–50 000 женщин [23, 24]. Настоящий порок разделяют на 2 типа в зависимости от полного или неполного зараще-

ния влагалища. Синдром Херлина — Вернера — Вундерлиха с полной непроходимостью верхней трети влагалища обычно диагностируется в период полового созревания с такими симптомами, как циклическая тазовая боль и дисменорея из-за задержки менструальной крови. Напротив, у пациенток с неполной влагалищной непроходимостью регулярные менструации и медленное распространение гематоколяпоса приводят к поздней диагностике [22, 25]. При данном варианте патологии пиометроколяпос может возникать из-за вторичного инфицирования скопившейся жидкости. Инфекция при неполном заращении верхней трети влагалища часто обостряется во время беременности, вероятно, из-за повышенной активности желез [26, 27].

Матка Роберта — это сочетание полной перегородки матки с наличием двух асимметричных полостей с ипсилатеральной агенезией почки [28].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Врожденные пороки развития женских половых органов относятся к спорадическим заболеваниям, возникающим при сбое на каком-либо этапе эмбриогенеза, и их этиология до сих пор не установлена. Момент, в который происходит сбой, определяет тип порока развития, и чем раньше во время беременности он возникает, тем он серьезнее [1, 9]. Предполагается роль молекулярно-

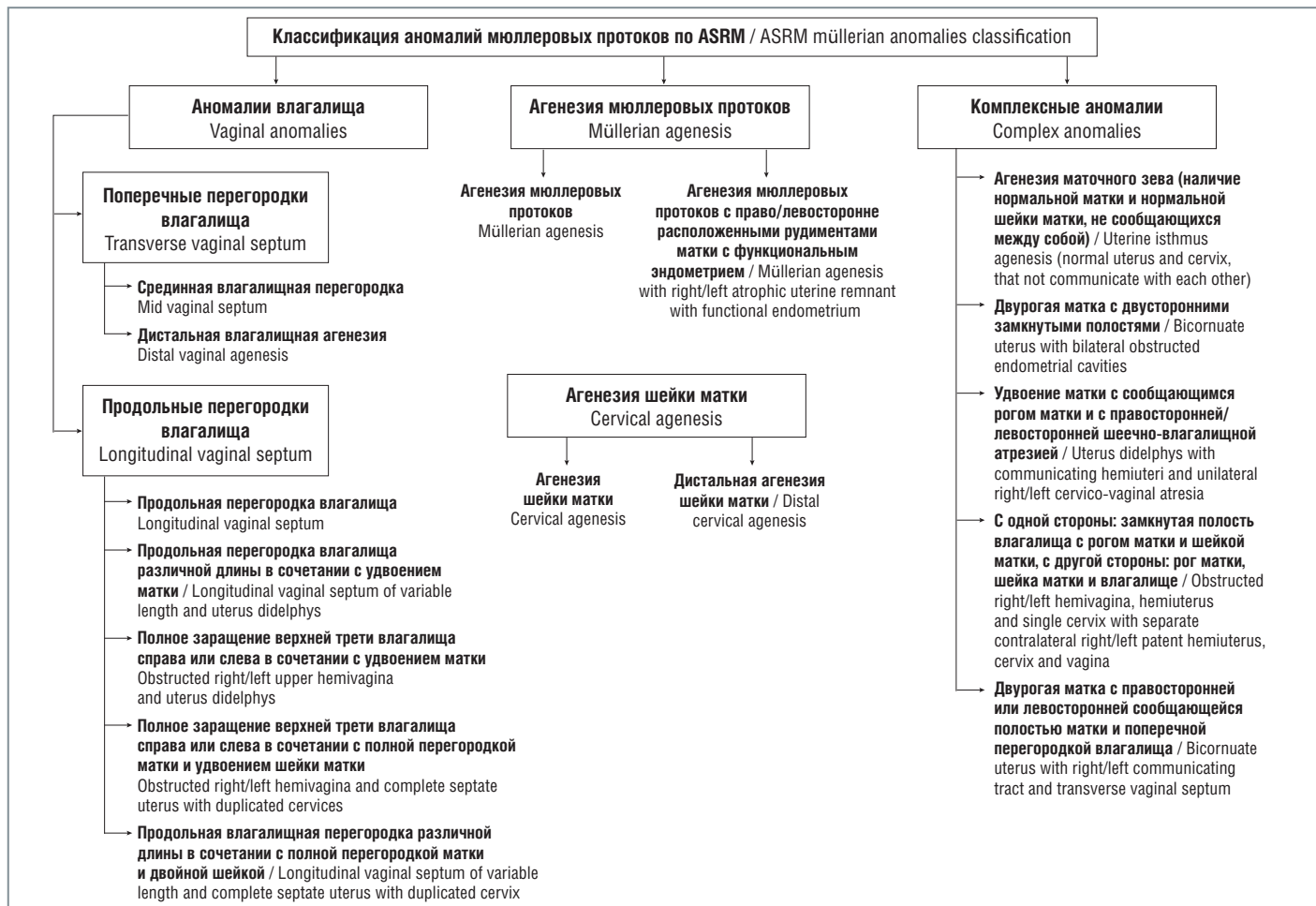


Рис. 2. Аномалии влагалища, комплексные аномалии, агенезии мюллеровых протоков и агенезии шейки матки. Адаптировано из обновленной классификации аномалий женских половых органов по ASRM 2021 г. (MAC2021)

Fig. 2. Vaginal anomalies, complex anomalies, Müllerian agenesis and cervical agenesis. Adapted from the updated ASRM Müllerian anomalies classification 2021 (MAC2021)

генетических, тератогенных, наследственных и других факторов в развитии данных аномалий [1]. Некоторые исследования отражают связь пороков развития женских половых органов с генными мутациями, и наиболее известными из них являются *HOXA13* (ладонно-подошвенный генитальный синдром) [29] и *HOXA10*, экспрессируемые в эмбриональных парамезонефральных протоках [30]. На сегодняшний день выявлена причинно-следственная связь с врожденными пороками развития для еще нескольких генов — *HNFB1B*, *WNT4*, *WNT7A*, однако подтверждения такой связи для большинства предполагаемых генов все еще нет [31]. Аномалии развития женских половых органов, вызванные влиянием таких лекарственных средств, как диэтилстилбестрол и талидомид, также описаны в литературе [9].

Выделяют 3 фазы развития мюллеровых протоков, нарушение любой из которых приводит к развитию врожденных аномалий женских половых органов: 1) органогенез — этап образования обоих парамезонефральных протоков; 2) слияние обоих мюллеровых протоков, что приводит к образованию матки и верхней части влагалища; 3) резорбция перегородки, включающая в себя лизис горизонтально сросшихся мюллеровых протоков, что приводит к образованию полости матки. Аномалии органогенеза заключаются в дефектах развития мюллеровых протоков и приводят к агенезии и гипоплазии (например, отсутствие матки или однорогая матка) [32].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Аномалии развития матки и влагалища, которые вызывают нарушение оттока менструальной крови и клинически проявляются циклическими болями в дни менструации, образованием гематокольпоса, гематометры, гематосальпинкса и клиникой острого живота, являются наиболее частыми причинами обращений в стационар девочек-подростков [5, 33]. Клинические проявления пороков развития женских половых органов зависят от возраста манифестации патологии. Так, у младенцев данные аномалии приводят в большей степени к появлению общего беспокойства, выбухания тканей промежности в области вагинального кольца, реже вызывают клиническую картину острого живота, задержку мочеиспускания и кишечную непроходимость. В то же время атрезия девственной плевы или аплазия нижней трети влагалища у девочек-подростков при значительном гематокольпосе может проявляться болями в области промежности, затрудненным актом дефекации и мочеиспускания [1, 34, 35]. Пациентки, имеющие свищевые ходы между удвоенными влагалищами или матками, а также пациентки с наличием полной перегородки матки могут жаловаться на кровянистые или гнойные выделения из половых путей [36, 37]. В то же время клинические проявления в случае полного удвоения матки и влагалища или при наличии внутриматочной перегородки могут

отсутствовать или же выражаться дисменореей умеренной степени выраженности [38]. Мальформации, имеющие авторские названия, такие как СМРКХ, синдром Херлина — Вернера — Вундерлиха, матка Роберта, проявляются следующим образом: первый из вышеперечисленных синдромов является наиболее частой причиной первичной аменореи у девочек-подростков и вызывает циклические тазовые боли, а также клинику острого живота, в то время как два других обычно проявляются схваткообразной болью в нижних отделах живота, которая может усиливаться с каждой последующей менструацией [1, 35]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику врожденных пороков развития женских половых органов, вызывающих нарушения оттока менструальной крови, с неперфорированной девственной плевой. Неперфорированная девственная плева — это патология, которая может проявляться в неонатальном периоде в виде гидрокольпоса или же мукокольпоса, вызванных материнскими эстрогенами [10, 27, 39, 40]. У большинства пациенток с неперфорированной девственной плевой наблюдаются первичная аменорея, циклические тазовые боли или задержка мочи, вторичные по отношению к гематокольпосу или гематометрокольпосу [27, 41–43]. В период полового созревания у пациенток с гематокольпосом обычно наблюдается выпячивание во влагалище тонкой ткани с темным/голубоватым оттенком [10].

ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Большинство врожденных пороков развития женских половых органов без нарушения оттока менструальной крови не имеют каких-либо характерных клинических проявлений и могут быть случайной находкой [1]. Значительная часть аномалий может быть найдена во время лечения бесплодия и поисков его причины. Точная диагностика и классификация мальформаций женских половых органов необходимы для консультирования пациенток относительно их лечения, потенциального репродуктивного прогноза и возможных рисков, а также для планирования любых вмешательств с целью улучшения результатов лечения бесплодия [44].

Оценка внешних и внутренних контуров дна матки является ключевым звеном, позволяющим корректно поставить диагноз и классифицировать те или иные аномалии матки [45–48]. В прошлом «золотым стандартом» диагностики врожденных пороков развития женских половых органов была комбинированная операция, включающая в себя одномоментную лапароскопию и гистероскопию, несмотря на то, что эти способы являются инвазивными. Методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, гистеросальпингография (ГСГ), соногистерография и магнитно-резонансная томография (МРТ), являются менее инвазивными методами скрининга и поиска различных аномалий матки [45]. Несмотря на то, что стандартное 2D-трансвагинальное УЗИ (2-TVS) и ГСГ считаются эффективными и достоверными методами скрининга, 3D-TVS и МРТ точнее диагностируют врожденные мальформации женских половых органов, поскольку с их помощью возможно оценить внешние и внутренние контуры матки [44, 46].

2D-трансвагинальное УЗИ (2D-TVS) — это наименее инвазивный, легкодоступный, безопасный и наиболее экономически выгодный метод оценки морфологической структуры матки и исключения ее аномалий [47]. 2D-TVS,

как правило, используется в качестве скринингового метода в учреждениях первичного звена здравоохранения [48].

Гистеросальпингография — это метод, обычно используемый для оценки проходимости маточных труб в рамках лечения бесплодия и поиска его причин, который также является хорошим скрининговым тестом на наличие врожденных аномалий половых органов [49]. Данный метод позволяет визуализировать полость матки только в том случае, если она сообщается с шейкой, следовательно, случаи несообщающихся рудиментарных рогов матки могут быть упущены из виду. Кроме того, ГСГ не позволяет оценить внешние контуры дна матки, поэтому ее невозможно применять для дифференциальной диагностики перегородчатой и двурогой матки [44, 47].

В то же время 3D-TVS является основным методом дифференциальной диагностики между двурогой, перегородчатой и седловидной матками, так как позволяет оценить внешний контур (серозную поверхность матки) и внутренний контур (полость матки) дна матки [50, 51].

При двурогой матке глубина вдавливания дна >1 см [12], при этом влагалище и шейка матки имеют нормальное строение.

В случае перегородчатой матки при УЗИ будут визуализироваться 2 близко расположенные полости матки и нормальный контур дна матки (в отличие от двурогой матки, при которой определяется вдавливание дна матки). Длина перегородки, измеренная от линии, проходящей через интерстиций дна матки, до вершины перегородки, составляет более 1 см, при этом угол вдавливания $<90^\circ$ [12]. Перегородка, разделяющая полость матки, обычно тонкая и может быть различной длины, продолжаясь до шейки матки или влагалища (продольная перегородка влагалища) [48]. Систематический обзор и метаанализ [52], сравнивающий эффективность применения 2D-TVS, 2D-соногистерографии и 3D-TVS для диагностики перегородчатой матки, показал следующие результаты: суммарная чувствительность и специфичность составили 83 и 99% для 2D-TVS, 94 и 100% для 2D-соногистерографии и 98 и 100% для 3D-TVS соответственно. Учитывая эти результаты и инвазивность двухмерной соногистерографии, можно сделать вывод, что 3D-TVS — лучший метод диагностики перегородчатой матки, но поскольку это оборудование доступно не во всех центрах, оптимальным вариантом диагностики перегородчатой матки может быть двухмерная соногистерография [52]. Для дифференциальной диагностики перегородчатой и двурогой матки было предложено измерять угол расхождения рогов матки: угол менее 75° характерен для перегородчатой матки, а угол более 105° — для двурогой [21].

Касаясь вопроса диагностики седловидной матки, важно обратить внимание на то, что такая матка имеет слабое вдавливание дна с расширением полости матки. УЗ-картина седловидной матки имеет следующие критерии: вдавливание дна матки менее или равно 1 см и угол вдавливания $>90^\circ$ [12].

Диагностика удвоения матки основывается на УЗ-картине, на которой визуализируются два далеко друг от друга расположенных маточных рога с глубоким вдавливанием дна матки, одновременно с этим при влагалищном исследовании будут определяться две шейки матки. У 15–20% пациенток с удвоением матки встречаются полное заращение верхней трети влагалища и ипсилатеральная агенезия почки; в 65% случаев аномалии развиваются справа [53]. Во всех вышеперечисленных случаях 3D-TVS помогает

подтвердить тот или иной диагноз. Данные, продемонстрированные в работе А.С. Аракелян и соавт. [48], подтверждают диагностические преимущества 3D-TVS перед 2D-TVS и отражают необходимость более широкого применения 3D-TVS на этапе предоперационной подготовки для выбора оптимальной хирургической тактики.

Магнитно-резонансная томография — это чувствительный способ идентификации всех аномалий матки, который обеспечивает получение многоплоскостной характеристики мягких тканей и, одновременно, позволяет оценивать различные показатели шире, чем другие методы визуализации, включая УЗИ [38]. Также данный способ оказывается крайне полезным в диагностике сочетанных аномалий шейки матки и влагалища. Кроме того, МРТ позволяет точно определить aberrантное расположение гоноад или анатомию почек и является неинвазивным методом по сравнению с лапароскопией и гистероскопией.

В качестве дополнительных методов исследования при аномалиях женских половых органов рекомендуют проводить УЗИ органов брюшной полости или МРТ с целью выявления возможных аномалий развития почек (из-за возможной связи с почечными аномалиями ввиду тесного эмбриогенеза) [44]. Так, в исследовании Р.К. Heinonen [54] из 378 пациенток с аномалиями развития женских половых органов у 18,8% были выявлены аномалии развития почек, причем наиболее частым пороком была односторонняя агенезия почки (12,2%), реже выявлялись подковообразная почка, удвоенные собирательной системы почки, тазовая почка и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденные пороки развития (аномалии, мальформации) — это внутриутробные отклонения от показателей нормы величины, формы, пропорций, симметрии, топографии и органогенеза, приводящие к нарушению функции соответствующего органа. Распространенность данной патологии составляет 3–7% среди гинекологических заболеваний детей и подростков и занимает особое место у пациенток с бесплодием. Как систематизация, так и диагностика данных аномалий крайне сложны, и на сегодняшний день не существует единой общепринятой классификации врожденных патологий развития половых органов у девочек.

Дальнейший поиск новых методов диагностики и выявление современных «золотых стандартов» диагностики, а также составление единой классификации необходимы для верной постановки диагноза и определения дальнейшей персонализированной тактики лечения врожденных пороков развития половых органов у девочек.

Литература / References

1. Клинические рекомендации (проект). Врожденные пороки развития влагалища и/или матки у детей и подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021;17(3):31–56. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-3-31-56. [Clinical recommendations (project). Congenital malformations of the vagina and/or uterus in children and adolescents. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2021;17(3):31–56 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-3-31-56.
2. Беженарь В.Ф., Ярнова Е.А., Трофимова Т.Н. МРТ-диагностика аномалий Мюллерова протока. Лучевая диагностика и терапия. 2012;1(3):99–103. [Bezhenar V.F., Yarnova E.A., Trofimova T.N. MRI diagnosis of Mullerian DUCT anomalies. Radiation diagnostics and therapy. 2012;1(3):99–103 (in Russ.)].
3. Аракелян А.С., Попрядухин А.Ю., Карапетян Э.А. Генетические факторы развития синдрома Майера — Рокитанского — Кюстера — Хаузера

(аплазии матки и влагалища). Проблемы репродукции. 2020;26(5):43–50. DOI: 10.17116/repro20202605143.

[Arakelyan A.S., Popryadukhin A.Yu., Karapetyan E.A. Genetic factors in the development of the Mayer — Rokitansky — Küster — Hauser syndrome (aplasia of the uterus and vagina). Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(5):43–50 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/repro20202605143.

4. Kobayashi A., Behringer R.R. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. Nat Rev Genet. 2003;4(12):969–980. DOI: 10.1038/nrg1225.

5. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Арсланян К.Н. и др. Патология развития матки и влагалища у девочек и девушек с нарушением оттока менструальной крови. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2015;10(4):36–40.

[Adamyanyan L.V., Sibirskaia E.V., Arslanyan K.N. et al. Pathology of the development of the uterus and vagina in girls and girls with a violation of the outflow of menstrual blood. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2015;10(4):36–40 (in Russ.)].

6. Бобкова М.В., Пучко Т.К., Адамян Л.В. Репродуктивная функция у женщин с пороками развития матки и влагалища. Проблемы репродукции. 2018;24(2):42–53. DOI: 10.17116/repro201824242-53.

[Bobkova M.V., Puchko T.K., Adamyanyan L.V. Reproduction in women with congenital uterus and vagina anomalies. Russian Journal of Human Reproduction. 2018;24(2):42–53 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/repro201824242-53.

7. Theodoridis T.D., Pappas P.D., Grimbizis G.F. Surgical management of congenital uterine anomalies (including indications and surgical techniques). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;59:66–76. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.02.006.

8. Pizzo A., Laganà A.S., Sturlese E. et al. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: embryology, genetics and clinical and surgical treatment. ISRN Obstet Gynecol. 2013;2013:628717. DOI: 10.1155/2013/628717.

9. Passos I.M.P.E., Britto R.L. Diagnosis and treatment of müllerian malformations. Taiwan J Obstet Gynecol. 2020;59(2):183–188. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.01.003.

10. Diagnosis and management of hymenal variants. ACOG Committee Opinion No. 780. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2019;133:e372–376. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003283.

11. Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A. et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Gynecol Surg. 2013;10(3):199–212. DOI: 10.1007/s10397-013-0800-x.

12. Pfeifer S.M., Attaran M., Goldstein J. et al. ASRM müllerian anomalies classification 2021. Fertil Steril. 2021;116(5):1238–1252. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.025. Erratum in: Fertil Steril. 2023;119(6):1088.

13. Ludwin A., Tudorache S., Martins W.P. ASRM Müllerian Anomalies Classification 2021: a critical review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022;60(1):7–21. DOI: 10.1002/uog.24905.

14. Jurkovic D., Geipel A., Gruboeck K. et al. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995;5(4):233–237. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1995.05040233.x.

15. Salim R., Woelfer B., Backos M. et al. Reproducibility of three-dimensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;21(6):578–582. DOI: 10.1002/uog.127.

16. Ludwin A., Coelho Neto M.A., Ludwin I. et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): diagnostic criteria for T-shaped uterus. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;55(6):815–829. DOI: 10.1002/uog.20845.

17. Ludwin A., Martins W.P., Natri C.O. et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus? Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(1):101–109. DOI: 10.1002/uog.18923.

18. Rikken J.F.W., Kowalik C.R., Emanuel M.H. et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. Hum Reprod. 2021;36(5):1260–1267. DOI: 10.1093/humrep/deab037.

19. Fontana L., Gentilin B., Fedele L. et al. Genetics of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. Clin Genet. 2017;91:233–246. DOI: 10.1111/cge.12883.

20. Ledig S., Wieacker P. Clinical and genetic aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Medizinische Genetik. 2018;30(1):3–11. DOI: 10.1007/s11825-018-0173-7.

21. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian Agenesis: Diagnosis, Management, And Treatment. Obstet Gynecol. 2018;131(1):e35–e42. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002458.

22. Liu Y., Li Z., Dou Y. et al. Anatomical variations, treatment and outcomes of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a literature review of 1673 cases. Arch Gynecol Obstet. 2023 Feb 24. DOI: 10.1007/s00404-022-06856-y. Epub ahead of print.

23. Rusda M., Umara A., Rambe A.Y.M. Herlyn Werner Wunderlich syndrome with hematocolpos symptom. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7:2679–2681. DOI: 10.3889/oamjms.2019.406.
24. Zhu L., Chen N., Tong J.L. et al. New classification of Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2015;128:222–225. DOI: 10.4103/0366-6999.149208.
25. Pillai P., Abualsaud R., Awani Z. et al. OHVIRA syndrome. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;13:78–79. DOI: 10.5005/jp-journals-10009-1589.
26. Borges A.L., Sanha N., Pereira H. et al. Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome also known as obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly: A case report and a comprehensive review of literature. *Radiol Case Rep.* 2023;18(8):2771–2784. DOI: 10.1016/j.radcr.2023.05.024.
27. Tanitame K., Tanitame N., Urayama S., Ohtsu K. Congenital anomalies causing hemato/hydrocolpos: imaging findings, treatments, and outcomes. *Jpn J Radiol.* 2021;39(8):733–740. DOI: 10.1007/s11604-021-01115-7.
28. Dunphy L., Taylor S., Whitby E.H. et al. Robert's uterus (asymmetric septate uterus): a rare congenital Müllerian duct anomaly. *BMJ Case Rep.* 2022;15(5):e244237. DOI: 10.1136/bcr-2021-244237.
29. Roux M., Bouchard M., Kmita M. Multifaceted Hoxa13 function in urogenital development underlies the Hand-Foot-Genital Syndrome. *Hum Mol Genet.* 2019;28(10):1671–1681. DOI: 10.1093/hmg/ddz013.
30. Lalwani S., Wu H.H., Reindollar R.H., Gray M.R. HOXA10 mutations in congenital absence of uterus and vagina. *Fertil Steril.* 2008;89(2):325–330. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.033.
31. Jacquinet A., Millar D., Lehman A. Etiologies of uterine malformations. *Am J Med Genet A.* 2016;170(8):2141–2172. DOI: 10.1002/ajmg.a.37775.
32. Akhtar M.A., Saravelos S.H., Li T.C., Jayaprakasan K.; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies: Scientific Impact Paper No. 62 November 2019. *BJOG.* 2020;127(5):e1–e13. DOI: 10.1111/1471-0528.15968.
33. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина абдоминального синдрома. *Проблемы репродукции.* 2011;1:28–34. [Adamyán L.V., Bogdanova E.A., Glybina T.M., Sibirskaya E.V. Gynecological pathology in children and adolescents as a cause of abdominal syndrome. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2011;1:28–34 (in Russ.).]
34. Abu-Ghanem S., Novoa R., Kaneti J., Rosenberg E. Recurrent urinary retention due to imperforate hymen after hymenotomy failure: a rare case report and review of the literature. *Urology.* 2011;78:180–182. DOI: 10.1016/j.urology.2010.10.022.
35. Khanna K., Sharma S., Gupta D.K. Hydrometrocolpos etiology and management: past beckons the present. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(3):249–261. DOI: 10.1007/s00383-017-4218-9.
36. Management of Acute Obstructive Uterovaginal Anomalies: ACOG Committee Opinion, Number 779. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):e363–e371. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003281.
37. Acien P., Acien M. The presentation and management of complex female genital malformations. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):48–69.
38. Behr S.C., Courtier J.L., Qayyum A. Imaging of Mullerian duct anomalies. *Radiographic.* 2012;32(6):E233–E250.
39. Ben Hamouda H., Ghanmi S., Soua H., Sfar M.T. Spontaneous rupture of the imperforate hymen in two newborns. *Arch Pediatr.* 2016;23:275–278. DOI: 10.1016/j.arcped.2015.11.022.
40. Glavan N., Haller H., Brnčić-Fischer A. et al. Imperforate hymen presenting as vaginal cyst in a 16-month-old child—considerations for an early diagnosis. *Scott Med J.* 2016;61:48–50. DOI: 10.1177/0036933015615263.
41. Fischer J.W., Kwan C.W. Emergency point-of-care ultrasound diagnosis of hematocolpometra and imperforate hymen in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2014;30:128–130. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000080.
42. Chang J.W., Yang L.Y., Wang H.H. et al. Acute urinary retention as the presentation of imperforate hymen. *J Chin Med Assoc.* 2007;70:559–561. DOI: 10.1016/S1726-4901(08)70061-3.
43. Anselm O.O., Ezegwui U.H. Imperforate hymen presenting as acute urinary retention in a 14-year-old Nigerian girl. *J Surg Tech Case Rep.* 2010;2:84–86. DOI: 10.4103/2006-8808.73623.
44. Jayaprakasan K., Ojha K. Diagnosis of Congenital Uterine Abnormalities: Practical Considerations. *J Clin Med.* 2022;11(5):1251. DOI: 10.3390/jcm11051251.
45. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Zamora J. et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17:761–771. DOI: 10.1093/humupd/dmr028.
46. Jayaprakasan K., Chan Y.Y., Sur S. et al. Prevalence of uterine anomalies and their impact on early pregnancy in women conceiving after assisted reproduction treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:727–732. DOI: 10.1002/uog.8968.
47. Puscheck E.E., Cohen L. Congenital malformations of the uterus: The role of ultrasound. *Semin Reprod Med.* 2008;26:223–231. DOI: 10.1055/s-2008-1076141.
48. Аракелян А.С., Гус А.И., Адамян Л.В. и др. Роль 3D-эхографической диагностики в выборе тактики реконструктивно-пластических операций при аномалиях развития матки и влагалища. *Проблемы репродукции.* 2021;27(4):32–42. DOI: 10.17116/repro20212704132.
- [Arakelyan A.S., Gus A.I., Adamyán L.V. et al. The role of 3D echographic diagnostics in the choice of tactics for reconstructive plastic surgery in case of abnormalities of the development of the uterus and vagina. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(4):32–42 (in Russ.).] DOI: 10.17116/repro20212704132.
49. Mayer C., Deedwania P. Hysterosalpingogram. 2022 Sep 7. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 34283512.
50. Ludwin A., Ludwin I., Coelho Neto M.A. et al. Septate uterus according to ESHRE/ESGE, ASRM and CUME definitions: association with infertility and miscarriage, cost and warnings for women and healthcare systems. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(6):800–814. DOI: 10.1002/uog.20291.
51. Kougioumetsidou A., Mikos T., Grimbizis G.F. et al. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis and the classification of congenital uterine anomalies using the ESHRE/ESGE classification: a diagnostic accuracy study. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(3):779–789. DOI: 10.1007/s00404-019-05050-x.
52. Alcázar J.L., Carriles I., Cajas M.B. et al. Diagnostic Performance of Two-Dimensional Ultrasound, Two-Dimensional Sonohysterography and Three-Dimensional Ultrasound in the Diagnosis of Septate Uterus — A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(4):807. DOI: 10.3390/diagnostics13040807.
53. Vercellini P., Daguati R., Somigliana E. et al. Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus didelphys: institutional case series and a systematic literature review. *Fertil Steril.* 2007;87(4):719–724. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.173.
54. Heinonen P.K. Distribution of female genital tract anomalies in two classifications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:141–146. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.009.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Адамян Лейла Владимировна — д.м.н., профессор, академик РАН, главный специалист по гинекологии Минздрава России, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; заместитель директора по научной работе, руководитель отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-3253-4512.

Сибирская Елена Викторовна — д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; профессор кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой ПФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Министерства здравоохранения МО, заведующая хирургическим гинекологическим отделением РДКБ — филиала ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 119571, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117, к. 1; ORCID iD 0000-0002-4540-6341.

Пивазян Лаура Горовна — ординатор 2-го года ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-6844-3321.

Давыдова Юлия Денисовна — студентка 6-го курса ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9840-3710.

Тарлакян Вероника Артуровна — студентка 4-го курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0009-0003-5302-3097.

Контактная информация: Пивазян Лаура Горовна, e-mail: laurapivazyan98@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Статья поступила 18.08.2023.

Поступила после рецензирования 12.09.2023.

Принята в печать 05.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Leyla V. Adamyan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Obstetrician-gynecologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; Deputy Director for Research, Head of the Department of Operative Gynecology, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3253-4512.

Elena V. Sibirskaia — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; Professor

of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Academician G.M. Savelyeva, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Chief Consultant Obstetrician-gynecologist of Children and Young Adults of the Ministry of Health of the Moscow Region, Head of the Department of Surgical Gynecology, Republican Children's Clinical Hospital, the Branch of Pirogov Russian National Research Medical University; 117, bldg. 1, Leninskii Ave, Moscow, 119571, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4540-6341.

Laura G. Pivazyan — resident physician of the 2nd year, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6844-3321.

Yulia D. Davydova — 6th year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-9840-3710.

Veronika A. Tarlakyan — 4th year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0009-0003-5302-3097.

Contact information: Laura G. Pivazyan, e-mail: laurapivazyan98@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 18.08.2023.

Revised 12.09.2023.

Accepted 05.10.2023.

ПРЕИМУЩЕСТВА СМЕСЕЙ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ЛАКТОЗЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ НА ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ



При лактазной недостаточности избыточное поступление лактозы может оказывать негативное влияние на здоровье ребенка

НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ЛАКТОЗЫ (0,2 Г НА 100 МЛ) ПОЗВОЛЯЕТ:



УМЕНЬШИТЬ ГАЗООБРАЗОВАНИЕ И СОПУТСТВУЮЩЕЕ БЕСПОКОЙСТВО



ПОЛУЧАТЬ ПРЕИМУЩЕСТВА ОТ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛАКТОЗЫ, ТАК КАК ЕЕ ПОЛНОЕ ИСКЛЮЧЕНИЕ НЕ ВСЕГДА ПОКАЗАНО*

НЕБОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО ЛАКТОЗЫ НЕОБХОДИМО, ТАК КАК ОНА:



ДЕЙСТВУЕТ КАК ЕСТЕСТВЕННЫЙ ПРЕБИОТИК¹

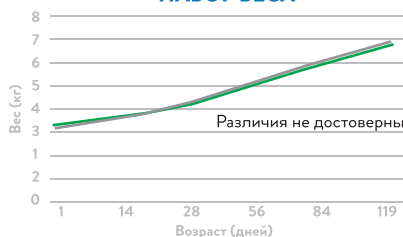


ВАЖНА ДЛЯ РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЗРЕНИЯ²

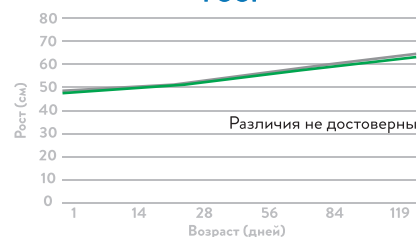


Клиническое исследование показало, что **ДЕТИ НА СМЕСИ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ЛАКТОЗЫ РАСТУТ И РАЗВИВАЮТСЯ ТАК ЖЕ**, как и дети на смеси с более высоким уровнем лактозы³

НАБОР ВЕСА



РОСТ



● Смесь на основе ЧГБ* с лактозой ● Смесь на основе ЧГБ* с низким уровнем лактозы

Грудное молоко — лучшее питание для ребёнка, его необходимо сохранять как можно дольше. #Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАОУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. — М.: 6. и., 2019, с.64-65. * Частично гидролизированный белок. 1. Щербак В. А., Щербак Н. М. Лактазная недостаточность у детей. ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ /2011/ ТОМ 8/ N03, стр. 90-93. 2. Боровик Т.Э. со соавт. Вопр. совр. педиатрии, 2004, т.3 N03, с. 76-81. 3. В исследовании были использованы смеси на основе частично гидролизованного белка и принимали участие здоровые доношенные дети. Borschel MW, Choe YS, Kajzer JA. Growth of Healthy Term Infants Fed Partially Hydrolyzed Whey-Based Infant Formula: A Randomized, Blinded, Controlled Trial. Clin Pediatr published online 2014 Jul 8. Marlene W Borschel et al. Tolerance, Bone Mineral Content, and Serum Vitamin D Concentration of Term Infants Fed Partially Hydrolyzed Whey-based Infant Formula. The Open Nutrition Journal, 2012, 6, 71-79. При поддержке компании ООО «Эбботт Лэбораториз». Справочно-информационные материалы для работников здравоохранения. RU-SIMILAC-2300076