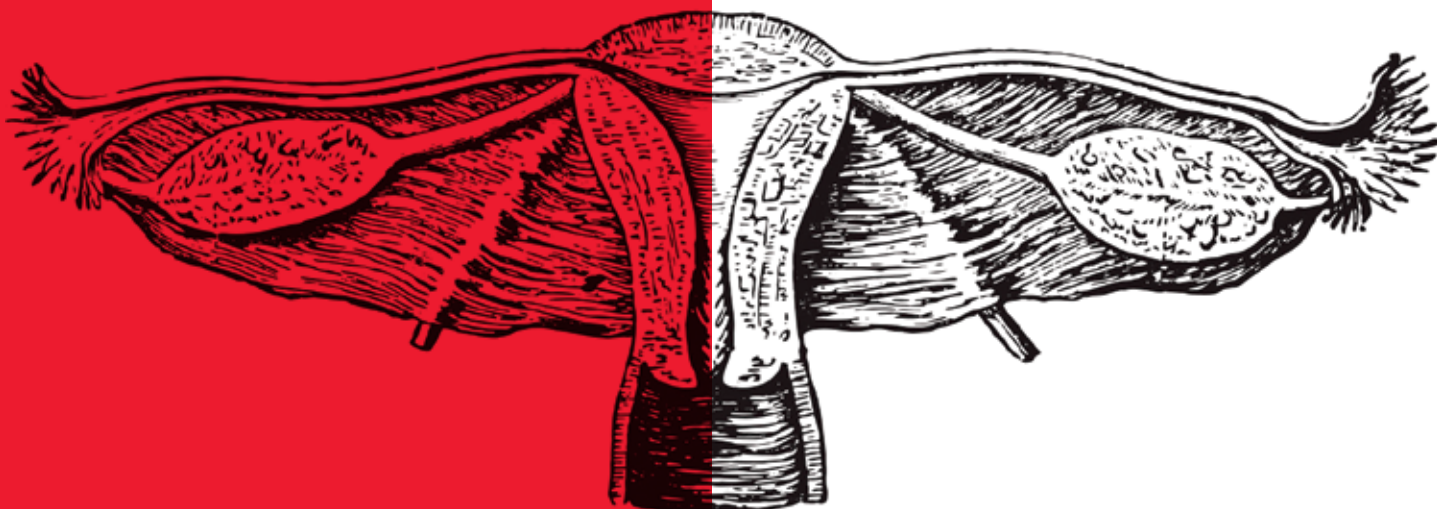


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **6** **ТОМ 20**  
**2024**



## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 1

Роль комбинированных  
оральных контрацептивов  
с дроспиреноном  
в коррекции  
клинических проявлений  
гиперандрогении

14

Нарушение  
менструального цикла  
у девочек  
с врожденной  
гиперплазией  
коры надпочечников

34

Аномальные  
маточные кровотечения  
в пубертатном периоде  
как проявление  
постковидного  
синдрома

60



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала



ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА  
АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

XVII Региональный  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

**Мать и Дитя**

26–28 ИЮНЯ  
2024 ГОДА

# ОЧНЫЙ ФОРМАТ г. Волгоград

ПЛОЩАДЬ ПАВШИХ БОРЦОВ, Д. 1

ФГБОУ ВО «ВОЛГОГРАДСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ



## Руководители форума



Директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор  
**Сухих Г.Т.**



Президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор  
**Серов В.Н.**

РЕКЛАМА

Участие в научной программе  
**Баранов Игорь Иванович**  
i\_baranov@oparina4.ru

Менеджер проекта  
**Анастасия Князева**  
+7 (495) 721-88-66 (112)  
+7 (926) 611-23-94  
knyazeva@medievent.ru

Регистрация участников  
**Николай Скибин**  
+7 (495) 721-88-66 (111)  
+7 (929) 646-51-66  
reg@medievent.ru

Менеджер по рекламе и PR  
+7 (495) 721-88-66 (125)  
+7 (926) 611-23-59  
pr@medievent.ru



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

Подробнее на сайте [mother-child.ru](http://mother-child.ru) и [medievent.ru](http://medievent.ru)





Эффективная фармакотерапия. 2024.  
Том 20. № 6.  
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

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

**Руководитель проекта  
«Акушерство и гинекология»**

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

Effective Pharmacotherapy. 2024.  
Volume 20. Issue 6.  
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

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

**Advertising Manager  
'Obstetrics and Gynecology'**

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

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

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

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

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

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

#### Психиатрия

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

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

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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



### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

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

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

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

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

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

### **Oncology, Hematology and Radiology**

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

### **Ophthalmology**

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

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

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

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

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

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Клинические исследования

- Н.З. МАММАЕВА, И.Б. МАНУХИН  
Оценка эффективности лечения и комплаентности  
у беременных с бактериальным вагинозом 8

## Проспективные исследования

- А.Б. ХУРАСЕВА, К.С. СВЯТЧЕНКО  
Двойной удар: использование комбинированных оральных  
контрацептивов с дроспиреноном в коррекции дисменореи  
и акне у девушек-подростков 14

## Обзор

- Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН,  
С.К. МУРВАТОВА, С.Г. ИСАЕВА, К.К. МУРВАТОВА  
Современное состояние вопроса о хирургическом  
лечении внутриматочной перегородки 18
- Е.В. СИБИРСКАЯ, И.В. КАРАЧЕНЦОВА,  
В.О. ОДИНОКОВА, Н.О. ШАРИПОВА, М.В. ШЕСТЕРНЕВА  
Экстрагенитальный эндометриоз – междисциплинарный  
подход к ведению пациенток 24
- Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН,  
А.А. ЗАКАРЯН, В.С. АНАНЬЕВА  
Нарушение менструального цикла у девочек с врожденной  
гиперплазией коры надпочечников 34
- Л.Д. ШОГИРАДЗЕ, А.С. МИРНАЯ, Ю.С. ПОЗНАНСКАЯ  
Нарушение менструального цикла у девочек-подростков  
с ожирением 40
- Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН,  
А.А. ЗАКАРЯН, З.У. ДЖАРУЛЛАЕВА, М.А. ЛОШКАРЕВА,  
А.А. ГРДЗЕЛИШВИЛИ  
Влияние сахарного диабета на женское репродуктивное  
здоровье 46
- Е.В. СИБИРСКАЯ, И.В. КАРАЧЕНЦОВА, Е.В. КАНДЫКОВ,  
В.Р. ЗИБОРОВА  
Метаболический синдром у подростков 52
- Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА, К.Д. ТАЛИБОВА  
Диагностика и ведение беременности у юных 56

## Клиническая практика

- А.Ю. КУРМАНГАЛЕЕВА, Е.В. СИБИРСКАЯ,  
И.В. КАРАЧЕНЦОВА  
Аномальные маточные кровотечения в пубертатном  
периоде как проявление постковидного синдрома 60
- С.В. АПРЕСЯН, К.А. ДЕМЬЯНОВА, Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ,  
Г.В. УСАТЕНКО, Т.В. БОНДАРЕНКО, М.В. АЛЕКСЕЕВА,  
А.Г. ЧЕГОДАЕВА, Ю.В. КОРОТЧАЕВА, А.Р. ГАБРИЕЛЯН  
Редкий вариант ранней преэклампсии 66

## Медицинский форум

- Амбулаторная гинекология: вызов интеллекту  
в условиях многозадачности 72
- Vita brevis, ars longa («Жизнь коротка, искусство  
вечно»). Генитальные инфекции через призму шедевров  
художественных галерей мира 82
- Правильный диагноз – лучшая терапия 92
- Физиологическая роль молочной кислоты – залог  
стабильности микробиоты влагалища 100
- Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее  
выявление рака шейки матки 104





# Contents

## Clinical Studies

- N.Z. MAMMAEVA, I.B. MANUKHIN  
Evaluation of the Effectiveness of Treatment and Compliance  
in Pregnant Women with Bacterial Vaginosis 8

## Prospective Studies

- A.B. KHURASEVA, K.S. SVYATCHENKO  
Double Whammy: the Use of Combined Oral Contraceptive  
Pill with Drospirenone in the Correction of Dysmenorrhea  
and Acne in Adolescent Girls 14

## Review

- L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN,  
S.K. MURVATOVA, S.G. ISAEVA, K.K. MURVATOVA  
Surgical Treatment of the Uterine Septum 18
- Ye.V. SIBIRSKAYA, I.V. KARACHENTSOVA,  
V.O. ODINOKOVA, N.O. SHARIPOVA, M.V. SHESTERNEV  
Extragenital Endometriosis – an Interdisciplinary Approach  
To Patient Management 24
- L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN,  
A.A. ZAKARYAN, V.S. ANANYEVA  
Disruption of the Menstrual Cycle in Girls  
with Congenital Adrenal Hyperplasia 34
- L.D. SHOGIRADZE, A.S. MIRNAYA, Yu.S. POZANSKAYA  
Menstrual Cycle Disorders in Obese Adolescent Girls 40
- L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN,  
A.A. ZAKARYAN, Z.U. DZHARULLAEVA,  
M.A. LOSHKAREVA, A.A. GRDZELISHVILI  
The Impact of Diabetes Mellitus on the Women's  
Reproductive Health 46
- Ye.V. SIBIRSKAYA, I.V. KARACHENTSOVA,  
Ye.V. KANDYKOV, V.R. ZIBOROVA  
Metabolic Syndrome in Adolescents 52
- Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA, K.D. TALIBOVA  
Diagnosis and Management of Pregnancy in Young People 56

## Clinical Practice

- A.Yu. KURMANGALEEVA, Ye.V. SIBIRSKAYA,  
I.V. KARACHENTSOVA  
Abnormal Uterine Bleeding As a Manifestation  
of Post-COVID Syndrome in Adolescents 60
- S.V. APRESYAN, K.A. DEMYANOVA, N.L. KOZLOVSKAYA,  
G.V. USATENKO, T.V. BONDARENKO, M.V. ALEKSEEVA,  
A.G. CHEGODAEVA, Yu.V. KOROTCHAEVA, A.R. GABRIELYAN  
A Rare Manifestation of Early Preeclampsia 66

## Medical Forum

- Outpatient Gynecology: Challenging Intelligence  
in a Multitasking Environment 72
- Vita brevis, ars longa (Life Is Short, Art Is Eternal). Genital  
Infections Through the Prism of the Masterpieces of the Art Galleries  
of the World. Time is Changing, Approaches Are Changing 82
- The Correct Diagnosis Is the Best Therapy 92
- The Physiological Role of Lactic Acid Is the Key  
To the Stability of the Vaginal Microbiota 100
- Mission Possible: Focus on Prevention  
and Early Detection of Cervical Cancer 104



## Эффективный и надежный метод контрацепции при меньшей дозировке этинилэстрадиола<sup>1</sup>

99,1%

**Эффективный и надежный<sup>а</sup> метод** контрацепции для женщин вне зависимости от их образа жизни<sup>b,1,2</sup>



**Хорошая переносимость и низкая частота** возникновения эстроген-ассоциированных\* **побочных эффектов<sup>2,3</sup>**



**Способствует регуляции менструального цикла** и снижению обильности и болезненности менструаций<sup>4</sup>



**Удобный и простой<sup>с</sup> способ применения<sup>4,5</sup>**



<sup>а</sup> Эффективность и надежность определяли по частоте не наступления беременности; <sup>б</sup> При отсутствии противопоказаний. Для женщин репродуктивного возраста (18-40 лет); <sup>с</sup> Простой — легкость самостоятельного введения и удаления вагинального кольца женщинами. Удобный — применение 1 раз в месяц. \*нагрубание молочных желез и тошнота: в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с частотой «часто» (≥1/100 и <1/10). Список литературы: 1. Madden T., Blumenthal P. Contraceptive Vaginal Ring Clinical Obstetrics and Gynecology. 2007; Volume 50, Number 4, 878-885 2. Diaben Thom O.M. et al. Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. Obstetrics and Gynecology 2002; 100 585-593 3. Odsson K et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. 2005; 71(3):176-82. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Новаринг® S. Novak A. et al. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing with an international study of user acceptability Contraception. 2003; 67: 187-194

**КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА НОВАРИНГ® (этинилэстрадиол + этоногестрел)** ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ - Венозный тромбоз или тромбоз эмболия (ВТЭ), в том числе, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе. - Артериальный тромбоз или тромбоз эмболия (АТЭ), в том числе инфаркт миокарда и инсульт, или преродимельные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе. - Выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к ВТЭ или АТЭ, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела [антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт]. - Наличие множественных факторов высокого риска ВТЭ или АТЭ, или наличие одного такого серьезного фактора риска, как сахарный диабет с диабетической ангиопатией, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая дислипидемия, тяжелая дислипидемия. - Объемные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией или обширная травма. - Панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе. - Острые или хронические заболевания печени тяжелой степени (до нормализации показателей функции печени). - Наличие опухолей печени (злокачественных или доброкачественных) в настоящее время или в анамнезе. - Наличие гормонозависимых злокачественных заболеваний, в том числе в анамнезе (например, молочной железы или матки), или подозрение на них. - Мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе. - Кровотечения из влагалища неясной этиологии. - Гиперчувствительность к этоногестрелу, этинилэстрадиолу и/или к какому-либо из вспомогательных веществ в составе препарата. - Беременность, в том числе предполагаемая. - Период грудного вскармливания. - Возраст до 18 лет [в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности в Новаринг® у девочек-подростков в возрасте до 18 лет]. - Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитапсавир/паритапревир/ритонавир и дасабувир. В случае выявления или развития впервые какого-либо из этих заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения Новаринг®, вагинальное кольцо должно быть немедленно удалено. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ - факторы риска развития тромбоза и тромбоз эмболии; наследственная предрасположенность (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в возрасте менее 50 лет у братьев/сестер или у родителей), курение, ожирение, дислипидемия, адекватно контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, заболевания клапанов сердца, нарушения сердечного ритма; - тромбофлебит поверхностных вен; - сахарный диабет без сосудистых осложнений; - хронические заболевания печени при нормальных показателях функции печени; - желтуха и/или зуд, вызванные холестазом; - желчекаменная болезнь; - порфирия; - системная красная волчанка; - гемолитико-уремический синдром; - хорея Сиденгама (малая хорея); - потеря слуха вследствие отосклероза; - (наследственный) ангионевротический отек; - хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит); - серповидноклеточная анемия; - хлоазма; - послеродовой период; - состояния, которые могут затруднить применение вагинального кольца: выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Риск развития ВТЭ и АТЭ. Риск развития опухолей. Ангионевротический отек и анафилаксия. Гепатит С. Применение Новаринг® следует прекратить до начала терапии комбинацией препаратов омбитапсавир/паритапревир/ритонавир с дасабувиром или без него и может быть возобновлено приблизительно через 2 недели после завершения лечения комбинацией этих лекарственных препаратов. Другие состояния: гипертриглицеридемия (или наличие в семейном анамнезе), развитие стойкого клинически значимого повышения АД. Состояния, которые развиваются или ухудшаются во время беременности, болезнь Крона и язвенный колит, острые или хронические заболевания печени, рецидив холестатической желтухи и/или зуда, вызванного холестазом, хлоазма. Состояния женщины, при которых она не сможет правильно ввести кольцо или при которых кольцо может выпасть, непреднамеренное введение Новаринг® в уретру, в мочевой пузырь, вагинит. Требуется медицинское обследование / консультация. Новаринг® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передаваемых половым путем. Снижение эффективности, изменения характера менструаций, повреждение, выпадение кольца. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Наиболее часто встречающиеся/клинически значимые нежелательные явления: вагинальная инфекция, депрессия, снижение либидо, головная боль, мигрень, боль в животе, тошнота, акне, нагрубание и болезненность молочных желез, генитальный зуд у женщин, болезненные менструальноподобные кровотечения, боль в области малого таза, выделение из влагалища, дискомфорт при применении вагинального кольца, выпадение вагинального кольца. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Контрацепция. Препарат Новаринг® предназначен для женщин репродуктивного возраста (безопасность и эффективность препарата изучалась у женщин в возрасте от 18 до 40 лет). Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. ООО «ОРГАНОН» не рекомендует применять указанные препараты способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. ООО «ОРГАНОН» не рекомендует применять указанные препараты способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



# Оценка эффективности лечения и комплаентности у беременных с бактериальным вагинозом

Н.З. Маммаева, И.Б. Манухин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Наина Зайнутиновна Маммаева, letuchka92@mail.ru

Для цитирования: Маммаева Н.З., Манухин И.Б. Оценка эффективности лечения и комплаентности у беременных с бактериальным вагинозом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 8–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-8-12

**Цель исследования** – оценить эффективность и факторы комплаентности различных схем лечения у беременных второго триместра с бактериальным вагинозом.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 75 беременных, которые были поровну разделены на три группы. В первой группе назначали пробиотик (Лактожиналь) по одной капсуле два раза в день + клиндамицин по одному суппозиторию на ночь во влагалище на протяжении семи дней. Пациентки второй группы получили пробиотик (Лактожиналь, капсулы вагинальные) по одной капсуле два раза в день в течение семи дней. В третьей группе назначали лечение клиндамицином по одному суппозиторию на ночь, затем пробиотиком (Лактожиналь, капсулы вагинальные) два раза в день на протяжении семи дней.

**Результаты.** Эффективность лечения в первой группе (пробиотик Лактожиналь + клиндамицин) составила 80%, во второй (пробиотик Лактожиналь) – 88%, в третьей (клиндамицин, затем пробиотик Лактожиналь) – 84%. Беременные второй группы показали высокую комплаентность – 100%. В первой и третьей группах этот показатель составил 40 и 48% соответственно.

**Заключение.** Использование пробиотика в монорежиме ассоциируется с высокой эффективностью лечения и комплаентностью. Пробиотик благоприятно влияет на микрофлору влагалища.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, беременность, Лактожиналь, клиндамицин, пробиотик, лактобактерии

## Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) является одним из самых распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. В настоящее время проблема не утрачивает актуальности, несмотря на принятый на основании клинических рекомендаций стандарт лечения [1].

Одно из проявлений БВ – выделение белей из влагалища. БВ способствует увеличению патогенных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Atopobium vaginae*, вытеснению лактобактерий и увеличению pH влагалища [2]. В структуре гинекологических заболеваний на долю БВ приходится 10–35%. Частота встречаемости БВ у беременных





достигает примерно 40%, у пациенток с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), – 60% [3].

К основным причинам развития БВ относят подавление компенсаторных звеньев иммунной системы, что приводит к иммунодефициту. С этим механизмом связаны длительный период заболевания и частые рецидивы БВ впоследствии [4].

Развитие БВ у беременных – фактор привычного невынашивания, истмико-цервикальной недостаточности и преждевременных родов [5]. БВ характеризуется уменьшением количества лактобактерий, увеличением условно-патогенных микробов. В результате во влагалище формируется среда с пониженным содержанием молочной кислоты и повышенными уровнями рН и жирных кислот, таких как ацетат, бутират, пропионат и сукцинат, вырабатываемых микробами [6].

Диагноз БВ устанавливают на основании клинических жалоб на специфический неприятный рыбный запах, наличие белей. В гинекологическом мазке обнаруживаются ключевые клетки и повышенный уровень рН влагалища [7].

У пациенток с БВ после проведенной антибиотикотерапии не исключен рецидив в течение шести месяцев. Антибактериальные препараты, такие как метронидазол и клиндамицин, используются в первой линии терапии. Они назначаются интравагинально и перорально. Препараты указанной группы имеют одинаковую эффективность. На фоне их применения выздоровление отмечается у 70–80% пациенток с БВ в течение месяца. Низкий уровень выздоровления свидетельствует о непонимании патогенеза рецидива БВ. Как следствие – увеличение количества жалоб и повторное обращение к специалисту.

Устойчивость БВ-ассоциированной биопленки из-за неспособности лактобактерий колонизироваться во влагалище, повторное заражение, генетические и иммунные факторы хозяина играют значительную роль в развитии рецидива. Резистентность БВ-ассоциированных биопленок после лечения антибиотиками превалирует у пациенток, ведущих активную половую жизнь. Это способствует повторному возникновению БВ после лечения, что служит фактором развития рецидива.

Акушеры-гинекологи и исследователи сходятся во мнении о необходимости изучения методов лечения БВ, характеризующихся более высокой эффективностью и снижающих воздействие неблагоприятных факторов на здоровье женщин. Для восстановления микрофлоры влагалища необходимо использовать комбинированную терапию, способствующую разрушению биопленки БВ, антибиотик и пробиотик с преобладанием лактобацилл [8].

*Цель исследования* – оценить эффективность и факторы комплаентности терапии у беременных с БВ второго триместра.

## Материал и методы

Исследование проведено на базе женской консультации г. Лобни. В исследование были включены 75 беременных с БВ второго триместра.

Критерии включения: беременные в возрасте 18–42 лет второго триместра с установленным диагнозом БВ, одноплодная беременность, наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения: ИППП, выявленные во время беременности, непереносимость препаратов Лактожиналь, клиндамицин, терапия другими вагинальными препаратами, хронические заболевания в стадии декомпенсации, хронические заболевания, сопровождающиеся полиорганной недостаточностью, острые психические заболевания.

Критерии исключения: участие в другом исследовании, ошибочное включение, отказ от участия в исследовании.

Методом случайной выборки беременные были поровну разделены на три группы.

В первой группе назначали лечение пробиотиком (Лактожиналь) по одной капсуле два раза день + клиндамицин по одному суппозиторию на ночь во влагалище на протяжении семи дней (укороченная схема). Во второй группе применяли пробиотик (Лактожиналь, вагинальные капсулы) по одной капсуле два раза в день в течение семи дней (укороченная схема), в третьей – клиндамицин по одному суппозиторию на ночь, затем пробиотик (Лактожиналь, капсулы вагинальные) два раза в день 14 дней.

Диагноз БВ у беременных был установлен на основании жалоб, клинической картины и критериев Амсея (выделения из половых путей с неприятным рыбным запахом, рН > 4,5, положительный аминный тест, наличие ключевых клеток). Всем беременным проводилось исследование на микробиоценоз влагалища с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), теста «АмплиСенс® Флороценоз».

На 20-й день лечения проводили гинекологический осмотр беременных, оценивали жалобы (критерии Амсея, тест «АмплиСенс® Флороценоз»).

Об эффективности лечения судили по отсутствию клинических жалоб на выделения с неприятным рыбным запахом, а также по критериям Амсея (отсутствие в гинекологическом мазке ключевых клеток, рН в пределах нормы (3,8–4,5)) и результатам ПЦР-диагностики (отсутствие или снижение содержания *G. vaginalis*, *A. vaginalis*).

Комплаентность анализировали с помощью теста Мориски – Грина, включающего четыре вопроса:

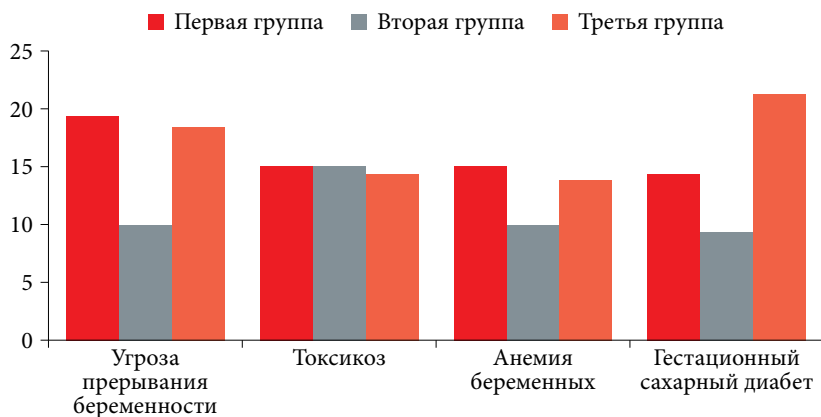
- 1) забывал ли пациент принять препарат;
- 2) относился ли невнимательно к часам приема;
- 3) пропускал ли прием препарата, если чувствовал себя хорошо;
- 4) пропускал ли прием препарата, если чувствовал себя плохо?

Исходя из суммы баллов, оценивали приверженность лечению: 4 балла – привержены лечению, 3 балла – недостаточно привержены, 1–2 балла – не привержены лечению.

Статистическую обработку результатов выполняли в программе IBM SPSS STATISTICS 23. Количественные показатели проверяли на нормальность распределения с использованием теста Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели сравнивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Полученные данные представлены в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения ( $\pm$  SD). Факторы комплаентности оценивали с помощью корреляционного анализа (критерий Пирсона). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Характеристика беременных

Показатель	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Возраст, полных лет	28 $\pm$ 7,1	28 $\pm$ 1,8	31 $\pm$ 6,3
Масса тела, кг	67,6 $\pm$ 3,5	62 $\pm$ 4,7	62,8 $\pm$ 6,4
Рост, см	162,5 $\pm$ 5,5	163,3 $\pm$ 3,9	170,4 $\pm$ 3,4
Менархе, полных лет	12,9 $\pm$ 1,4	12,5 $\pm$ 1,2	13,5 $\pm$ 3,0
Продолжительность менструального цикла, дни	27,2 $\pm$ 4,5	28,7 $\pm$ 3,8	24,8 $\pm$ 1,9
Возраст, начала половой жизни, лет	17,6 $\pm$ 3,4	18 $\pm$ 4,0	19 $\pm$ 4,7



Возраст начала половой жизни, полных лет при наличии осложнений

Таблица 2. Показатели микрофлоры влагалища, ГЭ/мл

Группа	<i>Lactobacillus</i> spp.				<i>G. vaginalis</i>				<i>A. vaginae</i>				P
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения		до лечения		после лечения		
	M $\pm$ SD	95% ДИ	M $\pm$ SD	95% ДИ	M $\pm$ SD	95% ДИ	M $\pm$ SD	95% ДИ	M $\pm$ SD	95% ДИ	M $\pm$ SD	95% ДИ	
Первая	10 <sup>3</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup>	10 <sup>6</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>6</sup> –10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup>	10 <sup>3</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>2</sup> –10 <sup>3</sup>	10 <sup>5</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup>	10 <sup>2</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>2</sup> –10 <sup>3</sup>	< 0,0001*
Вторая	10 <sup>3</sup> $\pm$ 1,2	10 <sup>2</sup> –10 <sup>3</sup>	10 <sup>7</sup> $\pm$ 1,2	10 <sup>6</sup> –10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup>	10 <sup>3</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>2</sup> –10 <sup>3</sup>	10 <sup>5</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup>	10 <sup>2</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>2</sup> –10 <sup>3</sup>	
Третья	10 <sup>2</sup> $\pm$ 1,2	10 <sup>2</sup> –10 <sup>3</sup>	10 <sup>6</sup> $\pm$ 1,4	10 <sup>6</sup> –10 <sup>7</sup>	10 <sup>5</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup>	10 <sup>3</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>4</sup> –10 <sup>5</sup>	10 <sup>3</sup> $\pm$ 1,0	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup>	

\* Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ). Статистически значимые различия в зависимости от лечения ( $p < 0,0001$ ).

Примечание. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

## Результаты

Средний возраст участниц исследования составил 28  $\pm$  6 полных лет. У всех пациенток беременность наступила естественным путем. Первородящих насчитывалось 37 (49%), повторнородящих – 38 (51%). Все беременные принимали поливитамины (докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты) в течение беременности. Характеристика исследуемых беременных представлена в табл. 1.

Возраст начала половой жизни при наличии угрозы прерывания беременности, токсикозе, преэклампсии, гестационном сахарном диабете (ГСД), анемии беременных представлен на рисунке.

Средний возраст начала половой жизни у беременных – 17,6  $\pm$  4,1 года. В первой группе у пациенток с угрозой прерывания беременности этот показатель составил 22  $\pm$  2,0 года, токсикозом – 17,3  $\pm$  3,5 года, анемией беременных – 18  $\pm$  4,5 года, ГСД – 17  $\pm$  3,6 года, во второй – 13  $\pm$  1,1, 18  $\pm$  4,0, 14  $\pm$  2,2, 13  $\pm$  1,1 года соответственно, в третьей – 18  $\pm$  4,8, 15  $\pm$  3,0, 14  $\pm$  2,0, 24  $\pm$  4,3 года соответственно.

У всех беременных до лечения имели место положительные критерии Амсея (100%), pH > 4,5, положительный аминный тест. У всех пациенток первой группы в гинекологическом мазке до лечения количество лейкоцитов до 10 в поле зрения, ключевые клетки. У 10 (40%) пациенток второй группы количество лейкоцитов до 15 в поле зрения, у 25 (100%) – ключевые клетки. У 16 (60%) пациенток третьей группы количество лейкоцитов до 25 в поле зрения, у 25 (100%) – ключевые клетки.

До лечения у всех беременных оценивали микрофлору методом ПЦР. Согласно данным ПЦР-исследования «АмплиСенс® Флороценоз», до лечения у всех пациенток количество *Lactobacillus* spp. < 10<sup>5</sup> ГЭ/мл, *G. vaginalis*, *A. vaginae* > 10<sup>5</sup> ГЭ/мл. После терапии Лактожиналем и клиндамицином у пациенток первой группы критерии Амсея были отрицательные. В гинекологическом мазке у пациенток первой группы количество лейкоцитов до 10 в поле зрения, второй группы – 5–6 в поле зрения, третьей группы – до 15 в поле зрения. Ключевые клетки отсутствовали у всех участниц исследования.

Показатели микробиоценоза влагалища после проведенной терапии («АмплиСенс® Флороценоз») приведены в табл. 2.



В первой группе после лечения содержание *G. vaginalis* ( $10^3$  ГЭ/мл) снизилось у 20 (80%) беременных, *Lactobacillus* spp. ( $10^6$  ГЭ/мл) – у 21 (84%), *A. vaginae* ( $10^2$  ГЭ/мл) – у 20 (80%) пациенток. Во второй группе уровень *G. vaginalis*  $10^3$  ГЭ/мл отмечался у 22 (88%) беременных, *Lactobacillus* spp.  $10^6$  ГЭ/мл – у 20 (80%), *A. vaginae*  $10^2$  ГЭ/мл – у 19 (76%) пациенток. В третьей группе уровень *G. vaginalis*  $10^3$  ГЭ/мл зафиксирован у 21 (84%) беременной, *Lactobacillus* spp.  $10^6$  ГЭ/мл – у 20 (80%), *A. vaginae*  $10^3$  ГЭ/мл – у 18 (72%) пациенток.

У всех беременных на сроке 30 недель оценивали эффективность лечения по критериям Амсея (табл. 3). В гинекологическом мазке на флору лейкоциты до 15 в поле зрения, ключевых клеток не обнаружено. Значения pH в пределах нормы (3,5–4,2). Аминный тест отрицательный.

У 50 (67%) пациенток беременность завершилась своевременными родами, 25 (33%) выполнена операция кесарева сечения. Преждевременные роды отсутствовали. Послеродовый период протекал без осложнений.

Тест Мориски – Грина выполняли всем пациенткам. В первой группе приверженность лечению продемонстрировали 10 (40%) беременных. Во второй группе недостаточная комплаентность отмечалась у 25 (100%) пациенток, в третьей – у 12 (48%). При расчете факторов комплаентности использовали показатели роста и массы тела беременных.

Корреляционная связь между ростом и массой тела, оцененная с помощью коэффициента корреляции Пирсона, статистически незначима, прямая, слабая по шкале Чеддока ( $r = 0,128$ ).

### Обсуждение

Показано, что в отличие от перорального приема применение пробиотика вагинально способствует восстановлению микрофлоры влагалища, оказывает направленное действие, колонизируя лактобактерии во влагалище, нормализуя микрофлору [9].

В исследовании G.J. Daskalakis и A.K. Karambelas участвовали 104 беременные: 47 беременных на сроке 24–34 недели первой группы получали вагинально пробиотик одновременно с антибиотиком в течение десяти дней (пациентки с угрозой преждевременных родов были госпитализированы в роддом); 57 беременных второй группы – только антибиотик на протяжении десяти дней. Средний срок гестации в первой группе составил 35,4 недели, во второй – 32,5 недели. Средняя масса новорожденных в первой группе составила 2439 г, во второй – 2004 г. Сочетанное применение пробиотика и антибиотика вагинально у беременных с угрозой преждевременных родов увеличивает средний срок беременности и улучшает перинатальный исход [10].

V. Denise и соавт. изучали влияние вагинальных пробиотиков на исход преждевременных родов

Антибиотики, используемые в терапии бактериального вагиноза у беременных, вызывают частые рецидивы. Терапия пробиотиком Лактожиналь снижает влияние антибиотика на микрофлору влагалища у беременных, впоследствии нормализуя pH и сокращая длительность лечения. Пробиотик Лактожиналь является безопасным препаратом, может использоваться в качестве монотерапии при бактериальном вагинозе у беременных. Использование пробиотика ассоциируется с высокой приверженностью терапии беременных с БВ второго триместра

Таблица 3. Эффективность лечения на сроке 30 недель

Критерии	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Неприятный рыбный запах	Нет	Нет	Нет
Выделения из влагалища	Нет	Нет	Нет
pH	3,5–4,0	3,7–4,2	3,9–4,0
Аминный тест	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный

у беременных между 24-й и 36-й неделями гестации. В исследовании приняли участие 27 беременных: 16 получали вагинально пробиотики, содержащие *L. rhamnosus* и *L. gasseri*, 11 пациенток не получали лечения. Установлено, что применение пробиотика способствует увеличению срока гестации у беременных с преждевременным разрывом плодной оболочки, а значит, созреванию легких у плода и улучшает исход новорожденного [11].

Проведенное нами исследование показало одинаковую эффективность лечения в трех группах. Использование пробиотика Лактожиналь в монорежиме беременными с БВ второго триместра способствует увеличению количества лактобактерий, снижению антибактериальной нагрузки на организм. При этом курс лечения сокращается до семи дней.

Одновременное применение пробиотика Лактожиналь и антибиотика клиндамицин клинически эффективно, способствует нормализации микрофлоры влагалища и сокращению продолжительности лечения до семи дней.

### Выводы

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

Пробиотик Лактожиналь является безопасным препаратом, может использоваться в качестве монотерапии при БВ у беременных. Применение пробиотика у беременных положительно влияет на микрофлору влагалища.



Использование пробиотика ассоциируется с высокой приверженностью терапии беременных с БВ второго триместра.

## Заключение

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что БВ у беременных представляет невоспалительный синдром, характеризующийся высокой частотой осложнений во время беременности, таких как угроза прерывания беременности и преждевре-

менные роды. В настоящее время антибиотики, используемые в терапии БВ у беременных, вызывают частые рецидивы. Таким образом, терапия пробиотиком Лактожиналь снижает влияние антибиотика на микрофлору влагалища у беременных, впоследствии нормализуя pH и сокращая длительность лечения. Данная терапия характеризуется высокой комплаентностью. 📌

*Авторы заявляют об отсутствии финансирования и конфликта интересов.*

## Литература

1. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения. РМЖ. 2020; 28 (11): 75–78.
2. Аркова Э.А. Эффективность вагинальной формы сочетания метронидазола и миконазола нитрата для терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 3 (3): 205–210.
3. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. Гинекология. 2021; 23 (1): 37–42.
4. Рахматуллаева М.М. Прогностическое и диагностическое значения уровня провоспалительных цитокинов в развитии бактериального вагиноза. Научно-практический журнал. 2017; 20 (4): 74–78.
5. Спиридонова Н.В., Каганова М.А., Девятова О.О. Бактериальный вагиноз и вульвовагинит у беременных при истмико-цервикальной недостаточности. Дифференцированный подход к медикаментозной терапии. Доктор.ру. 2022; 21 (5): 81–86.
6. Vodstrcil L.A., Muzny C.A., Plummer E.L. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. BMC Med. 2021; 19 (194): 2–12.
7. Joyisa N., Moodley D., Nkosi T., et al. Asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy and missed opportunities for treatment: a cross-sectional observational study. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2019; 2019: 7808179.
8. Amabebe E., Anumba D.O.C. The vaginal microenvironment: the physiologic role of Lactobacilli. Front. Med. (Lausanne). 2018; 5: 181.
9. López-Moreno A., Aguilera M. Vaginal probiotics for reproductive health and related dysbiosis: systematic review and meta-analysis. J. Clin. Med. 2021; 10 (7): 1461.
10. Daskalakis G.J., Karambelas A.K. Vaginal probiotic administration in the management of preterm premature rupture of membranes. Fetal. Diagn. Ther. 2017; 42 (2): 92–98.
11. Moraes D.V., Queiroz D.B., Eleutério J. Junior. Vaginal probiotics on the outcomes of premature rupture of membranes: a pilot randomised clinical trial. J. Obstet. Gynaecol. 2022; 42 (8): 3527–3530.

## Evaluation of the Effectiveness of Treatment and Compliance in Pregnant Women with Bacterial Vaginosis

N.Z. Mammaeva, I.B. Manukhin, PhD, Prof.

Russian University of Medicine

Contact person: Naina Z. Mammaeva, letuchka92@mail.ru

**The aim of the study** was to evaluate the effectiveness and compliance factors of various treatment regimens in pregnant women with bacterial vaginosis in the second trimester.

**Material and methods.** The study involved 75 pregnant women who were equally divided into three groups. In the first group, a probiotic (Lactogynal) was prescribed one capsule twice a day + clindamycin, one suppository per night in the vagina for seven days. The patients of the second group received a probiotic (Lactogynal, vaginal capsules), one capsule twice a day for seven days. In the third group, clindamycin was prescribed one suppository at night, then a probiotic (Lactogynal, vaginal capsules) twice a day for seven days.

**Results.** The effectiveness of treatment in the first group (probiotic Lactogynal + clindamycin) was 80%, in the second (probiotic Lactogynal) – 88%, in the third (clindamycin, then probiotic Lactogynal) – 84%. Pregnant women of the second group showed high compliance – 100%. In the first and third groups, this figure was 40 and 48%, respectively.

**Conclusion.** The use of a probiotic in a single mode is associated with high efficiency and compliance of treatment. The probiotic has a beneficial effect on the vaginal microflora.

**Keywords:** bacterial vaginosis, pregnancy, Lactogynal, clindamycin, probiotic, lactobacilli

## Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ);
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ);
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ);
- Российское общество эндометриоза (РОЭ).



# ОЧНО

## 4–7 июня 2024

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России  
Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

## XXXVII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС С КУРСОМ ЭНДОСКОПИИ НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

### Руководители конгресса:



**Адамян Л.В.**  
Академик РАН, профессор  
Главный внештатный специалист  
Минздрава России по гинекологии  
Заместитель директора по научной  
работе ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России



**Сухих Г.Т.**  
Академик РАН, профессор  
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России  
Зав. кафедрой акушерства, гинекологии,  
перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

Реклама

Традиционно интенсивная программа с участием международных экспертов предоставит уникальную возможность ознакомиться с инновациями в области малоинвазивной и радикальной гинекологической хирургии, фетоскопии, альтернативных технологий лечения доброкачественных и злокачественных гинекологических заболеваний и нарушений репродуктивной функции.

### В рамках научной программы пройдут:

- пленарные заседания по различным аспектам гинекологии;
- международный курс по эндоскопической хирургии;
- мастер-классы под руководством ведущих медицинских экспертов;
- прямые трансляции из операционных центра и зарубежных клиник;
- пленарное заседание по использованию робототехники, искусственного интеллекта и хирургического моделирования с использованием новых технологий визуализации.

### Регистрация участников

Николай Скибин  
+7 (495) 721-88-66 (111)  
+7 (929) 646-51-66  
reg@medievent.ru

### Менеджер проекта

Участие в выставке  
Анастасия Князева  
+7 (495) 721-88-66 (112)  
+7 (926) 611-23-94  
knyazeva@medievent.ru

### Бронирование гостиниц, заказ авиа и ж/д билетов, экскурсии

Елена Лазарева  
+7 (495) 721-88-66 (119)  
+7 (926) 095-29-02  
hotel@medievent.ru

### Аккредитация СМИ

Менеджер по рекламе и PR  
+7 (495) 721-88-66 (125)  
+7 (926) 611-23-59  
pr@medievent.ru



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент» | +7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru  
Подробнее на сайте [reproductive-congress.ru/nt](http://reproductive-congress.ru/nt) и [medievent.ru](http://medievent.ru)

<sup>1</sup> Курский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> ООО «Медицинский  
центр Живица»,  
Курск

# Двойной удар: использование комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном в коррекции дисменореи и акне у девушек-подростков

А.Б. Хурасева, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, К.С. Святченко<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ксения Сергеевна Святченко, ksenia.ksmu@gmail.com

Для цитирования: Хурасева А.Б., Святченко К.С. Двойной удар: использование комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном в коррекции дисменореи и акне у девушек-подростков. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 14–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-14-16

**Цель** – оценить эффективность комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном в терапии первичной дисменореи и акне у девушек-подростков.

**Материал и методы.** В проспективное исследование были включены 45 пациенток в возрасте от 15 до 18 лет с акне средней степени тяжести и первичной дисменореей. Для коррекции данных состояний назначали комбинированный оральный контрацептив с дроспиреноном в режиме дозирования 24 + 4 (Димиа). Состояние пациенток оценивали на старте терапии, через три и шесть месяцев.

**Результаты.** Все пациентки прошли полный курс терапии, значимых побочных явлений, потребовавших отмены препарата, не зафиксировано. У 75,6% пациенток уже через три месяца отмечалась положительная динамика акне, через шесть месяцев у 84,4% пациенток диагностировано клиническое выздоровление, а у 15,6% – стойкое улучшение. Показатель субъективной оценки боли по визуальной аналоговой шкале снизился по сравнению с исходным уже через три месяца приема комбинированных оральных контрацептивов. Высокая эффективность, а также удовлетворенность результатом подтверждают и тем, что 77,8% девушек продолжили прием препарата.

**Выводы.** Полученные данные показывают, что комбинированные оральные контрацептивы с дроспиреноном в режиме дозирования 24 + 4 (Димиа) не только являются эффективным средством контрацепции, но и могут успешно применяться для коррекции клинических проявлений гиперандрогении (акне) и улучшения качества жизни девушек с дисменореей.

**Ключевые слова:** акне, дисменорея, комбинированные оральные контрацептивы, дроспиренон, контрацепция

## Введение

Основные жалобы пациенток пубертатного периода на приеме у врача-гинеколога – нерегулярные болезненные менструации, а также акне. Подростковый период зачастую сопровождается повышенным уровнем стресса, психоэмоциональной неустойчивостью.

Подобные проблемы не только влияют на репродуктивный потенциал, но и существенно снижают качество жизни девушек. Высокая распространенность акне у подростков (до 80–85%) и первичной дисменореи (до 90%) обуславливает актуальность и необходимость поиска эффективных методов терапии [1–3].





Акне, возникающие в подростковом возрасте (юношеские угри), чаще локализуются на коже лица и верхней части тела и, как правило, обусловлены физиологическим (транзиторная гиперандрогения) или патологическим нарушением соотношения эстрогенов и андрогенов, повышением активности мужских половых гормонов. С учетом этого в практической работе перед врачом акушером-гинекологом возникает вопрос дифференциальной диагностики транзиторных физиологических возрастных изменений и истинных патологических состояний, например формирующегося синдрома поликистозных яичников [1, 2, 4].

Дисменорея не менее значимое патологическое состояние, которое проявляется болью внизу живота в дни менструации и сопровождается комплексом психоэмоциональных и обменно-эндокринных симптомов. В подростковом возрасте гинекологи в большинстве случаев имеют дело с первичной дисменореей.

Одной из теорий возникновения первичной дисменореи считается изменение гормонального статуса, а именно повышение концентрации эстрадиола на фоне сниженной секреции прогестерона. Эстрогены усиливают сократительную деятельность маточной мускулатуры, а при недостатке в организме прогестерона усиливается действие простагландинов, которые повышают сократительную деятельность гладкой мускулатуры матки и других органов малого таза. Избыток простагландинов в кровотоке приводит к воздействию на чувствительные к ним органы и ткани, что обуславливает возникновение тошноты, рвоты, метеоризма, головной боли, головокружения и прочих состояний, характерных для дисменореи [3, 5].

Нередко акне и дисменорея присутствуют одновременно и требуют эффективного лечения. Одним из эффективных и безопасных методов терапии является назначение комбинированного орального контрацептива (КОК) [6].

*Цель* – оценить эффективность КОК с дроспиреноном в терапии первичной дисменореи и акне у девушек-подростков.

### Материал и методы

На базе медицинского центра «Живица» (Курск) проведено проспективное исследование эффективности КОК с дроспиреноном в терапии первичной дисменореи и акне у девушек-подростков.

В исследование были включены 45 пациенток в возрасте от 15 до 18 лет с акне средней степени тяжести и первичной дисменореей. Для коррекции данных состояний назначали КОК с дроспиреноном в режиме дозирования 24 + 4 (Димиа). Состояние пациенток оценивали перед началом исследования, через три и шесть месяцев.

Обязательным условием было отсутствие какой-либо терапии на момент включения в исследование. После получения в доступной форме полной информации о научном исследовании все пациентки подписали информированное добровольное согласие.

Всем участницам исследования проведены сбор анамнеза и физикальный осмотр. Для определения степени тяжести акне использовали следующую классификацию: легкая степень при выявлении до 10 папуло-пустулезных элементов на коже лица, средняя степень – от 10 до 20 папуло-пустулезных элементов и/или до 5 узловатых элементов, тяжелая степень – свыше 20 папуло-пустулезных элементов и/или свыше 5 узловатых.

Для оценки дисменореи использовали показатель субъективной оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Для оценки гормонального фона проводили забор венозной крови на 2–5-й день менструального цикла. Определяли концентрацию лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, тестостерона свободного, тиреотропного гормона, пролактина, дегидроэпиандростерон-сульфата, андростендиона, 17-гидроксипрогестерона. Всем участницам в начале исследования проводилась эхографическая оценка органов малого таза на аппарате PhilipsHD 11 XE с использованием трансвагинального датчика C8-4v (4–8 МГц) с целью исключения органической патологии.

Обработку информации и вычисления осуществляли с использованием программ MS Excel 2010 и STATISTICA 10.

### Результаты и обсуждение

Гиперандрогения, подтвержденная лабораторно, выявлена у большинства девушек – 29 (64,4%), чаще встречалось изолированное повышение андростендиона – 19 (42,2%). У 10 (22,2%) подростков отмечалось сочетанное повышение уровня андростендиона и свободного тестостерона.

В результате терапии у 34 (75,6%) пациенток уже через три месяца наблюдалась положительная динамика акне. Через шесть месяцев положительная динамика акне имела место у всех 45 пациенток: у 38 (84,4%) девушек диагностировано клиническое выздоровление, у 7 (15,6%) – стойкое улучшение (табл. 1).

Показатели субъективной оценки боли по ВАШ достоверно снизились уже через три месяца терапии, а через шесть месяцев пациентки отмечали выраженный эффект (табл. 2).

*Таблица 1. Динамика клинической картины при использовании КОК Димиа в терапии акне, абс. (%)*

Клиническая картина	На старте терапии	Через три месяца	Через шесть месяцев
Акне средней степени тяжести	45 (100)	11 (24,4)	0
Акне легкой степени тяжести	0	34 (75,6)	7 (15,6)
Клиническое выздоровление	0	0	38 (84,4)

Таблица 2. Оценка интенсивности боли при менструации на фоне приема КОК Димиа

Оценка интенсивности боли по ВАШ, балл	На старте терапии, абс. (%)	Через три месяца, абс. (%)	Через шесть месяцев, абс. (%)
0	0	0	13 (28,9)
1–3	4 (8,9)	22 (48,9)	28 (62,2)
4–6	20 (44,4)	15 (33,3)	4 (8,9)
7–9	21 (46,7)	8 (17,8)	0
10	0	0	0

Во время терапии было зарегистрировано незначительное количество нежелательных явлений: у 5 (11,1%) девушек скудные кровянистые выделения в течение месяца приема, у 1 (2,22%) – тошнота

в первую неделю приема, у 3 (6,7%) – дискомфорт в молочных железах в первый месяц приема КОК. Значимых нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата, не зафиксировано.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что КОК с дроспиреноном в режиме дозирования 24 + 4 (Димиа) не только является эффективным средством контрацепции, но и может успешно применяться для коррекции клинических проявлений гиперандрогении (акне) и улучшения качества жизни девушек с дисменореей. Высокая эффективность, а также удовлетворенность результатом подтверждают и тем, что 35 (77,8%) девушек продолжили прием КОК по завершении шестимесячного периода исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

- Кузнецова И.В. Основные принципы диагностики и лечения заболеваний в составе синдрома гиперандрогении. Медицинский алфавит. 2021; 26: 8–13.
- Хурасева А.Б. Акне: не только косметическая проблема. Медицинский алфавит. 2018; 2 (13): 31–34.
- Геворгян А.П., Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Арсланян К.Н. Первичная дисменорея девочек-подростков как предиктор развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Проблемы репродукции. 2017; 23 (3): 77–85.
- Аравийская Е.Р., Самцов А.В., Соколовский Е.В. и др. К вопросу об оценке по степени тяжести и классификации акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2022; 98 (6): 48–54.
- Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. Obstet. Gynecol. 2020; 136 (5): 1047–1058.
- Хачатурян А.Р., Мишарина Е.В., Ярмолинская М.И. Эффективность и безопасность применения дроспиренонсодержащего микродозированного комбинированного орального контрацептива при стартовой контрацепции. Гинекология. 2018; 20 (2): 9–13.

### Double Whammy: the Use of Combined Oral Contraceptive Pill with Drospirenone in the Correction of Dysmenorrhea and Acne in Adolescent Girls

A.B. Khuraseva, PhD, Prof.<sup>1</sup>, K.S. Svyatchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University

<sup>2</sup> Zhivitsa Medical Center LLC, Kursk

Contact person: Ksenia S. Svyatchenko, ksenia.ksmu@gmail.com

**Purpose** – to evaluate the effectiveness of combined oral contraceptives with drospirenone in the treatment of primary dysmenorrhea and acne in adolescent girls.

**Material and methods.** A prospective study included 45 patients aged 15 to 18 years with moderate acne and primary dysmenorrhea. To correct these methods, a combined oral contraceptive with drospirenone was prescribed in a dosing regimen of 24 + 4 (Dimia). The condition of the patients was assessed at the start of therapy, after three and six months.

**Results.** All patients received a full course of therapy, there were no significant side effects requiring discontinuation of the drug. In 75.6% of patients, after 3 months, there was a positive dynamics in acne therapy, after 6 months, 84.4% of the girls were diagnosed with clinical recovery, and 15.6% were diagnosed with a stable improvement. The index of subjective pain assessment (according to the visual analogue scale) decreased compared to the baseline after three months of taking combined oral contraceptives. High efficiency, as well as satisfaction with the result obtained, is also confirmed by the fact that 77.8% of the girls continued to take the drug.

**Conclusion.** As a result of the study, we found that the use of combined oral contraceptives with drospirenone in the 24 + 4 dosing regimen (Dimia) is not only an effective contraceptive, but can also be successfully used to correct the clinical manifestations of hyperandrogenism (acne) and improve the quality of life of girls with dysmenorrhea.

**Keywords:** acne, dysmenorrhea, combined oral contraceptives, drospirenone, contraception

24 + 4  
**ДИМИА**<sup>®</sup>

20 мкг этинилэстрадиола  
3 мг дроспиренона

*Сгладить  
гормональные  
колебания*



## ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

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



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

Инструкция по применению препарата Димиа<sup>®</sup>

Реклама



<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

<sup>2</sup> Российский университет медицины

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Современное состояние вопроса о хирургическом лечении внутриматочной перегородки

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН<sup>1,2</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>2,3,4</sup>, Л.Г. Пивазян<sup>1</sup>, С.К. Мурватова<sup>5</sup>, С.Г. Исаева<sup>5</sup>, К.К. Мурватова<sup>5</sup>

Адрес для переписки: Камила Камолжонова Мурватова, murvatovakamila@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Современное состояние вопроса о хирургическом лечении внутриматочной перегородки. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-18-22

*Внутриматочная перегородка является наиболее распространенной патологией – 35% всех диагностированных пороков развития. Женщины с перегородкой подвергаются повышенному риску бесплодия. Общепризнанным вмешательством считается восстановление анатомии матки с помощью гистероскопической резекции перегородки. Проанализирован ряд клинических исследований, в которых оценивали различные подходы к хирургическому лечению перегородки матки.*

**Ключевые слова:** внутриматочная перегородка, метропластика, резектоскопия

## Введение

Врожденные пороки развития матки уже давно считаются одной из главных причин бесплодия. Согласно статистическим данным, последнее время отмечается стремительный рост частоты развития патологий матки. Одной из них является внутриматочная перегородка [1]. Врожденные аномалии матки поражают от 1 до 4% общей фертильной популяции, хотя, по сообщениям, распространенность значительно выше (8,5–12%) у пациентов с бесплодием и повторным невынашиванием беременности [2]. Связь между невынашиванием беременности, бесплодием и маточной перегородкой может указывать на гистологическую природу последней [3].

Внутриматочная перегородка является наиболее распространенной патологией – 35% всех диагностированных пороков развития [4].

Согласно новой классификации врожденных аномалий женских половых органов Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), внутриматочная перегородка определяется как матка с разделением полости без каких-либо ограничений по длине перегородки. Эксперты ESHRE и Европейского общества гинекологической эндоскопии (ESHRE/ESGE) подразделяют аномалии

женской половой системы на три основные категории: аномалии матки (U), шейки матки (C) и влагалища (V) [3].

Полная перегородка в отличие от неполной начинается у дна матки и продолжается вплоть до внутреннего зева, разделяя полость эндометрия на две части. Неполная перегородка также начинается у дна матки, но до внутреннего зева не доходит. Наличие подобной аномалии может быть причиной ранних и поздних самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, бесплодия, патологического предлежания или плацентарной недостаточности [3].

В основе патогенеза данной аномалии лежит недостаточная резорбция ткани, соединяющей два мюллеровых протока, до 20-й эмбриональной недели. В норме в процессе эмбрионального развития мюллеровы протоки, представляющие собой парный канал и образующиеся на втором месяце, формируют матку, фаллопиевы трубы и часть влагалища. Парамезонефральные протоки сливаются и образуют две маточно-влагалищные полости, разделенные перегородкой. К 19–20-й неделе эмбрионального развития завершается формирование полостей, перегородка подвергается резорбции, в результате чего матка становится однополостной [5].



Диагноз маточной перегородки обычно ставится случайно. Чаще пациентки жалуются на невынашивание беременности, бесплодие, реже на дисменорею [4]. Показано, что внутриматочная перегородка может нарушать имплантацию и развитие эмбриона [6]. Предполагается, что основными факторами являются более низкая экспрессия генов гомеобоксного белка Нох-А10, а также рецептора фактора роста эндотелия сосудов, меньшее количество железистых и реснитчатых клеток в эндометрии, выстилающем внутриматочную перегородку, и нескоординированная сократительная способность матки [7].

В ряде исследований установлено, что внутриматочная перегородка может быть связана с эндометриозом [8]. Исследователи также указывают на связь с синдромом поликистозных яичников [9]. Аномалии женских половых органов связаны и с аномалиями мочеиспускания, часто урогенитальные аномалии проявляются агенезией Мюллера. В исследовании с участием 55 пациенток с полной и влагалищной перегородкой у 11 (20%) имели место нарушения мочеполовой системы, при этом у пяти пациенток – ипсилатеральная агенезия почек, у шести – двойной мочеточник [10].

Для оценки состояния перегородки матки применяют гистеросальпингографию, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и диагностическую гистероскопию [11]. При наличии маточной перегородки МРТ-изображения идеально подходят для демонстрации. 3D-УЗИ эквивалентно МРТ, но оба метода диагностики требуют участия опытного специалиста [12]. 3D-визуализация имеет несколько очевидных преимуществ, связанных с улучшенной демонстрацией изображений в различных плоскостях, что обеспечивает более объективное и воспроизводимое измерение объема и сосудистой зоны исследуемой области. Y. Liu и соавт. в ходе 3D-УЗИ смогли установить редкий диагноз матки Роберта и провести гистероскопическое лечение в сочетании с ультразвуком [13]. 3D-УЗИ демонстрирует высокую точность в диагностировании редких заболеваний, а также применяется для интраоперационного мониторинга [14].

Сегодня тема лечения внутриматочной перегородки крайне актуальна. Метропластика, считающаяся наиболее эффективным методом лечения патологий матки, представляет собой операцию по удалению внутриматочных перегородок и сращений. Существуют различные способы проведения данной операции. Их эффективность остается предметом дискуссий.

В ряде исследований продемонстрировано, что встроенный шейвер Bigatti (IBS) улучшает результаты обычной резектоскопии, снижая частоту осложнений, таких как перфорация матки с повреждением кишечника [15]. IBS вполне может превосходить обычный резектоскоп при оперативных вмешательствах. Например, он способен воздействовать на все виды подслизистых миом за один этап. Его можно считать надежной альтернативой обычному резек-

тоскопу [16]. Однако в рутинной практике специалисты останавливают выбор на таких методах, как монополярная резектоскопия, биполярная резектоскопия, рассечение перегородки с помощью лазера и ножниц [17].

## Материал и методы

Поиск необходимых работ осуществлялся в базах PubMed, Goggle Scholar, eLibrary по ключевым словам monopolar, scissors, bipolar, septate uterus, metroplasty, laser. Проанализированы международные клинические исследования, а также международные руководства и клинические рекомендации.

## Результаты и обсуждение

Монополярная и биполярная резектоскопия

Резектоскопия – современная технология внутриматочной хирургии, применяемая при различных патологиях, в том числе при внутриматочной перегородке. Резектоскопия бывает монополярной и биполярной [18].

Исследователи изучают, какой способ резектоскопии эффективнее и надежнее. К.К. Roy и соавт. в одной из своих работ сравнивали операционные и репродуктивные результаты резекции перегородки с использованием монополярного и биполярного резектоскопа. В проспективном рандомизированном исследовании участвовало 70 женщин, разделенных на две группы. Им выполняли резекцию моно- или биполярным резектоскопом. Исследователи сравнивали интраоперационные параметры и уровни натрия в сыворотке крови до и после операции в группах. Согласно полученным результатам, весомой разницы между параметрами не выявлено, но у пациенток, которым проводили резекцию монополярным резектоскопом, обнаружена гипонатриемия. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что использование биполярного резектоскопа является более безопасным методом хирургического лечения внутриматочной перегородки из-за меньшего риска гипонатриемии по сравнению с монополярным резектоскопом [19].

Эффективность резекции биполярным электродом отмечали A. Berg и соавт. В рандомизированном исследовании они сравнили три типа оборудования во время резекции: гистероскопическую резекцию монополярными электродами с использованием глицина 1,5% в качестве ирриганта и два различных типа биполярных электродов с применением физиологического раствора в качестве ирриганта. В монополярной группе наблюдалось значимое снижение среднего содержания натрия. Авторы исследования пришли к заключению, что биполярные электроды более безопасны, чем монополярные, за счет неизменного содержания натрия в сыворотке [20].

N. Colacurci и соавт. опубликовали данные проспективного рандомизированного исследования, в котором сравнивали резектоскопию монополярным ножом (группа А) и гистероскопию биполярном

малого диаметра (группа В). В исследовании участвовало 160 пациенток. Эффективность лечения внутриматочной перегородки не различалась, но продолжительность операции в группе В была значительно меньше, чем в группе А. Кроме того, частота осложнений в группе, где применяли резектоскопию с монополярным электродом, была значительно выше, чем в группе, в которой использовали гистероскопию с биполярным электродом малого диаметра [21].

P. Litta и соавт. сравнивали безопасность и репродуктивные результаты метропластики с применением биполяра и резектоскопа с использованием петли Коллинза. В исследовании участвовало 63 женщины с диагнозом неполной перегородки матки, 42 женщины перенесли метропластику с использованием биполяра, 21 женщина – резектоскопию с использованием петли Коллинза. Результаты исследования показали, что продолжительность операции при использовании биполярного электрода меньше, чем при использовании петли Коллинза. Авторы утверждают, что метод резектоскопии с применением биполяра наиболее безопасен и эффективен [22].

#### Сравнение лазера, ножниц и монополяра

Одним из способов удаления внутриматочной перегородки является использование ножниц. M. Caragach и соавт. в пятилетнем когортном исследовании сравнивали репродуктивный исход женщин, перенесших разделение перегородки с помощью ножниц (n = 17) и резектоскопа (n = 53). Частота наступления беременности и родов была гораздо выше в группе, где применяли ножницы. По мнению авторов, каждая технология имеет свои преимущества [23].

Исследователи сравнивали два различных инструмента для гистероскопической септопластики – ножницы и монополярную/биполярную диатермию. Особое внимание уделялось исходу беременности. Частота наступления беременности при использовании ножниц составила 88,8%, а при использовании резектоскопа – 75,6%, частота преждевременных родов – 6,2 и 6,7% соответственно. Авторы пришли к выводу, что статистически значимых различий в репродуктивных результатах между женщинами, получавшими лечение по поводу перегородки матки с использованием резектоскопа или ножниц, нет [24].

Еще одной применяемой техникой при данной патологии является использование лазера. Этот метод имеет преимущество перед резектоскопией и ножницами, которое состоит в низком риске перфорации матки в области ее дна. Л.В. Адамян и соавт. в одной из статей описали рассечение внутриматочной перегородки с помощью лазера, эндоскопических ножниц и гистероскопа. Показано, что разработанная гистероскопическая техника реконструктивно-пластической операции позволяет избежать осложнений, связанных с электрохирургией.

Совместное использование лазера и эндоскопических ножниц с отказом от полной вапоризации тканей перегородки способствует более быстрому восстановлению эндометрия, а также препятствует образованию в полости матки большого количества раневого субстрата [25].

В рандомизированном исследовании G.B. Candiani и соавт. 21 женщине выполняли метропластику. Чтобы сравнить результаты различных технологий, были сформированы две группы. В первой группе (n = 10) использовали аргоновый лазер, во второй (n = 11) – микрохирургические ножницы. Авторы отметили, что продолжительность операции в первой группе была больше, чем во второй. По их мнению, техника использования лазера уступает метропластике с использованием ножниц [26].

#### Современный подход к профилактике внутриматочных спаек после гистероскопии

Считается, что этиология внутриматочных спаек обусловлена фиброзом после разрушения базального слоя эндометрия. При этом процессе происходит неконтролируемое отложение внеклеточного матрикса и фибриллярных коллагенов. Стромальный компартмент заменяется фиброзной тканью, а железы – неактивным кубовидно-столбчатым эпителием [27]. Внутриматочные спайки можно визуализировать с помощью гистеросальпингографии, УЗИ, включая контрастную соногистерографию, 3D-УЗИ, гистероскопии и МРТ. В исследованиях, посвященных оценке различных методов диагностики, гистероскопия признана золотым стандартом.

Если внутриматочные спайки слишком утолщены и разделить их с помощью диагностического гистероскопа не представляется возможным, проводят оперативную гистероскопию для удаления спаек. Для разделения спаек обычно используют проволочный петлевой или игольчатый электрод [28].

Необходимо отметить, что спайки могут быть первичными и вторичными в зависимости от того, когда они образовались – *de novo* или после вторичной процедуры адгезиолизиса. Обычно спайки образуются вторично после хирургических вмешательств (как гинекологических, так и акушерских) на матке или ятрогенно во время гистероскопических операций, таких как метропластика и хирургическая абляция.

Основные стратегии предотвращения образования внутриутробных спаек включают хирургическое лечение, барьерные средства, фармакологическую терапию [3].

Фармакологический подход, в частности, предполагает профилактику с помощью плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP). В исследовании PRP получали из аутологичной крови путем центрифугирования. 0,5–1 мл PRP вводили в полость матки на десятый день цикла заместительной гормональной терапии. Если толщина эндометрия не увеличивалась 72 часа спустя, инфузию PRP





повторяли. Благодаря активации тромбоцитов в PRP цитокины и факторы роста становятся биологически активными и секретируются в течение десяти минут после свертывания. Эти факторы включают фактор роста эндотелия сосудов, трансформирующий фактор роста, фактор роста, восстановленный тромбоцитами, и эпидермальный фактор роста. Они могут регулировать миграцию клеток, прикрепление, пролиферацию и дифференцировку, а также способствовать накоплению внеклеточного матрикса. Поскольку PRP получают из аутологичной крови, теоретически риск передачи заболеваний, иммуногенных реакций и раковых заболеваний минимален [29]. Солидный клинический опыт применения PRP у огромного количества пациентов подтверждает безопасность метода [30].

Выявление редких популяций эпителиальных клеток-предшественников и мезенхимальных стромальных клеток в эндометрии свидетельствует о существовании предполагаемых стволовых клеток-предшественников эндометрия. Считается, что эти клетки-предшественники, находящиеся в базальном слое эндометрия, служат источником регенерации эндометрия после менструации и родов. Как известно, мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга взрослого человека, обладают репаративными и регенеративными свойствами. Их роль заключается в поддержании тканевого гомеостаза, обеспечении замены клеток после повреждения тканей. Эти клетки костного мозга участвуют

в формировании эндометрия. Внутриматочная трансплантация таких клеток может способствовать регенерации эндометрия за счет выработки трофических факторов, способствующих ангиогенезу и росту тканей, трансдифференцироваться в резидентные стволовые клетки эндометрия путем стимулирования спящих стволовых клеток эндометрия/клеток-предшественников к активному клеточному циклу для регенерации ткани эндометрия [31].

#### Перспективные направления для изучения

По мнению К. Isaacson, робот-ассистированная гистероскопия призвана улучшить результаты лечения синдрома Ашермана, а также внутриматочных патологий, в частности миомы и внутриматочной перегородки [32].

Для хирурга потенциальные преимущества этого метода заключаются в улучшенной экспозиции, более тонком препарировании. Методика, хотя и считается многообещающей, требует клинических исследований.

#### Заключение

Внутриматочная перегородка – одна из распространенных аномалий развития матки, приводящих, в частности, к бесплодию и преждевременным родам. Как показывают исследования, результаты применения любого метода, направленного на устранение данной патологии, схожи. Но эффективность и безопасность применяемых технологий остаются предметом дискуссии. ❄

#### Литература

1. Grimbizis G.F., Camus M., Tarlatzis B.C., et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum. Reprod. Update.* 2001; 7 (2): 161–174.
2. Acien P., Acien M. Evidence-based management of recurrent miscarriage. *Surg. Manag.* 2004; 1: 335–342.
3. Tinelli A., Pacheco L.A., Haimovich S. *Hysteroscopy.* Cham, Switzerland: Springer, 2018.
4. Noventa M., Spagnol G., Marchetti M., et al. Uterine septum with or without hysteroscopic metroplasty: impact on fertility and obstetrical outcomes – a systematic review and meta-analysis of observational research. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (12): 3290.
5. Rikken J.F., Kowalik C.R., Emanuel M.H., et al. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 1 (1): CD008576.
6. Valle R.F., Ekpo G.E. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013; 20 (1): 22–42.
7. Sparac V., Kupesic S., Ilijas M., et al. Histologic architecture and vascularization of hysteroscopically excised intrauterine septa. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2001; 8 (1): 111–116.
8. Rikken J., Leeuwis-Fedorovich N.E., Letteboer S., et al. The pathophysiology of the septate uterus: a systematic review. *BJOG.* 2019; 126 (10): 1192–1199.
9. LaMonica R., Pinto J., Luciano D., et al. Incidence of septate uterus in reproductive-aged women with and without endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016; 23 (4): 610–613.
10. Moramezi F., Barati M., Shahbazian N., et al. Sonographic evaluation of mullerian anomalies in women with polycystic ovaries. *Health.* 2013; 5: 1313–1317.
11. Heinonen P.K. Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum. *Fertil. Steril.* 2006; 85 (3): 700–705.
12. Deenadayal M., Günther V., Alkatout I., et al. Critical role of 3D ultrasound in the diagnosis and management of Robert's uterus: a single-centre case series and a review. *Facts Views Vis. Obgyn.* 2021; 13 (1): 41–49.
13. Liu Y., Hou C., Zhou Y. Ultrasound combined with hysteroscopy for optimum treatment of Robert's uterus: a case report and a review. *BMC Women's Health.* 2022; 22 (1): 334.

14. Coyne L., Jayaprakasan K., Raine-Fenning N. 3D ultrasound in gynecology and reproductive medicine. *Women's Health (Lond.)*. 2008; 4 (5): 501–516.
15. Bigatti G., Ferrario C., Rosales M., et al. IBS® Integrated Bigatti Shaver versus conventional bipolar resectoscope: a randomised comparative study. *Gynecol. Surg.* 2012; 9 (1): 63–72.
16. Zhang S., Di W., Wang Y., et al. Hysteroscopic myomectomy with the IBS® Intrauterine Bigatti Shaver: a retrospective comparative analysis of the impact of rotational speed and aspiration flow rate. *Facts Views Vis. Obgyn.* 2023; 15 (1): 53–59.
17. Zhuo Z., Yu H., Jiang X. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of cervical ripening with misoprostol administration before hysteroscopy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2016; 132 (3): 272–277.
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, & Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Uterine septum: a guideline. *Fertil. Steril.* 2016; 106 (3): 530–540.
19. Roy K.K., Kansal Y., Subbaiah M., et al. Hysteroscopic septal resection using unipolar resectoscope versus bipolar resectoscope: prospective, randomized study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015; 41 (6): 952–956.
20. Berg A., Sandvik L., Langebrekke A., Istre O. A randomized trial comparing monopolar electrodes using glycine 1.5% with two different types of bipolar electrodes (TCRIs, Versapoint) using saline, in hysteroscopic surgery. *Fertil. Steril.* 2009; 91 (4): 1273–1278.
21. Colacurci N., De Franciscis P., Mollo A., et al. Small-diameter hysteroscopy with Versapoint versus resectoscopy with a unipolar knife for the treatment of septate uterus: a prospective randomized study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007; 14 (5): 622–627.
22. Litta P., Spiller E., Saccardi C., et al. Resectoscope or versapoint for hysteroscopic metroplasty. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008; 101 (1): 39–42.
23. Cararach M., Penella J., Ubeda A., Labastida R. Hysteroscopic incision of the septate uterus: scissors versus resectoscope. *Hum. Reprod.* 1994; 9 (1): 87–89.
24. Daniilidis A., Kalpatsanidis A., Kalkan U., et al. Reproductive outcome after operative hysteroscopy for uterine septum: scissors or diathermy? *Minerva Ginecol.* 2020; 72 (1): 36–42.
25. Сафронов О.В., Брюхина Е.В., Сафронова Л.Е., Ищенко Л.С. Амбулаторная реконструктивно-пластическая хирургия при внутриматочной перегородке (методика). *Бюллетень медицинской науки.* 2017; 3 (7): 41–42.
26. Candiani G.B., Vercellini P., Fedele L., et al. Argon laser versus microscissors for hysteroscopic incision of uterine septa. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164 (1 Pt 1): 87–90.
27. Benor A., Gay S., DeCherney A. An update on stem cell therapy for Asherman syndrome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2020; 37 (7): 1511–1529.
28. Practical manual of hysteroscopy. S.l.: Springer Verlag, Singapor, 2022.
29. Chang Y., Li J., Chen Y., et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 1286–1290.
30. Everts P.A., Knape J.T., Weibrich G., et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J. Extra Corpor. Technol.* 2006; 38 (2): 174–187.
31. Singh N., Mohanty S., Seth T., et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: a novel cell based therapy. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2014; 7 (2): 93–98.
32. Isaacson K. Robotic hysteroscopy: sounds crazy, no? *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2020; 27 (7): 1441–1442.

## Surgical Treatment of the Uterine Septum

L.V. Adamyán, PhD, Prof., Academician of RASci<sup>1,2</sup>, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>2,3,4</sup>, L.G. Pivazyán<sup>1</sup>, S.K. Murvatova<sup>5</sup>, S.G. Isaeva<sup>5</sup>, K.K. Murvatova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

<sup>2</sup> Russian University of Medicine

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>4</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Kamila K. Murvatova, murvatovakamila@gmail.com

*Uterine septum is the most common pathology, accounting for 35% of all diagnosed malformations. Women with a septum are at increased risk of infertility. Restoration of the anatomy of the uterus with the help of hysteroscopic resection of the septum is a generally recognized intervention. In our literature review, we analyzed a few clinical studies that evaluated various approaches to surgical treatment of the uterine septum.*

**Keywords:** septum uterus, metroplasty, resectoscopy

XVI ВСЕРОССИЙСКИЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА

28–30 МАЯ 2024 ГОДА

ТЕХНОПАРК СКОЛКОВО  
Г. МОСКВА, ТЕР. СКОЛКОВО ИННОВАЦИОННОГО ЦЕНТРА,  
БУЛ. БОЛЬШОЙ, Д. 42, СТР. 1



МЕДИЦИНСКАЯ  
ДИАГНОСТИКА

2024



**БЕСПЛАТНОЕ УЧАСТИЕ. ТРЕБУЕТСЯ ТОЛЬКО РЕГИСТРАЦИЯ!**

## В РАМКАХ ФОРУМА

- XVIII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024»
- XVI Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2024»
- XVII Научно-практическая конференция интервенционных онкорадиологов
- III Всероссийский конгресс с международным участием «Академия лабораторной медицины: новейшие достижения – 2024»
- XVI Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека «МЕДдиагностика – 2024»
- Международная специализированная выставка оборудования и технологий лабораторной медицины «ЛабЭкспо – 2024»



РЕГИСТРАЦИЯ  
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ  
НА САЙТЕ [MEDIEXPO.RU](http://MEDIEXPO.RU)

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР  
ООО «МЕДИ ЭКСПО»



<sup>1</sup> Российский университет медицины

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

# Экстрагенитальный эндометриоз – междисциплинарный подход к ведению пациенток

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>, И.В. Караченцова, к.м.н.<sup>2</sup>, В.О. Одинокова<sup>3</sup>, Н.О. Шарипова<sup>3</sup>, М.В. Шестернева<sup>3</sup>

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

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Одинокова В.О. и др. Экстрагенитальный эндометриоз – междисциплинарный подход к ведению пациенток. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 24–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-24-32

*Эндометриоз – генетически обусловленное гинекологическое заболевание, характеризующееся хроническим доброкачественным разрастанием за пределами полости матки ткани, по строению и функциям подобной эндометрию. Несмотря на то что эндометриозу свойственны инфильтративный рост, склонность к инвазии в другие органы малого таза, рецидивирующее течение, он относится к доброкачественным пролиферативным заболеваниям.*

*В статье обобщены современные принципы классификации, этиология, методы диагностики и лечения. Наиболее информативными методами диагностики экстрагенитального эндометриоза являются магнитно-резонансная томография и лапароскопия с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала. Консервативное лечение направлено прежде всего на достижение вторичной аменореи. Необходимость оперативного лечения определяется размером, глубиной и площадью поражения органов. Изучение причин, клинических проявлений, методов диагностики и лечения позволяет своевременно выявить заболевание и начать терапию. Комплексный междисциплинарный подход способствует достижению регресса симптомов и качественной социальной и повседневной жизни.*

**Ключевые слова:** экстрагенитальный эндометриоз, доброкачественное пролиферативное заболевание, классификация, диагностика, лечение

## Введение

Экстрагенитальный эндометриоз – одна из клинических форм эндометриозной болезни с характерной клинической картиной. Диагностика и лечение экстрагенитального эндометриоза являются сложной мультидисциплинарной проблемой. Обычно женщины не обращают особого внимания на появившиеся первые признаки заболевания. Диагностика усложняется и тем, что при развитии геморрагических выделений из пораженного органа врач не всегда устанавливает связь с датой менструации. В результате упускается время, патология приобретает прогрессирующий характер.

Чаще очаги экстрагенитального эндометриоза локализируются в кишечнике, мочевом пузыре и мочеточниках, реже – на послеоперационных рубцах, в легких. Иными словами, имеет место любая локализация, не входящая в репродуктивную систему женщины.

Тем не менее экстрагенитальный эндометриоз характеризуется специфической симптоматикой, которая зависит от органа, пораженного эндометриозными очагами. Правильная и своевременная диагностика позволяет полноценно отразить клинические проявления патологического процесса, в частности выявить закономерность циклических процессов в пораженном органе. Адекватное лечение способствует достижению регресса симптомов и качественной социальной и повседневной жизни.

## Историческая справка

Первые упоминания о заболевании обнаружены на египетских папирусах (примерно 1600 лет до н.э.). В 1860 г. австрийский патологоанатом К. Рокитанский впервые подробно описал эндометриоз в виде «шоколадных кист» и «наружного эндометриоза», определив патологию как эндометриальные железы

и стромы вне матки. В 1994 г. было решено под термином «эндометриоз» понимать только анатомический субстрат, а само заболевание, связанное с этим субстратом и проявляющееся определенными симптомами, называть эндометриозной болезнью [1].

### Классификация

По локализации гетеротопий эндометриоз подразделяют [2]:

- на генитальный: наружный (при поражении яичников, маточных труб, связочного аппарата, брюшины малого таза и т.д.) и внутренний (поражение стенки матки и интрамуральных отделов маточных труб);
- экстрагенитальный (в других системах органов).

В нашей стране используется классификация в зависимости от локализации патологического процесса экстрагенитального эндометриоза: желудочно-кишечный тракт, слезные и слюнные железы, мочевыводящие органы, кожа, послеоперационные рубцы, пупок, легкие, плевра [3].

Для эндометриоза ретроцервикальной локализации общепризнана клиническая классификация, определяющая объем вмешательства и тактику лечения:

- стадия I – эндометриозные очаги в пределах ректовагинальной клетчатки;
- стадия II – прорастание эндометриозной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист и в серозный покров ректосигмоидного отдела прямой кишки;
- стадия III – распространение очага на крестцово-маточные связки, серозный и мышечный покров прямой кишки;
- стадия IV – вовлечение слизистой оболочки прямой кишки с распространением процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки, а также распространение процесса в сторону параметрия с вовлечением дистальных отделов мочевыводительной системы (мочеточники и мочевой пузырь) [3].

### Эпидемиология и этиология

Эндометриоз поражает примерно 10% женщин детородного возраста, а среди женщин с тазовой болью и/или бесплодием может достигать 35–50%. Как правило, эндометриоз диагностируется у женщин в возрасте 25–40 лет. Тем не менее около двух третей пациенток с эндометриозом сообщают о симптомах, возникающих до 20 и даже до 18 лет [4, 5].

К факторам риска развития эндометриоза относят [4]:

- ✓ раннее менархе и позднюю менопаузу;
- ✓ короткие менструальные циклы;
- ✓ низкий индекс массы тела (ИМТ);
- ✓ низкий паритет;
- ✓ гиперперистальтику матки и гиперэстрогенизм;
- ✓ генетическую предрасположенность;
- ✓ предшествующие операции на малом тазу.

Существует несколько теорий развития:

- 1) ретроградная менструация (имплантационная теория) – ретроградное течение во время менструации

отторгнутых фрагментов функционального слоя эндометрия в цервикальный канал и в брюшную полость [1, 5];

- 2) целомическая метаплазия (метапластическая теория): под воздействием хронического воспаления в сочетании с гормональными нарушениями и иными факторами очаги эндометриоза развиваются из мультипотентных клеток мезотелия брюшины [1];
- 3) доброкачественные метастазы (неопластическая теория) – лимфогенное или гематогенное распространение тканей эндометрия по типу опухолевого процесса [5];
- 4) генетическая и иммунная дисфункция – угнетение апоптоза, активные инвазивные механизмы, продукция факторов нейроангиогенеза, генетические нарушения клеточной функции эндометрия и окислительный стресс в сочетании с воспалительным процессом, снижение активности натуральных киллеров (NK). Выделяют группу генов, способствующих развитию эндометриоза: ген цитохрома P450, ген p53, ген рецепторов эстрогена, прогестерона и андрогена [5, 6];
- 5) ятрогенная теория – распространение очагов после оперативных вмешательств вблизи участков эндометриоза (вдоль шрама, лапароскопических портов, при кесаревом сечении, гистеротомии) [5];
- 6) дезонтогенетическая теория (эмбриональная) – развитие очагов эндометриоза из остатков мюллеровых протоков, что может проявляться сочетанием с врожденными аномалиями репродуктивной системы [1];
- 7) гормональная теория – уменьшение у пациенток с эндометриозом концентрации прогестерона в перитонеальной жидкости, который в норме препятствует имплантации и разрастанию эндометрия [1, 5].

### Патогенез

Эндометриоз – эстрогензависимая патология. Фермент ароматаза P450 имеет ключевое значение в превращении андростендиона в эстрон, а тестостерона в эстрадиол на заключительном этапе стероидогенеза. Этот фермент выполняет важную функцию в фолликулогенезе и подготовке эндометрия к имплантации эмбриона. Экспрессия ароматазы P450 преобладает в эпителиальном компоненте экстрагенитального эндометриоза. Исследования показывают, что избыточный патологический синтез ароматазы P450 приводит к гиперэстрогении, что напрямую влияет на рост эндометриозных очагов и способствует волнообразному дисгормональному течению экстрагенитального эндометриоза, сохраняясь в эпителиальной выстилке гетеротопий, что в свою очередь отражается на возобновлении функциональной активности регрессирующих ранее очагов [2].

Кроме того, в эктопической эндометриальной ткани более активные ядерные эстрогенные рецепторы типа бета (ER-бета) и рецепторы PR-A. Они уменьшают реакцию тканей на прогестерон, что приводит к торможению апоптоза этих очагов [7].

Эстрадиол влияет на сигнальные пути каспаз и белков семейства Bcl-2, усиливая воспаление и подавляя апоптоз [7].

Эстрадиол-17-бета и прогестерон снижают активность микроРНК miR-183, регулирующей инвазию эндометриоидных клеток. Увеличение микроРНК – miR-503 усиливает пролиферацию клеток, ангиогенез и угнетает апоптоз [7].

### Клиническая картина и диагностика

Диагностический поиск начинается со сбора анамнеза, уточняется связь симптомов с фазами менструального цикла. Клиническое обследование состоит из осмотра в зеркалах, пальпации, в том числе ректовагинального исследования (УЗИ), трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ), рентгеноконтрастных исследований, магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Золотым стандартом считается диагностическая лапароскопия с гистологическим подтверждением диагноза [4].

### Эндометриоз желудочно-кишечного тракта

Это наиболее распространенная локализация экстрагенитального эндометриоза. Чаще очаги наблюдаются в ректосигмоидном отделе, реже – в аппендиксе, тонкой или слепой кишке и других отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Чрезвычайно редкими локализациями считаются желчный пузырь, дивертикул Меккеля, желудок и эндометриоидные кисты поджелудочной железы и печени [8].

У 18–25% женщин с эндометриозом органов малого таза в патологический процесс вовлекается кишечник. Его поражение в большинстве случаев вторично в результате попадания элементов эндометриоидных гетеротопий в брюшную полость при микроперфорации эндометриоидных кист яичников либо при инвазивном росте очагов ретроцервикального эндометриоза в стенку кишки [9].

Ряд авторов выделяют следующие стадии эндометриоза ЖКТ [8]:

- ✓ 0 – эндометриоидная ткань поражает только брюшину и субсерозную соединительную ткань, не достигая субсерозного сплетения;
- ✓ I – эндометриоидные очаги распространяются на субсерозно-жировую клетчатку или прилегают к субсерозному сплетению;
- ✓ II – вовлекаются мышечная стенка и межмышечное сплетение;
- ✓ III – поражается подслизистое нервное сплетение или слизистая оболочка.

Поражение стенки кишки начинается со стороны серозной оболочки или наружной части мышечного слоя, когда в процесс вовлекается забрюшинный отдел толстой кишки. На поверхности кишки эндометриоидные гетеротопии имеют вид мелких синюшных глазков, пятен и полосок, которые впоследствии превращаются в узелки и бляшки, окруженные радиальными рубцами. Инвазивный рост сопровождается утолщением стенки кишки, что приводит к сужению ее просвета [9].

Большинство случаев протекает бессимптомно, но могут наблюдаться дисchezия, дисменорея, диспареуния, связанная с глубоким проникновением процесса, гематохезия или запор, обусловленная менструацией диарея, боль в положении сидя, иррадирующая в промежность, хроническая боль в животе и метеоризм, симптомы, имитирующие аппендицит или кишечную непроходимость, бесплодие [4]. В основе кишечной непроходимости лежит инвазия, эндометриоидная инфильтрация с прорастанием мышечной оболочки и развитием фиброза. Полная обструкция развивается только в 1% случаев [10].

Эндометриоз кишечника имеет следующие клинические формы [10]:

- ✓ агрессивную – преимущественно в 18–25 лет у пациенток, ранее не получавших лечения, преобладают кишечные симптомы (стул с примесью крови, циклические боли, запор);
- ✓ стертую – чаще в возрасте 25–34 лет, отсутствуют характерные клинические симптомы, жалобы на бесплодие, диспепсию;
- ✓ стенозирующую – в 35–45 лет, длительный анамнез заболевания.

В целях диагностики выполняются ректовагинальное исследование, трансвагинальное УЗИ, МРТ, колоноскопия, энтероклизис [4, 8]. Данная патология скрывается под маской таких заболеваний, как новообразования кишечника, синдром раздраженного кишечника, геморрой, проктит, болезнь Крона, хронический спастический колит, спаечная кишечная непроходимость [9].

### Эндометриоидные кисты поджелудочной железы

Эндометриоидные кисты поджелудочной железы встречаются редко, чаще обнаруживаются в области хвоста. Клинические проявления неспецифичны, что затрудняет дифференциацию и постановку диагноза. Заподозрить заболевание позволяют наличие эндометриоза в анамнезе, цикличность симптоматики, связанная с менструальным циклом [11].

Могут иметь место жалобы на боль в эпигастальной области, левом подреберье или спине, тошнота, рвота, диарея. Не исключено бессимптомное течение. Для диагностики используются КТ, МРТ, биохимический анализ крови (повышение уровня амилазы), онкомаркеры (норма), биопсия под контролем эндоскопического УЗИ. В лечении предпочтение отдается агонистам гонадотропин-рилизинг-гормона. Если их эффекта недостаточно, рассматривают вопрос об оперативном вмешательстве с последующей резекцией [11].

### Печеночный эндометриоз

Эндометриоз печени встречается крайне редко. Обычно у пациенток в анамнезе имеются перенесенные гинекологические или акушерские операции. Проявляется болью в животе (87,5%), тошнотой и рвотой (12,5%), асцитом и легкой желтухой (3,1%). Иногда обнаруживается пальпируемое образование (21,8%). Необходимо дифференцировать с гематомой, гемангиомой, абсцессом, метастазами или эхинококковой кистой [12].



### Эндометриоз брюшной стенки

Эндометриоз брюшной стенки – поражение эктопическим эндометрием брюшной стенки: вторичное – после хирургического разреза и спонтанное – рубцовый, пупочный и паховый эндометриоз. Частота – 0,04–5,5% [13].

Наблюдается связь с предшествующими операциями: кесаревым сечением – 57%, гистерэктомией – 11%, другими – 13%. Но 20% составляют спонтанные случаи без предшествующих оперативных вмешательств (преимущественно в области пупка или в паху) [13]. Наиболее типичным симптомом является образование в брюшной стенке, которое становится болезненным во время менструации [13].

### Рубцовый эндометриоз

Среди поражений брюшной стенки это наиболее распространенное поражение. Вместе с тем оно наблюдается менее чем у 1% женщин с эндометриозом. Представляет собой узелки в эпифасциальной ткани [4]. Выделяют первичный кожный эндометриоз и вторичный. Первичный возникает в результате спонтанных изменений в отдельных тканях под действием неизвестных факторов. За вторичную форму ответственны ятрогенные факторы [14]. Преимущественная локализация – область кесарева сечения (рубец), место лапароскопического порта [13]. Наиболее частые жалобы: болезненное уплотнение в области послеоперационного рубца, которое накануне или во время менструации увеличивается, уплотняется и становится более болезненным, кожные покровы локально приобретают цианотичную окраску, иногда кровоточат [15].

Характерна следующая триада: доброкачественные образования в брюшной полости, повторяющиеся боли при менструациях и абдоминальная хирургия в анамнезе [14].

Используются инструментальные методы визуализации: УЗИ, компьютерная томография (КТ), МРТ [13]. На УЗИ визуализируются участки с нечетким неровным контуром и неоднородной экзогенной структурой (гипо-/гиперэхогенные включения) с кистозными и солидными элементами дольчатого строения. На доплерографии может отмечаться обильное кровоснабжение над областью образования. Выявляют разные эхографические формы: кистозную, поликистозную, смешанную и солидную [15]. Выполнение МРТ и КТ необходимо для уточнения степени поражения, вовлечения других слоев брюшной стенки и глубины инвазии. МРТ позволяет визуализировать компоненты крови в брюшной стенке [13].

Основной метод окончательной диагностики – обнаружение в операционном или биопсийном материале эндометриоидных очагов [15]. Для подтверждения диагноза до операции может использоваться тонкоигольная аспирация [13].

Хирургическая резекция образования брюшной стенки – метод диагностики и лечения. Во избежание рецидива рекомендуется обширная резекция в пределах здоровых тканей с отступом не менее 0,5–1 см с сохранением целостности образования [4, 15].

### Пупочный эндометриоз

Пупочный эндометриоз подразделяют на вторичный, возникающий ятрогенно в месте порта после лапароскопии, и первичный, не имеющий в анамнезе предшествующих операций и возникающий спонтанно. Чаще встречается первичный пупочный эндометриоз, что отличает его от рубцового. Предполагаемая причина – миграции по кровеносным или лимфатическим сосудам (гематогенная и лимфогенная диссеминация) [13].

Клиническая картина: отек, боли и/или кровотечения в пупочной области. Для визуализации применяются те же методы, что и при рубцовом эндометриозе [13]. Хирургическое лечение предусматривает проведение широкой резекции, позволяющей избежать рецидивов и малигнизации. Однако в ходе операции могут возникнуть косметические дефекты. В таких случаях предусматриваются предоперационная консультация пластического хирурга и возможность реконструкции пупка [13].

Диеногест (91,7%), агонист гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ) (81,8%), и комбинированные оральные контрацептивы (КОК) (57,1%) облегчают симптомы, но при прекращении гормональной терапии возможен рецидив. Длительную гормональную терапию рассматривают в качестве альтернативы, если пациент отказывается от хирургического вмешательства [13].

### Паховый эндометриоз

Паховый эндометриоз еще одно редкое проявление экстрагенитального эндометриоза. Характеризуется развитием болезненных небольших фиксированных паховых образований. Часто наблюдаются сопутствующий эндометриоз больших половых губ, тазовый эндометриоз или эндометриоидная киста яичников, предшествующие операции по поводу паховых грыж и гинекологической патологии, диагностические лапароскопии [16].

Клинически проявляется болью, связанной с менструальным циклом. Боль может иррадиировать в бедро и часто сопровождается болезненностью в нижней части живота. Кроме того, наблюдаются дисменорея, аномальные маточные кровотечения [16].

Чаще развивается правый паховый эндометриоз, что объясняется рефлюксом менструальной крови [13]. Серозная жидкость, содержащая эндометрий, циркулирует в брюшной полости по часовой стрелке. В то же время попадание серозной жидкости в левый паховый канал блокируется сигмовидной кишкой и ее брыжейкой [17]. Таким образом, внутрибрюшинная жидкость попадает в правое паховое кольцо чаще, чем в левое [13].

УЗИ – основной метод дифференциальной диагностики, позволяющий увидеть преимущественно солидное, кистозное или комбинированное образование [16].

По МРТ-картине паховый эндометриоз делится на два типа: гиперинтенсивные геморрагические кисты и гипointенсивное солидное образование с гиперинтенсивными геморрагическими кистами [13].

Радикальное хирургическое лечение предполагает резекцию кист и круглой связки единым блоком, поскольку круглую связку считают одним из путей распространения эндометриоза [13]. В ходе гистологического исследования обычно обнаруживается эндометриоз правой круглой связки (32,33%), эндометриоз гидроцеле правого канала Нака (12,03%), эндометриоз правой грыжи (8,27%) [16].

В ряде работ сообщается об эффективности гормональной терапии: прием диеногеста (2 мг/сут) уменьшает боль в паху у шести из семи пациенток, диеногест можно рассматривать как альтернативный вариант для тех, кто отказывается от оперативного лечения [13].

#### Эндометриоз скелетно-мышечной системы

Эндометриоз скелетно-мышечной системы (ЭСМС) характеризуется наличием эндометриальных желез или стромальных клеток в скелетной мускулатуре, костях и суставах. В литературе описаны случаи ЭСМС в мышцах живота (50,7%), мышцах нижних конечностей (11,6%), мышцах верхних конечностей (2,9%), мышцах таза (11,6%) и суставах конечностей (5,8%) [18].

По статистике, около 63,8% пациенток имеют хотя бы одну операцию на органах малого таза в анамнезе. Для минимизации риска ятрогенной имплантации эндометрия инвазивные гинекологические манипуляции проводятся вне менструального периода [18]. 76,8% местных симптомов связаны с менструальным циклом. Местные симптомы включают локальную боль (53,6%) в месте поражения (сустав, конечность, туловище) во время менструации или за несколько дней до и после нее с иррадиацией в дистальные отделы конечностей или без нее, с ограниченной активностью или без нее, болезненные припухлости (31,9%), безболезненные припухлости (7,2%) и местный отек (5,8%) [18]. Системные симптомы: дисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль и бесплодие [18].

Диагноз основан преимущественно на клинической картине, данных визуализации (УЗИ, МРТ, КТ), иногда на результатах тонкоигольной аспирации, интраоперационной биопсии [18].

#### Эндометриоз мочевыделительной системы

Почти в 90% случаев эндометриоза мочевыделительной системы поражается мочевой пузырь, реже – мочеточники (преимущественно левый и его дистальная часть), почки и уретра – в 10, 4 и 2% случаев соответственно, чаще диагностируется у женщин в возрасте 30–45 лет [4].

Эндометриоз мочеточников подразделяют на два основных типа – наружный и внутренний. Первый встречается чаще, чем второй (80 и 20% соответственно), и характеризуется наличием эндометриоидных элементов в адвентиции мочеточников. Во втором случае поражаются мышечный слой мочеточников и их слизистая оболочка. Слева сигмовидная кишка формирует защитный карман, вследствие чего не запускаются полноценные очищающие механизмы. Таким образом, левый мочеточник подвержен поражению в большей степени [19].

У 50% больных заболевание протекает бессимптомно, могут наблюдаться дизурия, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, гематурия, боль в спине и надлобковой области, а также тенезмы мочевого пузыря и недержание мочи, перименструальные симптомы. Симптомы возникают циклически и усиливаются во время менструации [4].

В ходе диагностических мероприятий обнаруживаются пальпируемые узелки во влагалище и/или кишечнике, укорочение параметрия, гиперэхогенные очаги на УЗИ. Выполняются анализ мочи, в том числе цитологическое исследование, цистоскопия с биопсией с последующей гистопатологической оценкой, МРТ, экскреторная урография [4]. При цистоскопии эндометриомы мочевого пузыря выглядят отчетливо с голубоватым оттенком, обычно располагаются на куполе мочевого пузыря или в его основании [8]. Объем оперативного лечения при эндометриозе мочевого пузыря варьируется от шейвинга до частичной резекции с возможным предстентированием мочеточников [19].

Одни авторы считают, что уретеролиз является достаточным оперативным объемом даже при наличии уретерогидронефроза. Другие утверждают, что вовлечение мочеточников в инфильтративный эндометриоидный процесс с нарушением оттока мочи из почек – показание к реконструкции мочевых путей, что чаще всего осуществляется путем прямой уретероцистостомии или лоскутной пластики нижних отделов мочеточников [19].

#### Грудной эндометриоз

Это достаточно редкий вариант заболевания. Чаще поражается диафрагма (более 50%), реже – плевра (12–14%) и легкие (4,5%). Наблюдается в основном в возрасте от 30 до 34 лет [4, 20].

К синдрому грудного эндометриоза относят [20, 21]:

- катамениальный пневмоторакс;
- катамениальный гемоторакс;
- менструальное кровохарканье;
- легочные узелки.

Чаще встречается катамениальный пневмоторакс, при котором также наблюдаются рецидивы состояния. Для достижения лучшего лечебного эффекта следует сочетать торакальную хирургию и послеоперационную гормональную терапию [22].

Типичная клиническая картина представлена связанными с менструальным циклом болями в грудной, лопаточной или плечевой областях, менструальным гемотораксом, гемопневмотораксом, как правило правосторонними, реже левосторонними или двусторонними (возникают за 24 часа до и через 72 часа после начала менструального кровотечения). Боли не всегда связаны с менструальным циклом. При эндометриозе легких могут наблюдаться кровохарканье, кашель и одышка [4]. Диагноз ставится при сочетании боли в плече или грудном отделе с менструацией. Диагностировать заболевание помогают рентгенологические исследования и МРТ в сочетании с гистологическим подтверждением наличия очагов эндометриоза [4].

Эндометриоз центральной и периферической нервной системы. Еще более редким является поражение нервов и центральной нервной системы (ЦНС). Это быстро прогрессирующая форма экстрагенитального эндометриоза. Обычно поражаются нервы крестцового сплетения, особенно седалищный нерв [4]. Во всех случаях эндометриоза ЦНС и периферических нервов пациентки имеют парестезии и циклические боли с иррадиацией в зависимости от топографического места поражения [23].

Наиболее ярким симптомом считается циклический (перименструальный) радикулит. При несвоевременно поставленном диагнозе боль постепенно усиливается, приобретает неврологический характер, что способствует развитию неврологического дефицита. Наблюдаются боль в бедре, ноге и тазу, чувство онемения, покалывания и двигательный дефицит с нарушением походки и мышечной атрофией. Симптомы обычно односторонние, преимущественно справа [4]. При эндометриозе головного мозга отмечаются циклические судороги, циклическая гемипарестезия и циклическая головная боль [23], которые при больших размерах образований могут носить постоянный характер [24].

В целях диагностики проводятся трансвагинальное исследование крестцового сплетения с выявлением положительного симптома Гофмана – Тинеля с триггерной болью и парестезиями. МРТ – метод выбора. В качестве альтернативного варианта можно использовать УЗИ [4]. Эндометриоз седалищного нерва на УЗИ представляет собой нерв, окруженный большим периневральным гипоехогенным неоднородным образованием с неровным контуром [25].

При эндометриозе периферических нервов необходимо проводить хирургическое иссечение для полного или частичного выздоровления. При эндометриозе головного мозга предпочтительно лечение с помощью агонистов ГнРГ и двусторонней оофорэктомии [23].

#### Озлокачествление эндометриоза

Несмотря на доброкачественность процесса, он может переходить в злокачественный. При этом наиболее восприимчивыми к возникновению первичных очагов являются яичники – 78,7% всех злокачественных новообразований, возникающих из-за эндометриоза. 21,3% составляют внегонадные локализации [26].

В литературе описаны случаи возникновения ассоциированной аденосаркомы, эндометриоидной и светлоклеточной аденокарциномы, эндометриальной стромальной саркомы, при которых химиотерапия или лучевая терапия являются обязательными [16].

Причинами озлокачествления эндометриоза могут быть [26]:

- ретроградная менструация и повторные кровотечения, приводящие к накоплению гема и свободного железа в очагах эндометриоза, образованию активных форм кислорода, способствующих канцерогенезу;
- большое количество медиаторов воспаления и цитокинов, нарушение функций иммунных клеток, способствующее ангиогенезу, клеточной пролиферации, инвазии и метастазированию.

При диагностике необходимо опираться на наличие эндометриоза в анамнезе и изменения менструального цикла, показатели онкомаркеров (CA125 и СА19-9), данные УЗИ, КТ и МРТ, гистологического исследования с иммунохимией [26].

В лечении предпочтение отдают радикальной резекции [26].

#### Эндометриоз у подростков

Экстрагенитальный эндометриоз часто ассоциирован с первичной локализацией процесса в толще стенки матки. Поэтому важна ранняя диагностика внутреннего эндометриоза, признаками которого являются рецидивирующие маточные кровотечения пубертатного периода и альгодисменорея. Необходимо также тщательно собранный гинекологический анамнез не только девочки, но и ближайших родственников, поскольку доказана генетическая предрасположенность к возникновению эндометриоза. Такие пациентки входят в группу риска по развитию эндометриоза и требуют пристального внимания [27]. Кроме того, к факторам риска относятся obstructive пороки развития половых органов [28]. Диагностика эндометриоза у подростков затруднена. Средний возраст постановки диагноза составляет  $17,95 \pm 1,48$  года. При этом первые симптомы проявляются уже к 15 годам. Так, 80,9% подростков имеют дисменорею, 66% – хроническую тазовую боль. Согласно данным Международной ассоциации эндометриоза, если симптомы проявляются до 15 лет, то, прежде чем установить правильный диагноз, проводят в среднем 4,2 врачебные консультации. Этот показатель в группе подростков выше, чем в других возрастных группах [29]. Для точной постановки диагноза следует использовать лапароскопическое вмешательство. У девочек подростков этот метод используется редко, поскольку инвазивные вмешательства нецелесообразны. Кроме того, дисменорея, характеризующая эндометриоз, – частый симптом у девочек [30, 31].

В клинической картине чаще преобладают атипичные симптомы: жалобы со стороны ЖКТ и мочевыделительной системы (не только репродуктивной). Девочки сообщают о различных абдоминальных симптомах (тошноте, дискомфорте, вздутии живота, диарее, запоре с болезненной дефекацией), хронической тазовой боли (нециклической боли в области пупка или ниже продолжительностью не менее 3–6 месяцев [30]) и боли в пояснице, а также слабости, головокружения и головной боли [31].

При тщательном сборе анамнеза следует обращать внимание на наличие факторов риска: раннее наступление менструаций, короткая продолжительность цикла, аномалии развития мюллеровых протоков, высокий уровень эндогенных эстрогенов, а также осложненный семейный анамнез [31].

В диагностических целях применяются УЗИ, МРТ, а в отсутствие положительной динамики через 3–6 месяцев медикаментозной терапии – диагностическую лапароскопию [31]. Трансвагинальное УЗИ используется у подростков. При



нецелесообразности его заменяют МРТ, трансабдоминальным, трансперинеальным или трансректальным сканированием [28].

Учитывая хроническое течение и тяжесть последствий эндометриоза, важно своевременно установить диагноз и начать адекватное лечение [31].

### Лечение

Для лечения экстрагенитального эндометриоза используют гормональные и противогормональные препараты, а также хирургические методы.

Медикаментозное лечение направлено на купирование болевого синдрома и аномальных маточных кровотечений, подавление гормонально активной ткани эндометрия для профилактики рецидивов заболевания. Для этого применяются прогестины (дидрогестерон, медроксипрогестерон, диенгест), КОК, агонисты ГнРГ, антигонадотропины в непрерывном режиме 6–12 месяцев [32].

Для купирования симптомов применяют нестероидные противовоспалительные средства. Наиболее выраженным эффектом характеризуются суппозитории. Но можно назначать и таблетированные формы. Прогестагены вызывают атрофию очагов эндометрия, способствуя их склерозу, что в свою очередь приводит к снижению функционального эндометрия [7].

Достоверных эпидемиологических данных, подтверждающих патогенную роль КОК в развитии эндометриоза, нет. Необходимы дальнейшие исследования. Эстрогены стимулируют метаболическую активность эндометрия как в полости матки, так и вне ее, поэтому при лечении эндометриоза следует выбирать КОК, содержащие минимально возможную дозу эстрогена, например 1,5 мг 17-бета-эстрадиола, который имеет преимущество в снижении объема кровотечений и риска тромбозов. Применение КОК возможно в циклическом и непрерывном режимах [33]. Агонисты ГнРГ прочно и продолжительно связываются с рецепторами ГнРГ, блокируя их [32]. Кроме того, агонисты ГнРГ оказывают на эндометриоидные гетеротопии прямое воздействие: подавляют антиапоптотический фактор GRP78, снижают экспрессию Vcl-2 и концентрацию VEGF, тем самым тормозя пролиферацию и стимулируя апоптоз эктопических очагов [7].

Действие антагонистов и агонистов ГнРГ обеспечивается созданием гипоэстрогенного фона, что способствует облегчению тазовой боли. Но имеются ограничения в применении агонистов ГнРГ. Например, элаголикс (антагонист ГнРГ) вызывает дозозависимое подавление выработки эстрадиола яйцниками, что дает возможность регулировать степень индуцированного гипоэстрогенизма. Однако при этом существует риск незапланированного зачатия. Антагонисты ГнРГ имеют преимущество перед агонистами ГнРГ – их прием не сопровождается фазой обострения [33].

Тем не менее непрерывное применение агонистов ГнРГ свыше шести месяцев противопоказано из-за побочных эффектов, связанных

с глубокой гипоэстрогенией: потеря костной массы, приливы, атрофия и сухость влагалища, отклонения в липидном профиле [32]. Терапия свыше шести месяцев проводится в режиме add-back [3] с ежедневным добавлением 5 мг норэтистерона или комбинированного препарата для менопаузальной гормонотерапии.

Перспективной группой препаратов являются селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), блокирующие эффекты эстрогена [34], и селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СПРМ), которые подавляют пролиферацию эндометрия и маточные кровотечения [33].

Для хирургического лечения кишечного эндометриоза используют shaving excision, дисковидную резекцию и сегментарную резекцию. Выбор техники зависит от размера, глубины и локализации поражений. При глубоких ректальных поражениях до 5–8 см от анального края особенно важно взвесить риски и преимущества дисковидной или сегментарной резекции [4].

Shaving excision способствует сохранению органов и нервов малого таза, контролирующим половую и выделительную функции. Выполнение данной манипуляции возможно с использованием CO<sub>2</sub>-лазера, гистероскопических, коагуляционных ножниц или монополярного коагулятора [35].

Эндометриоз мочевого пузыря можно лечить медикаментозно, однако предпочтительна хирургическая резекция поражений. Консервативное лечение может назначаться бессимптомным женщинам без гидронефроза. Гидронефроз и обструкция мочеточника – абсолютные показания к операции [36]. Сразу после постановки диагноза необходимо провести уретеролиз, чтобы освободить мочеточник. Дальнейшие варианты лечения включают резекцию мочеточника и повторную имплантацию [4].

При поражении грудного отдела предусмотрен двухэтапный хирургический подход с последующим медикаментозным лечением. Хирургическое лечение состоит из видеоторакоскопической операции в сочетании с лапароскопией, проводимой торакальным хирургом и гинекологом. Такой метод считается золотым стандартом окончательного диагноза диафрагмального эндометриоза [4]. В большинстве случаев обнаруживаются дефекты диафрагмы, которые затем лечат хирургическим путем. Если их уменьшить невозможно, впоследствии выполняется плевродез [4]. Хирургическое лечение получают пациенты, у которых отсутствует реакция на медикаментозную терапию или наблюдаются повторные рецидивы после нее, пациенты, которые не переносят медикаментозную терапию, а также те, у которых обнаружено ограниченное новообразование, полностью удаляемое во время оперативного вмешательства [21].

Сообщения об успешном медикаментозном лечении эндометриоза с поражением крестцового сплетения редки, поэтому чаще всего выполняют хирургическое лечение с иссечением поражений параметрия и брюшины [4].

## Лечение эндометриоза у подростков

Среди указанной категории рекомендовано использовать методы консервативного лечения. При наличии показаний выполняется хирургическое лечение для облегчения симптомов, остановки прогрессирования заболевания и сохранения будущей фертильности. В схему консервативного лечения включают нестероидные противовоспалительные препараты для купирования болевого синдрома в качестве терапии первой линии. При их неэффективности альтернативой могут быть КОК с фиксированным сочетанием прогестагенов и эстрогенов или прогестагены [3, 28].

На текущий момент исследований долгосрочного влияния агонистов ГнРГ на минерализацию костей пациенток подросткового возраста нет [37]. Агонисты ГнРГ могут применяться короткими курсами только у подростков старше 17 лет при неэффективности других методов коррекции. Как правило, агонисты ГнРГ используют как компонент послеоперационного лечения под прикрытием для предотвращения уменьшения плотности костной ткани и симптомов менопаузы. Их использование до операции может затруднить полноценную визуализацию истинных размеров очага, а значит, привести к неполному его удалению [31]. При назначении терапии необходимо контролировать уровни кальция

и витамина D [37]. При выборе объема хирургического вмешательства предпочтение следует отдавать полному лапароскопическому иссечению очага эндометриоза [30].

## Заключение

Лечение экстрагенитального эндометриоза требует междисциплинарного подхода с участием гинеколога, гастроэнтеролога, общего и торакального хирурга (в зависимости от локализации эндометриоза).

Необходимо помнить, что экстрагенитальный эндометриоз является не просто гинекологической патологией, а системным заболеванием, которое в отдаленной перспективе несет в себе риск развития рецидива эндометриоза любой внепродуктивной локализации.

Как уже отмечалось, неспецифические симптомы могут скрываться под маской различных заболеваний, поскольку не учитывается связь с циклически возобновляющимися геморрагическими выделениями. Немаловажно и то, что экстрагенитальный эндометриоз снижает качество жизни пациенток, нарушает их репродуктивную и социальную роль. И только профилактическая работа с женщинами, ранняя диагностика и адекватная тактика их ведения приводят к успешному излечению [38].

## Литература

1. Лаврова Е.В., Маркина А.В., Мистрикова Н.Г. Экстрагенитальный эндометриоз. Молодой ученый. 2019; 23 (261): 173–176.
2. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Караченцова И.В. и др. Клинический случай двусторонних эндометриоидных кист гигантских размеров у девочки-подростка. Проблемы репродукции. 2022; 28 (4): 122–127.
3. Эндометриоз. Клинические рекомендации. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов». М., 2020.
4. Lukac S., Schmid M., Pfister K., et al. Extragenital endometriosis in the differential diagnosis of non-gynecological diseases. Dtsch. Arztebl. Int. 2022; 119 (20): 361–367.
5. Nezhat C., Li A., Falik R., et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218 (6): 549–562.
6. Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (19): 10554.
7. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Нарушение процесса апоптоза клеток эндометрия на фоне гормонального дисбаланса как ключевой фактор в развитии эндометриоза. Проблемы эндокринологии. 2019; 65 (2): 140–144.
8. Charatsi D., Koukoura O., Ntavela I.G., et al. Gastrointestinal and urinary tract endometriosis: a review on the commonest locations of extrapelvic endometriosis. Adv. Med. 2018; 2018: 3461209.
9. Печеникова В.А., Данилова А.С., Кварку В.Е., Рамзаева Н.Н. Эндометриоз кишечника: особенности клинической и морфологической диагностики. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021; 23 (1): 41–50.
10. Земляной В.П., Сигуа Б.В., Семин Д.С. и др. Диагностика и хирургическое лечение острой кишечной непроходимости, вызванной экстрагенитальной формой эндометриоза. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020; 12 (1): 97–101.
11. Gkegkes I.D., Fotiou A., Mavroeidis V.K., et al. Pancreatic endometriosis: a systematic review. Ann. Gastroenterol. 2023; 36 (1): 61–67.
12. Prodromidou A., Machairas N., Paspala A., et al. Diagnosis, surgical treatment and postoperative outcomes of hepatic endometriosis: a systematic review. Ann. Hepatol. 2020; 19 (1): 17–23.
13. Hirata T., Koga K., Osuga Y. Extra-pelvic endometriosis: a review. Reprod. Med. Biol. 2020; 19: 323–333.
14. Gonzalez R.H., Singh M.S., Hamza S.A. Cutaneous endometriosis: a case report and review of the literature. Am. J. Case Rep. 2021; 22: e932493.
15. Печеникова В.А., Акопян Р.А., Данилова А.С., Петровская Н.Н. Эндометриоз послеоперационного рубца: особенности клинического течения, диагностики, лечения и результатов морфологического исследования операционного материала. Журнал акушерства и женских болезней. 2022; 71 (3): 21–30.
16. Dalkalitsis A., Salta S., Tsakiridis I., et al. Inguinal endometriosis: a systematic review. Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2022; 61 (1): 24–33.
17. Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Граматикова А.Г. и др. Киста канала Нука как «маска» эндометриоза. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2022; 181 (3): 62–68.

18. Ye H., Shen C., Quan Q., et al. Endometriosis of the skeletal muscular system (ESMS): a systematic review. *BMC Womens Health*. 2023; 23 (1): 37.
19. Брюнин Д.В., Еникеев М.Э., Бахвалова А.А. и др. Рецидивирующий глубокий инфильтративный эндометриоз с поражением мочевыводящих путей. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022; 21 (3): 138–142.
20. Mecha E., Makunja R., Maoga J.B., et al. The importance of stromal endometriosis in thoracic endometriosis. *Cells*. 2021; 10 (1): 180.
21. Chen C., Zhai K., Tang Y., et al. Thoracic endometriosis: a case report and review of the literature. *Ann. Palliat. Med*. 2021; 10 (3): 3500–3503.
22. Fukuda S., Hirata T., Neriishi K., et al. Thoracic endometriosis syndrome: comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2018; 225: 118–123.
23. Andres M.P., Arcoverde F.V.L., Souza C.C.C., et al. Extrapelvic endometriosis: a systematic review. *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2020; 27 (2): 373–389.
24. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Редкие формы эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2022; 28 (1): 45–53.
25. Guerriero S., Conway F., Pascual M.A., et al. Ultrasonography and atypical sites of endometriosis. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10 (6): 345.
26. Wang D., Yang Q., Wang H., Liu C. Malignant transformation of hepatic endometriosis: a case report and literature review. *BMC Womens Health*. 2021; 21 (1): 249.
27. Караченцова И.В., Логачева Т.М., Кашоян А.Р. Ранние диагностические признаки эндометриоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2018; 5 (3): 154–156.
28. Christian M. Becker and others, ESHRE guideline: endometriosis. *Hum. Reprod. Open*. 2022; 2022 (2): hoac009.
29. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Тарбая Н.О. Проблема эндометриоза у девочек-подростков (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2016; 22 (3): 71–76.
30. Sieberg C.B., Lunde C.E., Borsook D. Endometriosis and pain in the adolescent – striking early to limit suffering: a narrative review. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2020; 108: 866–876.
31. Liakopoulou M.K., Tsarna E., Eleftheriades A., et al. Medical and behavioral aspects of adolescent endometriosis: a review of the literature. *Children (Basel)*. 2022; 9 (3): 384.
32. Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Масс Е.Е. и др. Неинвазивная диагностика и консервативная терапия эндометриоза. *Гинекология*. 2022; 24 (3): 167–173.
33. Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., et al. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2018; 51: 68–91.
34. Van Hoesel M.H., Chen Y.L., Zheng A., et al. Selective oestrogen receptor modulators (SERMs) for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2021; 5 (5): CD011169.
35. Donnez O. Conservative management of rectovaginal deep endometriosis: shaving should be considered as the primary surgical approach in a high majority of cases. *J. Clin. Med*. 2021; 10 (21): 5183.
36. Leonardi M., Espada M., Kho R.M., et al. Endometriosis and the urinary tract: from diagnosis to surgical treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10 (10): 771.
37. Унанян А.Л., Пивазян Л.Г., Аветисян Д.С. и др. Дисменорея и эндометриоз у девочек-подростков (обзор литературы). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2021; 8 (3): 133–138.
38. Махмудова С.Э. Проблема диагностики экстрагенитального эндометриоза. *Евразийский союз ученых*. 2017; 10–1 (43): 38–40.

### Extragenital Endometriosis – an Interdisciplinary Approach To Patient Management

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, I.V. Karachentsova, PhD<sup>2</sup>, V.O. Odinkova<sup>3</sup>, N.O. Sharipova<sup>3</sup>, M.V. Shesternev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

*Endometriosis is a genetically determined gynecological disease characterized by chronic benign overgrowth of tissue outside the uterine cavity, similar in structure and function to the endometrium. Despite the fact that endometriosis is characterized by infiltrative growth, a tendency to invasion of other pelvic organs, and a recurrent course, it belongs to benign proliferative diseases.*

*The article summarizes the modern principles of classification, etiology, methods of diagnosis and treatment. The most informative diagnostic methods for extragenital endometriosis are magnetic resonance imaging and laparoscopy followed by histological examination of biopsy material. Conservative treatment is primarily aimed at achieving secondary amenorrhea. The need for surgical treatment is determined by the size, depth and area of organ damage. The study of the causes, clinical manifestations, diagnostic and treatment methods allows timely identification and initiation of treatment. A comprehensive interdisciplinary approach helps to achieve symptom regression and high-quality social and daily life.*

**Keywords:** extragenital endometriosis, benign proliferative disease, classification, diagnosis, treatment



# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



<sup>1</sup> Российский университет медицины

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Нарушение менструального цикла у девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН<sup>1,2</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,3,4</sup>, Л.Г. Пивазян<sup>2</sup>, А.А. Закарян<sup>5</sup>, В.С. Ананьева<sup>5</sup>

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

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Нарушение менструального цикла у девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-34-38

*Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) представляет собой группу нарушений биосинтеза кортизола, передаваемых по аутосомно-рецессивному типу, разной степени выраженности. Клинический фенотип обычно подразделяют на две формы – классическую (наиболее тяжелую) и неклассическую. Распространенность ВГКН в разных населенных пунктах изменчива, но усредненная частота классических форм ВГКН составляет один случай на 14 199 новорожденных. Симптомы и осложнения могут зависеть от фенотипа и причины заболевания. О гиперплазии свидетельствуют отсроченное начало менструального цикла и нарушения менструальной функции, что в долгосрочной перспективе способно существенно ухудшить качество жизни пациенток, а также привести к снижению фертильности и бесплодию. В статье проанализированы нарушения менструального цикла у девочек с ВГКН с целью выявления причин, механизмов и возможных методов лечения этого состояния. Проведен анализ международных и отечественных публикаций за период 2018–2023 гг. в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Google Академия. В анализ включены шесть исследований, выполненных в течение последних пяти лет. Установлено, что у девочек с ВГКН в 64% случаев имеют место нерегулярные менструации. Менархе у них наступает в среднем в 16 лет. Низкая фертильность обусловлена избыточной продукцией андрогенов и прогестерона. Алгоритм ведения таких пациенток предусматривает мониторинг стероидов и рисков дексаметазона. Участие в принятии решений родителей, пациенток и врачей необходимо для успешного перехода от педиатрического к взрослому наблюдению.*

**Ключевые слова:** врожденная гиперплазия коры надпочечников, адреногенитальный синдром, девочки, менструальный цикл

## Введение

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) представляет группу аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с дефицитом ферментов в пути синтеза кортизола и альдостерона. Клинические проявления тесно связаны с тяжестью ферментативного дефицита. ВГКН подразделяют на две формы – классическую (сольтеряющую и вирильную) и неклассическую [1, 2]. При этом классическая форма чаще проявляется при рождении и/или в неонатальном периоде. Неклассическая представляет собой менее тяжелую форму расстройства, неопасна для жизни, проходит бессимптомно либо

с клинической симптоматикой в позднем детском, подростковом или взрослом возрасте [3]. Исходя из причины развития ВГКН, выделяют недостаточность 11-бета-гидроксилазы, 3-бета-гидрокси-стероидной дегидрогеназы, 17-альфа-гидроксилазы (с недостаточностью 17,20-лиазы и без нее), 20,22-десмолазы (липоидная гиперплазия коры надпочечников) и метилоксидазы 1-го и 2-го типов [4]. Дефицит 21-гидроксилазы из-за биаллельных патогенных вариантов в CYP21A2 считается наиболее частой формой – до 99% всех случаев ВГКН [5]. Общая заболеваемость ВГКН составляет 1:14 1999. В зависимости от фенотипа и причины

заболевания симптомы и осложнения варьируются. К проявлениям гиперплазии относятся позднее менархе и нарушения менструальной функции, что в долгосрочной перспективе способно ухудшить качество жизни пациенток, снизить фертильность и привести к бесплодию. В статье проанализированы нарушения менструального цикла у девочек с ВГКН с целью определения причин, механизмов и возможных методов лечения этого состояния [6].

## Материал и методы

Поиск работ (систематических обзоров, метаанализов, клинических исследований) осуществлялся в базах данных Cochrane Library, PubMed, Embase и Google Академия с использованием ключевых слов congenital adrenal hyperplasia, adrenogenital syndrome, girls, menstrual cycle. В обзор вошли работы, опубликованные за период 2018–2023 гг.

## Результаты

Обнаружено пять систематических обзоров и метаанализов, проанализировано пять клинических исследований. В настоящий обзор вошли шесть работ, опубликованных в течение последних пяти лет.

## Обсуждение

### Классические формы ВГКН

Классические формы встречаются у одного из 14–18 тыс. новорожденных и, по данным скрининга, характеризуются резко сниженной или отсутствующей активностью ферментов с нарушением выработки кортизола, клинически проявляющимся в неонатальном периоде. При наиболее тяжелой сольтеряющей форме классической ВГКН остаточная ферментативная активность практически отсутствует, что приводит к дефициту кортизола и альдостерона. Отсутствие отрицательной обратной связи с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью приводит к избыточной продукции андрогенов надпочечниками, поскольку повышенное количество стероидов-предшественников переходит в непораженные андрогенные пути. В отсутствие своевременного лечения у младенцев с такой формой ВГКН быстро развиваются потенциально фатальные «кризы солевого истощения» с гипонатриемией, гиперкалиемией, ацидозом и шоком. У младенцев, вырабатывающих несколько больше альдостерона, вероятность развития фатального «криза солевого истощения» ниже, но наблюдаются тяжелый дефицит кортизола и выраженное повышение продукции надпочечниковых андрогенов. В этом случае говорят о вирильной форме ВГКН, которая характеризуется остаточной ферментативной активностью – 1–5% нормы [7]. У девочек с классической ВГКН наблюдается разная степень вирилизации наружных половых органов [8]. Резко повышенная пренатальная продукция андрогенов надпочечниками приводит к вирилизации женских наружных половых органов [9], включая различную степень увеличения клитора и сращения половых губ. Мюллеровы протоки развиваются нормально, за исключением формирования уретерогенитального синуса со сросшимися уретрой и влагалищем. Таким образом, на репродуктивный потенциал женщин атипичность наружных гениталий не влияет [7]. Центральное преждевременное половое развитие является

риском для пациенток с длительными периодами отсутствия гормонального контроля. У молодых женщин с хорошо контролируемой ВГКН обычно нормальное менархе [10]. Плохой контроль связан с акне, гирсутизмом у женщин, облысением у мужчин, изменением телосложения, нерегулярными менструациями и субнормальной фертильностью [11].

### Неклассическая форма ВГКН

Распространенность неклассической врожденной гиперплазии надпочечников в общей мировой популяции, по оценкам, составляет 1:1000 рождений. Неклассическая форма считается более легким аллельным вариантом ВГКН. Соответствующие аллели кодируют ферменты с остаточной активностью от 20 до 50%. У таких людей обычно нормальная базальная продукция кортизола и альдостерона, но умеренно повышенный уровень надпочечниковых андрогенов. При этом субоптимальный уровень кортизола после стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ) отмечается в 30% случаев. У детей могут наблюдаться симптомы, связанные с повышением уровня надпочечниковых андрогенов: преждевременное адренархе, акне, ускоренное скелетное созревание. У девочек-подростков и взрослых женщин могут иметь место гирсутизм, олигоменорея, акне и субнормальная фертильность [12]. Первое клиническое проявление неклассической ВГКН отмечается у 11% детей в возрасте до десяти лет и 80% – в возрасте от десяти до сорока лет. В подростковом и взрослом возрасте неклассическая форма ВГКН у женщин ассоциируется с возникновением гиперандрогенных симптомов, напоминающих синдром поликистозных яичников. Симптомы включают гирсутизм, акне, андрогенную алопецию, ановуляцию, менструальную дисфункцию и бесплодие.

В многоцентровом исследовании наиболее распространенными симптомами среди подростков и взрослых женщин были гирсутизм (59%), олигоменорея (54%) и акне (33%). У 161 женщины с неклассической ВГКН отмечались гирсутизм (78%), менструальная дисфункция (54,7%), снижение фертильности (12%) [13]. Кроме того, среди лиц с неклассической ВГКН олигоменорея встречается чаще, чем первичная аменорея. Например, С. Moran и соавт. установили, что у женщин в возрасте 10–19 лет с неклассической ВГКН олигоменорея присутствует в 56% случаев, у подростков с первичной аменореей – в 9% [14].

### Генетические аспекты

Нарушения полового развития зависят от пораженного гена, который вызывает ВГКН. Матирующий ген может быть причиной послеродовой вирилизации, дефицита половых стероидов, гипертонии и, например, дефектов скелета [15]. Тяжесть заболевания зависит от местоположения и уровня мутаций или делеций генов, которые приводят к сложным аллельным вариациям. Путь синтеза стероидов опосредован различными ферментами, включая 21-гидроксилазу, которая имеет решающее значение для производства всех стероидов, поскольку необходима для преобразования 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол (предшественник кортизола) и прогестерона в 11-дезоксикортикостерон (предшественник альдостерона) [16]. Примерно от 90



до 99% случаев ВГКН вызваны дефицитом 21-гидроксилазы, который кодируется геном цитохрома P450 семейства 21 подсемейства A2 (CYP21A2) [7]. Другие, более редкие формы заболевания включают дефицит стероидов 11-бета-гидроксилазы, дефицит 17-альфа-гидроксилазы, 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы, 17,20-лиазы и оксидоредуктазы P450. Дефицит любого из ферментов, необходимых для производства кортизола, приводит к перепроизводству АКТГ, хронической чрезмерной стимуляции коры надпочечников, накоплению предшественников кортизола и в итоге к увеличению производства андрогенов [17]. Наиболее распространенной причиной ВГКН считается дефицит 21-гидроксилазы – до 99% всех случаев ВГКН [7]. В 90% случаев ВГКН вызвана дефицитом фермента 21-гидроксилазы в результате мутаций в гене CYP21A2 на хромосоме 6p21.3. Тем не менее генотип CYP21A2 является основным, но не единственным детерминантом фенотипа у пациентов с дефицитом 21-альфа-гидроксилазы. У некоторых пациентов с подозрением на наличие дефицита 21-альфа-гидроксилазы в одном или обоих аллелях не выявлено никаких патогенных вариантов даже после полного секвенирования гена CYP21A2 [18]. У других пациентов имеются патогенетические варианты гена CYP21A2, но генотип не полностью соответствует фенотипу. Эти очевидные расхождения между генотипом и фенотипом свидетельствуют о наличии других генетических факторов, включая гены-модификаторы, способные модулировать клиническую экспрессию некоторых аспектов дефицита 21-альфа-гидроксилазы. Свыше 95% всех случаев дефицита 21-гидроксилазы обусловлено десятью распространенными патогенными вариантами в гене цитохрома P450 семейства 21 подсемейства A, член 2 (CYP21A2), которые возникают в результате межгенной рекомбинации с псевдогеном CYP21A1P [17]. В порядке убывания нарушения активности 21-гидроксилазы выделены четыре общие группы мутаций CYP21A2, позволяющие предсказать фенотип. Удаления, большие перестройки генов, нонсенс-мутации, сдвиги рамки считывания и миссенс-мутации, полностью отменяющие ферментативную активность, являются классическими аллелями сольтеряющей формы, составляющими группу мутаций 0 (null). Особенно часто встречается однонуклеотидная мутация, изменяющая сплайсинг интрона 2, – от 20 до 25% мутантных аллелей в большинстве популяций. Она наблюдается как у лиц с сольтеряющей формой, так и у лиц с вирильной формой, что свидетельствует о наличии небольшого количества нормально сплайсированной мРНК. Ее принято считать отдельной группой A (в первом анализе такого рода группы 0 и A названы группами A1 и A2) [19].

#### Нарушение менструальной функции

В исследовании с участием девочек с классической врожденной гиперплазией надпочечников у 64% из них были нерегулярные менструальные циклы. Несмотря на неоднозначность гениталий с рождения, многие пациентки обратились за медицинской помощью только в перипубертатном периоде из-за нарушения менструального цикла. Показано, что развитие молочных желез и менархе у девочек с ВГКН задерживается. В среднем менархе наступает в 16 лет. Традиционно при ВГКН отмечается низкая частота наступления беременности. Факторами, способствующими

нарушению фертильности, считаются избыточная продукция надпочечниками андрогенов и прогестерона, яичниковый гиперандрогенизм, ановуляция, хирургические вмешательства на половых органах, задержка психосексуального развития и снижение сексуальной активности. У девочек-подростков и женщин с ВГКН дисфункция гонад может приводить к аномальному пубертатному развитию и нерегулярным менструациям, включая аменорею. Поскольку повышенный уровень андрогенов и предшественников стероидов ассоциируется с нерегулярными менструациями, регулярные менструации, особенно овуляции, свидетельствуют о хорошем гормональном контроле. Однако нерегулярные менструации встречаются и в общей популяции. Дисфункция гонад у женщин с ВГКН может быть обусловлена несколькими факторами, в частности высоким уровнем андрогенов и предшественников стероидов в надпочечниках, поликистозом яичников, реже – остаточными опухолями яичников [20].

#### Фертильность

В способности и желании забеременеть могут играть роль такие факторы, как вирилизация гениталий и последующие операции на половых органах. Кроме того, женщины с ВГКН могут быть менее сексуально активны. Следует отметить, что многие женщины с ВГКН, особенно с сольтеряющей формой, никогда не пытаются забеременеть. Таким образом, доля матерей с ВГКН невелика [21, 22]. В недавнем эпидемиологическом исследовании 25,4% шведских женщин с ВГКН имели по крайней мере одного биологического ребенка по сравнению с 45,8% женщин соответствующих контрольных групп. Сравнение групп по фенотипу показало, что только 8,1% женщин с сольтеряющей формой имели ребенка, с вирильной – 41,8%, с неклассической – 40,8%. Иными словами, репродуктивные результаты были нарушены только у женщин с сольтеряющей формой ВГКН, что согласуется с данными других авторов [23].

Субфертильность обычно встречается при классических формах ВГКН, что в основном связано с нарушением менструального цикла, хронической ановуляцией и анатомическими деформациями. Уровень рождаемости оценивается в 17% по сравнению с 65% контрольного населения. Между тем, как показал анализ данных о фертильности у женщин с неклассической ВГКН, предполагаемая заболеваемость бесплодием составляет 11% [3].

#### Скрининг и лечение

Анализ уровня предшественника стероидов 17-гидроксипрогестерона является золотым стандартом диагностики дефицита 21-гидроксилазы. Неонатальный скрининг на дефицит 21-гидроксилазы сегодня доступен во многих странах мира, поэтому большинство случаев классической ВГКН (частота встречаемости 1:10 000–1:20 000) выявляется на первой неделе жизни. У всех лиц с ВГКН оптимальный гормональный контроль крайне важен в аспекте адекватной функции половых желез. Следует регулярно измерять уровни стероидов надпочечников и/или их метаболитов. Кроме того, необходимо оценивать маркеры гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. У женщин целесообразно оценивать регулярность менструального цикла [24].



В исследованиях выявлены риски, связанные с антенатальным лечением дексаметазоном. Неинвазивная пренатальная диагностика ВГКН в семьях с известными патогенными генотипами CYP21A2 проводилась с помощью анализа циркулирующей свободной фетальной ДНК в материнской крови в рамках доказательных исследований, но пока не получила широкого распространения. Реконструктивные операции на половых органах у пострадавших женщин уже не рассматриваются как экстренная процедура, а практика операций на половых органах в младенческом возрасте и вовсе поставлена под сомнение. В качестве модели оптимального лечения рассматривается участие в принятии решений родителей, пациенток, хирургов, эндокринологов, специалистов по охране психического здоровья и групп поддержки. Соотношение пользы и риска от отказа от операции, ранней или поздней генитальной хирургии для женщин с ВГКН еще предстоит определить. К сожалению, даже в развитых странах медицинской помощи при ВГКН уделяется недостаточно внимания, что повышает риск развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний вследствие неоптимальной терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Важными задачами являются совершенствование методов перехода от педиатрического к взрослому медицинскому наблюдению, а также обучение пациентов и врачей [7]. После установления диагноза неклассической ВГКН необходимо рассмотреть несколько вопросов, связанных с последующими рекомендациями по лечению. Первоочередной вопрос, на который следует ответить, показана ли терапия ГКС? Такой подход заключается в том, что при достаточной концентрации кортизола ежедневные потребности в нем удовлетворяются, следовательно, стимуляция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси будет суженной, что приведет к снижению выработки надпочечниками андрогенов. Общее правило, касающееся данного подхода, состоит в том, что ГКС даются в замещающих, а не фармакологических дозах. В то же время влияние возраста, пола, лабораторных данных, рекомендаций для конкретных пациентов и целей заместительной терапии ГКС принимается во внимание. Тем не менее следует помнить, что длительная заместительная терапия ГКС может привести к болезни Иценко – Кушинга, а значит, к неблагоприятным последствиям в отношении каждого аспекта метаболизма, особенно роста, распределения жира и инсу-

линорезистентности, а также психологического профиля. Еще одним основным недостатком этого подхода является отсутствие адекватного клинического индекса или биохимического маркера адекватной заместительной дозы, например, в отношении значений тиреотропного гормона при гипотиреозе [3].

## Заключение

Исследование девочек с классической врожденной гиперплазией надпочечников выявило, что у 64% из них менструальные циклы нерегулярные. Несмотря на атипичность гениталий с рождения, многие пациентки обращаются за медицинской помощью только в перипубертатном периоде из-за нарушений менструального цикла. Развитие молочных желез и менархе у девочек с ВГКН задерживается, в среднем менархе наступает в 16 лет.

Традиционно при ВГКН отмечается низкая частота беременности, обусловленная различными факторами, такими как избыточная продукция надпочечниками андрогенов и прогестерона, яичниковый гиперандрогенизм, ановуляция, хирургические вмешательства. Нерегулярные менструации встречаются как у женщин с ВГКН, так и в общей популяции.

Анализ концентрации предшественника стероидов 17-гидроксипрогестерона считается золотым стандартом. Неонатальный скрининг на дефицит 21-гидроксилазы теперь широко доступен, что обеспечивает раннее выявление большинства случаев классической формы заболевания.

Ведение девочек с ВГКН предполагает поддержание оптимального гормонального контроля с регулярным мониторингом уровней стероидов надпочечников и оценкой маркеров гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Проблема адекватного клинического индекса для определения дозы заместительной терапии остается актуальной. Обсуждаются также риски, связанные с антенатальным лечением дексаметазоном, и вопросы, касающиеся генитальной хирургии.

Важным представляется участие в принятии решений родителей, пациенток, врачей, эндокринологов и групп поддержки для достижения оптимального лечения. Акцент делается на улучшении перехода от педиатрического к взрослому медицинскому наблюдению и повышении внимания к вопросам медицинской помощи при ВГКН. ❧

## Литература

1. Turcu A.F., Auchus R.J. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2015; 44 (2): 275–296.
2. Gidlöf S., Falhammar H., Thilén A., et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1 (1): 35–42.
3. Livadas S., Bothou C. Management of the female with Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCCAH): a patient-oriented approach. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019; 10: 366.
4. Адамьян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В. и др. Становление менструального цикла у девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Проблемы репродукции. 2013; 1: 35–38.
5. Rasmussen Å.K., Andersen M., Main K.M., et al. Epidemiology and diagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in Denmark: a retrospective, population-based study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2023; 28: 100598.
6. Navarro-Zambrana A.N., Sheets L.R. Ethnic and national differences in congenital adrenal hyperplasia incidence: a systematic review and meta-analysis. *Horm. Res. Paediatr.* 2022; 96 (3): 249–258.

7. Claahsen-van der Grinten H.L., Speiser P.W., Ahmed S.F., et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr. Rev.* 2022; 43 (1): 91–159.
8. Nordenström A., Lajic S., Falhammar H. Long-term outcomes of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2022; 37 (4): 587–598.
9. Van der Straaten S., Springer A., Zecic A., et al. The External Genitalia Score (EGS): a European multicenter validation study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (3): dgz142.
10. Völkl T.M., Öhl L., Rauh M., et al. Adrenarche and puberty in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* 2011; 76 (6): 400–410.
11. Gomes L.G., Bacheга T.A.S.S., Mendonca B.B. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. *Fertil. Steril.* 2019; 111 (1): 7–12.
12. Falhammar H., Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine.* 2015; 50 (1): 32–50.
13. Witchel S.F. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Steroids.* 2013; 78 (8): 747–750.
14. Moran C., Azziz R., Carmina E., et al. 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183 (6): 1468–1474.
15. Gusmano C., Cannarella R., Crafa A., et al. Congenital adrenal hyperplasia, disorders of sex development, and infertility in patients with POR gene pathogenic variants: a systematic review of the literature. *J. Endocrinol. Invest.* 2023; 46 (1): 1–14.
16. Momodu I.I., Lee B., Singh G. Congenital adrenal hyperplasia. 2023. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
17. Merke D.P., Auchus R.J. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (13): 1248–1261.
18. Riedl S., Röhl F.W., Bonfig W., et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients. *Endocr. Connect.* 2019; 8 (2): 86–94.
19. Auchus R.J. The uncommon forms of congenital adrenal hyperplasia. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2022; 29 (3): 263–270.
20. Kaur J., Walia R., Jain V., et al. Clinical indicators to define etiology in patients with primary amenorrhea: lessons from a decade of experience. *J. Family Med. Prim. Care.* 2020; 9 (8): 3986–3990.
21. Reisch N. Pregnancy in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2019; 48 (3): 619–641.
22. Kim J.H., Choi S., Lee Y.A., et al. Epidemiology and long-term adverse outcomes in Korean patients with congenital adrenal hyperplasia: a nationwide study. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2022; 37 (1): 138–147.
23. Hirschberg A.L., Gidlöf S., Falhammar H., et al. Reproductive and perinatal outcomes in women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (2): e957–e965.
24. Gong L.F., Gao X., Yang N., et al. A pilot study on newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Beijing. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019; 32 (3): 253–258.

### Disruption of the Menstrual Cycle in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci<sup>1,2</sup>, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>, L.G. Pivazyan<sup>2</sup>, A.A. Zakaryan<sup>5</sup>, V.S. Ananyeva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>4</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

*Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of disorders affecting cortisol biosynthesis, transmitted in an autosomal recessive manner, with varying degrees of severity. The clinical phenotype is typically divided into classical (more severe) and non-classical forms. The prevalence of CAH varies across populations, with a global average frequency of classical forms estimated at 1 case per 14,199 newborns. Symptoms and complications may vary depending on the phenotype and cause of the disease. One manifestation of hyperplasia is the delayed onset of menstrual cycles and menstrual dysfunction, which can significantly impact the quality of life in the long term, as well as lead to reduced fertility and infertility. The aim of this literature review is to examine and analyze menstrual cycle disorders in girls with CAH, with a focus on identifying the causes, mechanisms, and potential treatment methods for this condition. An analysis of international and domestic publications from 2018 to 2023 was conducted using PubMed, Embase, Cochrane Library, and Google Scholar. Six articles, representing the most relevant research in the last five years, were included. It was found that 64% of girls with congenital adrenal hyperplasia have irregular menstrual cycles, with menarche occurring at an average age of 16. Reduced fertility is attributed to excess androgen and progesterone production. Management of such patients includes monitoring steroid levels and the risks of dexamethasone. Informed decision-making involving parents, patients, and healthcare providers is crucial for a successful transition from pediatric to adult care.*

**Keywords:** congenital adrenal hyperplasia, adrenogenital syndrome, girls, menstrual cycle



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**

**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**

**И УБЕДИТЕСЬ**

**САМИ!**



<sup>1</sup> Детская городская поликлиника № 19, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский медико-технический колледж

# Нарушение менструального цикла у девочек-подростков с ожирением

Л.Д. Шогирадзе<sup>1</sup>, А.С. Мирная<sup>2</sup>, Ю.С. Познанская<sup>1,3</sup>

Адрес для переписки: Лаура Джумберовна Шогирадзе, laura-leona@yandex.ru

Для цитирования: Шогирадзе Л.Д., Мирная А.С., Познанская Ю.С. Нарушение менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 40–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-40-45

*Проанализированы взаимосвязь между ожирением в детском и подростковом возрасте и менструальными нарушениями, влияние избыточной массы тела на раннее половое созревание, развитие дисменореи, предменструальных расстройств и обильных менструальных кровотечений. Рассмотрены потенциальные патофизиологические механизмы, за счет которых ожирение способно модулировать указанные нарушения, в частности эндокринная активность адипозной ткани, особенно избыточной продукции гормона лептина, стимулирующего репродуктивную функцию. Дополнительные факторы риска, например гиперинсулинемия, усиливают ароматизацию андрогенов в эстрогены, способствуя раннему телархе. Ферментативное нарушение печени приводит к дисгормональным нарушениям, вызывая гиперандрогению, повышенную секрецию лютеинизирующего гормона, недостаток фолликулостимулирующего гормона и ановуляторные менструальные циклы. Причиной дисменореи может служить ожирение. Обильные менструальные кровотечения часто ассоциируются с избыточным весом на фоне изменений функции эндометрия и воспалительных состояний, обусловленных ожирением.*

**Ключевые слова:** ожирение, менструальный цикл, дисменорея, обильные менструальные кровотечения, раннее половое созревание

## Введение

Избыточный вес и ожирение – результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить вред здоровью. Об ожирении детей в возрасте 5–19 лет говорят в том случае, если соотношение массы тела и роста превышает медианное значение стандартных показателей физического развития детей более чем на два стандартных отклонения [1]. Детское ожирение приобрело характер глобальной проблемы во многих странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество детей с избыточным весом ежегодно увеличивается. Одна из причин – неправильное питание, в частности чрезмерное употребление продуктов с избытком сахара, жира, а также промышленных добавок. В то же время уровень потребления полезных продуктов, таких как овощи и фрукты, остается недостаточным. Другой важной причиной является снижение физической активности. Современные дети мало времени уделяют активным играм и занятиям на свежем воздухе, отдавая предпочтение компьютеру, телевизору и мобильным устройствам. Кроме того, во многих школах программы по физической культуре ограничены [1].

Не следует забывать и о генетической предрасположенности к ожирению в силу метаболических и других факторов [1].

Наконец, значение имеют социально-экономические факторы, ограничивающие возможности в отношении употребления здоровой пищи и занятий активными видами спорта.

Ожирение в детстве и подростковом возрасте у девочек существенно влияет на многие аспекты женского репродуктивного здоровья [2]. Не случайно связь между избыточной массой тела и гинекологическими нарушениями находится в центре внимания многих исследователей [3]. Ожирение коррелирует с дисфункцией менструального цикла, включая обильные менструальные кровотечения, олигоменорею, дисменорею и патологию эндометрия [4–6].

В детской популяции нейроэндокринные эффекты ожирения проявляются в более раннем наступлении полового созревания и менархе, гиперандрогении, приводящей к нерегулярным или отсутствующим менструациям, аномальным маточным кровотечениям и более высокой частоте дисменореи и предменструальных расстройств [7–9].



Гормоны лептин, инсулин и их действие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую связь считаются ключевыми в корреляции между детским ожирением и ранним половым развитием [10–12]. Гиперандрогения, более высокие уровни тестостерона и инсулина натошак [13], а также более низкие уровни глобулина, связывающего половые гормоны, аналогичные лабораторным результатам, наблюдаемым у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), также имеют место у лиц с ожирением и объясняют совпадение фенотипа у пациенток с ожирением и пациенток с СПКЯ [14]. Гинекологические осложнения ожирения можно наблюдать на протяжении всей репродуктивной жизни женщины [2].

С учетом глобальной эпидемии ожирения актуальность детального исследования данной проблемы возрастает. Для определения стратегии профилактики и лечения потенциальных нарушений репродуктивного здоровья в будущем важно изучать влияние ожирения на менструальную функцию детей.

### **Влияние ожирения на наступление половой зрелости**

Более раннее половое созревание и наступление менархе связаны со статистически значимым увеличением риска развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистой патологии в более позднем возрасте [15–18]. Эти же факторы ассоциируются с увеличением риска развития рака молочной железы после менопаузы и общей смертности [2, 15].

В долгосрочном исследовании (2018) участвовали около 1000 американских девочек. Установлено, что менструация у девочек с избыточной массой тела или ожирением на начальном этапе исследования начиналась на 0,3 года раньше, чем у девочек с нормальным весом. Вместе с тем у девочек, вес которых был ниже нормы на начальном этапе, менструация начиналась на 0,5 года позже, чем у сверстниц со стандартным весом [19].

Начало полового созревания связано с пульсирующим высвобождением гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) из нейронов гипоталамуса [20–22]. Этот процесс представляет собой результат сложной нейроэндокринной системы, регулируемой многочисленными внутренними и внешними сигналами [21]. ГнРГ стимулирует переднюю долю гипофиза к выработке лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ). Эти гормоны в свою очередь воздействуют на теку яичников и гранулезные клетки соответственно, что приводит к продуцированию андрогенов и эстрадиола яичниками [15, 21, 22]. Регуляция половой системы осуществляется через обратные связи в оси «гипоталамус – гипофиз – яичники», которые поддерживают и контролируют менструальный цикл [15, 23].

Процессы, приводящие к пульсирующему выделению ГнРГ, до конца не изучены. А. Хербисон, изучавший эти процессы у крыс, предположил, что кисспептиновые нейроны, находящиеся в дугообразном ядре, активируют нейропептиды нейрокинин В и динорфин для трансляции сигналов к нейронам ГнРГ, вы-

зывая пульсирующую выработку гонадотропинов. Следовательно, кисспептины, будучи пептидами, закодированными в гене Kiss1, занимают центральное место в процессе управления половым развитием [23, 24].

Считается, что для начала процесса полового созревания требуется определенная «ключевая масса тела». В настоящее время активно изучаются гормон лептин, производимый жировыми клетками, его связь с половым развитием и репродукционными функциями. Лептин передает данные о пищевом статусе тела в нервную систему гипоталамуса, воздействуя на нейроны ГнРГ через активацию нейронов Kiss1. Вероятно, данный гормон действует как модулятор, а не прямой инициатор процесса полового созревания [23, 25].

В одном из исследований концентрация лептина у 77 детей (44 девочки и 33 мальчика) с избыточным весом была выше. То есть существует потенциальный нейроэндокринный механизм, объясняющий раннее начало полового созревания у таких детей [15].

В американском исследовании с участием 343 девочек анализировали состав тела, концентрацию лептина в крови и возраст начала менструации. Результаты показали инверсное соотношение между уровнем лептина и возрастом начала менархе, а также тесную связь между количеством лептина, жировыми запасами и индексом массы тела (ИМТ) [15].

В испанском исследовании с участием 22 девочек с избыточным весом до начала пубертата уровни кисспептина и лептина в крови значительно превышали аналогичные показатели у девочек с нормальным весом [26].

Дополнительные гормональные факторы, способствующие раннему началу полового созревания у девочек с избыточным весом, – усиленное превращение андрогенов в эстрогены в жировых клетках, приводящее к раннему появлению молочных желез, а также последствия гиперинсулинемии в отношении доступности половых стероидов [27, 28]. В частности, устойчивость к действию инсулина при ожирении может вызывать компенсационное увеличение уровня инсулина, в результате чего повышается доступность половых стероидов. Это происходит благодаря стимуляции выработки андрогенов яичниками и корой надпочечников, снижению производства глобулина, связывающего стероиды в печени, и усиленной активности фермента ароматазы в жировых клетках [15, 29].

### **Влияние ожирения на менструальный цикл**

Помимо раннего начала полового созревания и менархе избыточный вес ассоциируется с нестабильными и редкими менструальными циклами, отсутствием менструации, овуляции, возникновением СПКЯ и интенсивными менструальными кровотечениями в подростковом периоде [2, 30, 31].

Избыточный вес в детстве и юности может вызвать нестабильность менструального цикла у девочек в этом возрастном диапазоне. Хотя отсутствующая овуляция

типична для девочек после первой менструации, менструальные циклы становятся регулярными (от 21 до 45 дней) уже в течение первых лет [15].

Согласно данным сербского исследования (n = 835), у девочек, у которых выше ИМТ и процент жировой ткани, более вероятны непостоянные менструальные циклы и увеличенные яичники, что может указывать на потенциальное развитие СПКЯ [32].

Результаты исследования с участием 25 девочек с избыточным весом, которым была выполнена бариатрическая операция в период с 1 ноября 2006 г. по 31 декабря 2008 г., показали повышенное количество нарушений менструального цикла в этой группе. В частности, у 36% из них был диагностирован СПКЯ, у 32% – олигоменорея, 28% – меноррагия. Эти показатели значительно выше среднестатистических данных [33].

Сходство метаболических и нейроэндокринных факторов, вызывающих нарушения менструального цикла у девочек-подростков с ожирением, указывает на общие элементы с СПКЯ [14]. Патологическая основа данного явления включает в себя высокую активность ГнРГ, что стимулирует секрецию ЛГ, при этом подавляя выработку ФСГ [34]. Повышение секреции ЛГ стимулирует производство андрогенов клетками оболочки яичника. Гиперинсулинемия, которая часто сопровождается ожирением, дополнительно усиливает производство андрогенов яичниками, синтез андрогенов в надпочечниках и подавляет образование белков, связывающих половые гормоны в печени, вследствие чего усиливается гиперандрогения. Недостаток ФСГ вызывает прекращение развития фолликулов, что можно заметить по присутствию множества небольших фолликулов без явного доминирующего фолликула, а также отсутствию овуляции [35]. В лабораторных анализах пациенток с избыточным весом часто отмечаются повышенные уровни свободного и общего тестостерона, андростендиона, сниженный уровень глобулинов, связывающих половые гормоны, незначительное увеличение уровня дегидроэпиандростерона сульфата и иногда повышенное соотношение ЛГ/ФСГ [15].

Результаты исследования, в котором участвовали 74 девочки на стадии полового созревания с избыточным весом и 30 девочек с нормальным весом, продемонстрировали повышенный уровень андрогенов у девочек с ожирением. У тех, кто страдал от ожирения, в начальной фазе полового развития концентрации тестостерона были заметно выше. Кроме того, у них отмечался сниженный уровень белков, связывающих половые гормоны, что приводило к увеличению свободного тестостерона. У этих девочек уровни инсулина были повышенными. Дополнительные исследования подтвердили связь между общим процентом жировой ткани и концентрацией андрогенов [36].

Похожее исследование, в котором участвовала 91 корейская девочка в возрасте от шести до 17 лет, показало значимо повышенные концентрации свободного тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата у девочек с избыточным весом на этапе полового

развития. Интересно, что уровни свободного тестостерона были приблизительно в два раза выше у девочек с избыточным ИМТ по сравнению с девочками с нормальной массой тела [37].

Избыточный вес ассоциируется с рядом негативных последствий как для психологического, так и для физического состояния. Речь, в частности, идет об увеличенном риске развития гиперплазии и рака эндометрия из-за продолжительного воздействия высоких уровней эстрогена на эндометрий без контролирующего действия прогестерона на фоне хронической ановуляции [38–40]. Кроме того, могут возникнуть проблемы с фертильностью, нарушения липидного спектра крови, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, снизиться чувствительность к инсулину [39].

### Дисменорея

Ожирение дополнительно связано с более высокими показателями дисменореи, предменструальных расстройств и обильных менструальных кровотечений [41–43], но точные механизмы этого процесса до конца не изучены.

*Простагландины (ПГ).* У женщин, страдающих сильной дисменореей, часто повышен уровень ПГ в эндометрии. Это сопровождается увеличенным уровнем ПГЕ2 в крови. Учитывая, что ПГЕ2 может способствовать накоплению жира, есть вероятность, что у женщин с ожирением этот процесс усиливается [15, 44].

*Порог болевой чувствительности.* Предполагается, что люди с избыточным весом более чувствительны к различным видам боли, например неврологической. Это может объясняться множеством факторов, таких как хроническое воспаление, нейроиммунные изменения или механическое напряжение, связанное с избыточной массой тела. Таким образом, женщины с высоким ИМТ часто имеют более выраженную реакцию на симптомы дисменореи [5, 9, 45].

Хотя эти теории предлагают разумное объяснение взаимосвязи между ожирением и дисменореей, требуются дополнительные исследования.

Взаимосвязь между ИМТ и дисменореей, по-видимому, представляет собой U-образную кривую. Таким образом, женщины с низким и высоким ИМТ сталкиваются с проблемой дисменореи чаще, чем девушки со стандартным весом.

Результаты 13-летнего исследования (n = 9671) показали, что женщины с ожирением чаще сталкиваются с постоянной дисменореей [45].

У 217 иранских женщин установлена взаимосвязь между ИМТ, объемом талии, отношением объемов талии и бедер, а также толщиной кожно-жировой складки и дисменореей [4].

### Предменструальные расстройства

Повышенный ИМТ сопутствует росту риска развития предменструальных нарушений [46].

Проспективное когортное исследование с участием 6524 взрослых американок подтверждает,



что высокий ИМТ в детстве ассоциируется с большим риском появления предменструальных нарушений, а именно предменструального дисфорического расстройства, а также с более выраженными предменструальными симптомами в молодости [4].

В другом американском исследовании участвовали 874 женщины. Выяснилось, что у тех, у кого ИМТ превышает 30 кг/м<sup>2</sup>, вероятность столкновения с предменструальным синдромом (ПМС) в три раза выше, чем у женщин с нормальным весом. При этом выявлена положительная связь между ИМТ и частотой ПМС [47]. В десятилетнем американском исследовании наблюдали развитие ПМС у 1057 женщин. Подтверждена сильная корреляция между ИМТ и вероятностью развития ПМС. В частности, исследователи обнаружили, что на каждые 1 кг/м<sup>2</sup> увеличения ИМТ риск развития ПМС возрастает на 3%, причем такой риск значительно выше у женщин с ИМТ ≥ 27,5 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с женщинами с ИМТ < 20,0 кг/м<sup>2</sup> [15].

### Обильные менструальные кровотечения

Наконец, ожирение может быть связано с обильным менструальным кровотечением [41, 48]. Исследование с участием 121 женщины показало некоторую зависимость между ИМТ и объемом менструаций, представленным графической шкалой оценки (РВАС) в баллах. Для дополнительного анализа использовалась модель на мышах, с помощью которой оценивалось влияние избыточного веса на процесс регенерации эндометрия и продолжительность менструаций. Установлено, что у мышей, находящихся на диете с повышенным содержанием жира, восстановление эндометрия происходит медленнее по сравнению с мышами, которые получают обычную пищу. У мышей в группе с высоким содержанием жиров также отмечается более высокий уровень местных медиаторов воспаления в ткани матки после отмены прогестерона [41]. Таким образом, избыточный вес может нарушать работу эндометрия, усиливая менструальные кровотечения.

Несмотря на то что результаты исследований подтверждают воздействие ожирения на риск рака эндометрия, данных о частоте сильных менструаций у девушек с ожирением недостаточно. Вероятно,

факторы, вызывающие гиперплазию эндометрия, могут стимулировать и интенсивные менструации. Речь идет о повышенной ароматизации андрогенов в эстрогены в жировой ткани, приводящей к гиперэстрогенному состоянию, стимулирующему рост эндометрия, и выработке адипокинов жировой тканью, способствующей возникновению провоспалительного состояния [15, 48, 50].

### Заключение

Многочисленные исследования показывают, что дети с ожирением имеют высокий риск предменструальных нарушений, раннего наступления полового созревания и нарушения менструального цикла, включая дисменорею, интенсивные менструации, отсутствие овуляции. Ключевую роль в этих процессах играет гормон лептин, который производится в жировых клетках организма. Он активно передает информацию о пищевом статусе тела в гипоталамус, воздействуя на нейроны, регулирующие ГнРГ через активацию нейронов Kiss1. Лептин может служить модулятором, стимулируя или задерживая половое развитие, исходя из пищевого статуса организма. Это особенно актуально для детей с избыточным весом, у которых уровни лептина обычно повышены.

Кроме того, у девочек с ожирением часто наблюдается усиленное превращение андрогенов в эстрогены в жировых клетках. Подобный процесс может привести к развитию гиперэстрогенного состояния, которое в свою очередь стимулирует рост эндометрия и вызывает раннее появление молочных желез. Одновременно с этим гиперинсулинемия, часто сопровождающая ожирение, способна увеличивать доступность половых стероидов, стимулируя выработку андрогенов. Возрастает активность ГнРГ, что стимулирует секрецию ЛГ и подавляет секрецию ФСГ. Как следствие – ановуляция и дисменорея.

Определенную роль в развитии дисменореи играют простагландины. Высокие уровни этих веществ в эндометрии могут вызывать сильные боли. Предполагается, что люди с избыточным весом более чувствительны к боли из-за сложного взаимодействия факторов, таких как системное воспаление и нейромунные реакции. ❄

### Литература

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight // [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight).
2. Шогирадзе Л.Д., Грачева О.В., Мильнер Е.Б. и др. Гормональный статус девочек-подростков, страдающих ожирением. Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи / под ред. А.М. Куликова, М.Ф. Ипполитовой. СПб., 2021; 173–174.
3. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и метаанализ научных публикаций за 15-летний период). Вопросы практической педиатрии. 2022; 17 (2): 126–135.
4. Taheri R., Mesbah Ardekani F., Raeisi Shahraki H., et al. Nutritional status and anthropometric indices in relation to menstrual disorders: a cross-sectional study. J. Nutr. Metab. 2020; 2020: 5980685.
5. Rafique N., Al-Sheikh M.H. Prevalence of primary dysmenorrhea and its relationship with body mass index. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2018; 44 (9): 1773–1778.

6. Lu D., Aleknaviciute J., Kamperman A.M., et al. Association between childhood body size and premenstrual disorders in young adulthood. *JAMA Netw. Open.* 2022; 5 (3): e221256.
7. Zhou X., Yang X. Association between obesity and oligomenorrhea or irregular menstruation in Chinese women of childbearing age: a cross-sectional study. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36 (12): 1101–1105.
8. Weihrauch-Blüher S., Wiegand S. Risk factors and implications of childhood obesity. *Curr. Obes. Rep.* 2018; 7 (4): 254–259.
9. Takata K., Kotani K., Umino H. The relationship between body mass index and dysmenorrhea in the general female population. *J. Clin. Med. Res.* 2023; 15 (4): 239–242.
10. Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б., Новикова В.П., Зудинова Е.В. Молекулярные основы фенотипов ожирения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100 (4): 98–105.
11. Shalitin S., Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth – a review. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27 (8): 869–874.
12. Quennell J.H., Mulligan A.C., Tups A., et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology.* 2009; 150 (6): 2805–2812.
13. Maffei S., Morandi A. Body composition and insulin resistance in children. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018; 72 (9): 1239–1245.
14. He Y., Tian J., Blizzard L., et al. Associations of childhood adiposity with menstrual irregularity and polycystic ovary syndrome in adulthood: the childhood determinants of adult health study and the Bogalusa heart study. *Hum. Reprod.* 2020; 35 (5): 1185–1198.
15. Itriyeva K. The effects of obesity on the menstrual cycle. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2022; 52 (8): 101241.
16. Wei S., Schmidt M.D., Dwyer T., et al. Obesity and menstrual irregularity: associations with SHBG, testosterone, and insulin. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17 (5): 1070–1076.
17. Chen X., Liu Y., Sun X., et al. Age at menarche and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Menopause.* 2018; 26 (6): 670–676.
18. Durda-Masny M., Hanć T., Czapla Z., Szwed A. BMI at menarche and timing of growth spurt and puberty in Polish girls – longitudinal study. *Anthropol. Anz.* 2019; 76 (1): 37–47.
19. Biro F.M., Pajak A., Wolff M.S., et al. Age of menarche in a longitudinal US cohort. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2018; 31 (4): 339–345.
20. Новикова В.П., Тыртова Л.В., Евдокимова Н.В. и др. Пропедевтические аспекты изучения эндокринной системы у детей. Учебно-методическое пособие для студентов 3-го курса педиатрического факультета по дисциплине «пропедевтика детских болезней». СПб., 2021, 2022.
21. Новикова В.П., Тыртова Л.В., Евдокимова Н.В. и др. Практикум по оценке полового развития детей. СПб., 2022.
22. Новикова В.П., Грицинская В.Л., Гурова М.М. и др. Практикум по оценке физического развития детей. Учебно-методическое пособие. СПб., 2021.
23. Лискина А.С., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е., Никитина И.Л. Кисспептиновый сигналинг при нарушении менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. *Трансляционная медицина.* 2023; 10 (3): 154–165.
24. Herbison A.E. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12 (8): 452–166.
25. Friedman J. The long road to leptin. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (12): 4727–4734.
26. Pita J., Barrios V., Gavela-Pérez T., et al. Circulating kisspeptin levels exhibit sexual dimorphism in adults, are increased in obese prepubertal girls and do not suffer modifications in girls with idiopathic central precocious puberty. *Peptides.* 2011; 32 (9): 1781–1786.
27. Новикова В.П., Матальгина О.А., Гурова М.М. и др. Практикум по написанию статусов врачебного объективного обследования детей. Учебно-методическое пособие для студентов 3-го курса педиатрического факультета. СПб., 2022.
28. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. *Педиатр.* 2019; 10 (2): 83–87.
29. Laru J., Nedelec R., Koivuaho E., et al. BMI in childhood and adolescence is associated with impaired reproductive function – a population-based cohort study from birth to age 50 years. *Hum. Reprod.* 2021; 36 (11): 2948–2961.
30. Marinelli S., Napolitano G., Straccamore M., Basile G. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed.* 2022; 93 (4): e2022278.
31. Евдокимова Н.В., Новикова В.П., Гурина О.П. и др. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции у детей с ожирением. *FORCIPE.* 2022; 5 (S2): 194–195.
32. Radivojevic U.D., Lazovic G.B., Kravic-Stevovic T.K., et al. Differences in anthropometric and ultrasonographic parameters between adolescent girls with regular and irregular menstrual cycles: a case-study of 835 cases. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2014; 27 (4): 227–231.
33. Hillman J.B., Miller R.J., Inge T.H. Menstrual concerns and intrauterine contraception among adolescent bariatric surgery patients. *J. Womens Health. (Larchmt.).* 2011; 20 (4): 533–538.



34. Lv B., Xing C., He B. Effects of bariatric surgery on the menstruation- and reproductive-related hormones of women with obesity without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2022; 18 (1): 148–160.
35. Chen X., Xi H., Ji L., et al. Relationships between menstrual status and obesity phenotypes in women: a cross-sectional study in northern China. *BMC Endocr. Disord.* 2020; 20 (1): 91.
36. McCartney C.R., Blank S.K., Prendergast K.A., et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (2): 430–436.
37. Kang M.J., Yang S., Hwang I.T. The impact of obesity on hyperandrogenemia in Korean girls. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2016; 21 (4): 219–225.
38. Лисовский О.В., Панкратова П.А., Лисица И.А. и др. Выявление стереотипов реагирования подростков с использованием шкалы оценки пищевого поведения. Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья подростков и молодежи. Сборник трудов VI Научно-практической конференции. СПб., 2022; 236–238.
39. Евдокимова Н.В. Риск артериальной гипертензии у детей различного возраста с ожирением. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9 (4): 55–58.
40. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. и др. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. 2-е изд., испр. и доп. СПб., 2014.
41. Reavey J.J., Walker C., Murray A.A., et al. Obesity is associated with heavy menstruation that may be due to delayed endometrial repair. *J. Endocrinol.* 2021; 249 (2): 71–82.
42. Shi L., Jiang Z., Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 1056871.
43. Smith J.D., Fu E., Kobayashi M.A. Prevention and management of childhood obesity and its psychological and health comorbidities. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2020; 16: 351–378.
44. Kim J.H. Body weight changes in obese women and menstruation. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2017; 32 (2): 219–220.
45. Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol. Rev.* 2014; 36: 104–113.
46. McDonald M.E., Bender D.P. Endometrial cancer: obesity, genetics, and targeted agents. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2019; 46 (1): 89–105.
47. Masho S.W., Adera T., South-Paul J. Obesity as a risk factor for premenstrual syndrome. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2005; 26 (1): 33–39.
48. Kafaei-Atrian M., Mohebbi-Dehnavi Z., Sayadi L., et al. The relationship between the duration of menstrual bleeding and obesity-related anthropometric indices in students. *J. Educ. Health Promot.* 2019; 8: 81.
49. Wood P.L., Bauman D. Gynaecological issues affecting the obese adolescent. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015; 29 (4): 453–465.
50. Negi P., Mishra A., Lakhera P. Menstrual abnormalities and their association with lifestyle pattern in adolescent girls of Garhwal, India. *J. Family Med. Prim. Care.* 2018; 7 (4): 804–808.

## Menstrual Cycle Disorders in Obese Adolescent Girls

L.D. Shogiradze<sup>1</sup>, A.S. Mirnaya<sup>2</sup>, Yu.S. Pozanskaya<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> City Children's Clinic № 19, Saint Petersburg

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>3</sup> Saint Petersburg Medical and Technical College

Contact person: Laura D. Shogiradze, laura-leona@yandex.ru

*The considered materials highlight the relationship between obesity in childhood and teenage years and menstrual disorders in girls. Particular attention is focused on the effects of excess body mass index on early puberty, dysmenorrhea, premenstrual disorders and copious menstrual bleeding. The potential pathophysiological mechanisms by which obesity can modulate the above-mentioned problems are investigated, in particular, due to the endocrine activity of adipose tissue, especially excessive production of the hormone leptin, which stimulates reproductive function. Additional risk factors, such as hyperinsulinemia, enhance the aromatization of androgens into estrogens, contributing to early telarche. Enzymatic liver disorders lead to dishormonal disorders, causing hyperandrogenism, increased secretion of luteinizing hormone, lack of follicle-stimulating hormone and anovulatory menstrual cycles. The cause of dysmenorrhea may be obesity. Heavy menstrual bleeding can be caused by overweight against the background of changes in endometrial function and pro-inflammatory conditions associated with obesity.*

**Keywords:** obesity, menstrual cycle, dysmenorrhea, copious menstrual bleeding, early puberty

<sup>1</sup> Российский университет медицины

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Влияние сахарного диабета на женское репродуктивное здоровье

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН<sup>1,2</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,3,4</sup>, Л.Г. Пивазян<sup>2</sup>, А.А. Закарян<sup>5</sup>, З.У. Джаруллаева<sup>5</sup>, М.А. Лошкарева<sup>5</sup>, А.А. Грдзелишвили<sup>5</sup>

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

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Влияние сахарного диабета на женское репродуктивное здоровье. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 46–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-46-50

*Проанализированы клинические исследования влияния сахарного диабета на репродуктивное женское здоровье. Поиск зарубежных и отечественных клинических исследований осуществлялся в базах данных PubMed, Cochrane Library с помощью ключевых слов. Как показал анализ, пациентки с сахарным диабетом имеют повышенный риск развития рака яичников (РЯ). Чтобы снизить его, необходимо исследовать любые факторы риска и обеспечить раннюю диагностику и лечение. Требуются дальнейшие исследования для уточнения патофизиологической связи между сахарным диабетом и РЯ и раннего выявления пациенток с более высоким риском развития РЯ. Метформин способен косвенно влиять на риск развития РЯ у пациенток с диабетом. Но подтвердить или опровергнуть это можно только в ходе дальнейших исследований.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, подростки, репродуктивная система, рак яичников

## Введение

Сахарный диабет (СД) – это группа наследственных эндокринных нарушений, характеризующихся хронической гипергликемией или нарушением биологической активности инсулина [1]. В отчете Международной диабетической федерации за 2017 г. сказано, что к 2045 г. число больных СД достигнет примерно 693 млн (9,9%), что в 1,5 раза выше аналогичного показателя 2017 г. (451 млн, 8,4%) среди взрослого населения [2]. СД 1-го типа обычно проявляется в раннем возрасте. Заболевание может вызвать ряд расстройств, включая вегетативные, обменно-эндокринные, психоэмоциональные и сексуальные, которые в конечном итоге негативно отражаются на репродуктивном здоровье женщины [3, 4].

В настоящее время СД приобрел характер пандемии, участились случаи выявления СД у детей и подростков. У больных СД имеют место деструкция клеток поджелудочной железы и дистрофия бета-клеток островков Лангерганса вследствие хронической гипергликемии.

Доказано, что СД влияет на прогноз сопутствующих заболеваний, выживаемость больных. У онкологических больных на фоне СД увеличивается риск смерти по сравнению с онкологическими больными с нормогликемией.

Как яичников (РЯ) – ведущая причина смерти женщин с онкологическими гинекологическими заболеваниями, пятая по значимости причина смерти у женщин [5, 6]. Высокая смертность от РЯ обусловлена, в частности, поздним скринингом. Это подчеркивает важность идентификации факторов риска в целях снижения риска развития РЯ. Однако некоторые факторы риска остаются спорными и до конца неясными. Раннее выявление и вмешательство имеют жизненно важное значение [7]. Актуальность проблемы связана с тем, что эндокринные нарушения на фоне СД неблагоприятно воздействуют на репродуктивное здоровье девочек, что может привести к различным осложнениям: преэклампсии, эклампсии, гестационному СД и т.д. У девушек с СД частота встречаемости нарушений в менструальном цикле значительно выше, чем у девушек без диабета.

Спектр репродуктивных проблем со здоровьем при диабете широк и включает в себя задержку полового созревания и менархе, нарушения менструального цикла, бесплодие, неблагоприятные исходы беременности и потенциально раннюю менопаузу. Кроме того, диабет способен осложнить уже имеющиеся заболевания репродуктивной системы. Многолетняя смертность от РЯ среди больных СД достоверно выше,

чем среди больных РЯ без СД. Показано, что СД увеличивает риск последующей заболеваемости РЯ примерно на 17%.

Особое место в развитии РЯ на фоне СД занимают гиперинсулинемия и увеличение биодоступности инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Инсулин косвенно влияет на онкогенез за счет снижения уровня IGF-связывающего белка 1. Концентрация IGF-1 при РЯ выше, чем в здоровой ткани яичников [8].

По мнению ряда исследователей, СД негативно влияет на прогноз пациенток со злокачественными новообразованиями через инсулинорезистентность (ИР) и дефицит инсулина. ИР – состояние, при котором инсулин, несмотря на его повышенное количество, секретируемое в кровоток, не может удовлетворить метаболические потребности периферических тканей. ИР может индуцировать экспрессию цитокинов (например, интерлейкина 6), обладающих опухоль-стимулирующим эффектом, что увеличивает вероятность развития регионарных или отдаленных метастазов (например, метастазы в диафрагме или печени). У пациенток с РЯ высокой стадии ИР может усугублять кахексию, способствуя прогрессированию атрофии мышц за счет истощения белка.

Биологические исследования показали, что гипергликемия связана с повышенной экспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). В результате увеличивается риск метастазирования или прогрессирования опухоли за счет индукции ангиогенеза. Больные РЯ с СД или без СД могут получать разное лечение, поскольку у первых обычно чаще встречаются другие сопутствующие заболевания (например, сердечно-сосудистые, хроническая болезнь почек), состояние здоровья хуже. Разное лечение может привести к дифференциальному прогнозу впоследствии [9].

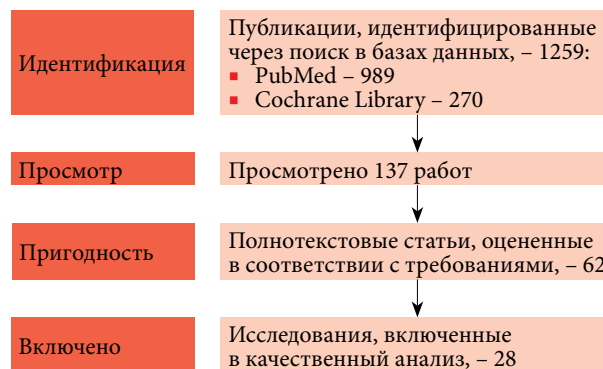
Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) представляет собой дисфункцию яичников, связанную с очень ранним старением яичников. ПНЯ – потеря нормальной функции яичников в возрасте до 40 лет. Хотя причина ПНЯ в большинстве случаев остается невыясненной, нельзя исключать СД как фактор риска.

## Материал и методы

Поиск клинических исследований влияния СД на репродуктивное женское здоровье осуществлялся в базах данных PubMed, Cochrane Library по ключевым словам: reproductive health, adolescent, diabetes mellitus.

## Результаты и обсуждение

В результате поиска обнаружено 137 исследований. Скринингу подвергнуты 90 статей. В ходе отбора изучены 62 статьи, опубликованные за последние несколько лет. Проведен полнотекстовый анализ выбранных исследований. Для качественного синтеза отобраны 28 исследований (рисунок).



Алгоритм поиска работ в базах данных

## Влияние сахарного диабета на выживаемость при раке яичников

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что СД значительно снижает выживаемость пациенток с РЯ. Увеличенный уровень глюкозы ниже диагностического порога диабета также связывают с повышенным риском развития рака. С увеличением распространенности СД возрастает риск развития рака и смертности, что вызывает серьезную озабоченность во всем мире. Диабет представляет собой фактор риска развития рака, особенно гепатоцеллюлярного, гепатобилиарного, поджелудочной железы, молочной железы, яичников, эндометрия и желудочно-кишечного тракта. Подтверждение связи между СД и злокачественным новообразованием важно для контроля факторов образа жизни.

В ряде когортных исследований установлена взаимосвязь между СД и РЯ. Так, М.М. Shah и соавт. провели ретроспективное когортное исследование с участием пациенток с эпителиальным РЯ. Диагноз СД имел место у 62 (17%) из 367 больных. У пациенток с РЯ и СД выживаемость была ниже, чем у больных без СД. Кроме того, показано, что применение метформина не повлияло на результаты лечения [10]. S. Akhavan и соавт. рассмотрели влияние СД на общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациенток с РЯ. В ретроспективном когортном исследовании участвовали 215 женщин с РЯ. Показано, что у пациенток с СД (относительный риск (ОР) 27,97; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 23,63–32,30) показатель ОВ ниже, чем у пациенток без СД (ОР 41,01; 95% ДИ 38,84–43,17) [11]. В когортном исследовании P. Ballotari и соавт. участвовали 383 799 больных без диабета и 23 358 с диабетом. Во время наблюдения было выявлено 1464 случая рака у больных диабетом. Показано, что на фоне диабета общая заболеваемость раком выше. Повышенный риск развития рака наиболее выражен у больных СД 2-го типа и у применяющих инсулин, в частности при комбинированной терапии [12].

В исследовании К. Kohansal и соавт. анализировали связь между диабетом 2-го типа и риском смерти от рака. В течение 12,7 года было выявлено 37 343 случая смерти от рака, в частности от рака эндометрия (ОР 2,73; 95% ДИ 1,53–4,85) и РЯ (ОР 1,60; 95% ДИ 1,06–2,42) [13].

Целью исследования L. Wang и соавт. было установление взаимосвязи между СД и заболеваемостью РЯ на основании результатов когортных исследований (13 статей, 14 когорт). Авторы предположили, что у пациенток с СД риск развития РЯ выше, чем у пациенток без СД (ОР 1,19; 95% ДИ 1,06–1,34;  $p = 0,004$ ) [14].

Как показали систематический обзор и метаанализ L. Wang и соавт., у женщин с СД риск развития РЯ на 20% выше по сравнению с пациентками без СД [15].

#### Связь между применением метформина и выживаемостью при раке яичников

Метформин принадлежит к семейству бигуанидов и является наиболее широко назначаемым пероральным противодиабетическим препаратом. Препарат считается безопасным и эффективным при лечении СД 2-го типа. Согласно результатам ряда исследований, метформин способен снижать ИР и повышать чувствительность к инсулину у пациентов с СД.

M. Guo и соавт. проанализировали применение метформина у женщин с РЯ. Установлено, что использование метформина ассоциируется со снижением смертности у женщин с РЯ, что может не зависеть от диабетического статуса контрольной группы, времени приема метформина или значения индекса массы тела и приема сопутствующих препаратов. Но клинические факторы, которые способны напрямую влиять на взаимосвязь между применением метформина и снижением смертности, остаются мало изученными [16].

Эффекты метформина при РЯ изучали в ретроспективном исследовании с участием 568 пациенток с РЯ. 48 (8,5%) из них имели СД 2-го типа и постоянно принимали метформин, 34 (5,9%) – СД 2-го типа и не принимали метформин, 22 (3,9%) женщины с СД 2-го типа прекратили прием метформина. 464 (81,7%) пациентки с РЯ без СД представляли контрольную группу. У больных РЯ и СД, принимавших метформин, отмечались более высокие показатели ВБП и ОВ, чем у больных СД, не получавших метформин, а также у тех, кто прекратил его прием, и больных РЯ без СД ( $p = 0,001$ ). Использование метформина ассоциировалось с более низким риском рецидива заболевания (ОР 0,34; 95% ДИ 0,27–0,67;  $p < 0,01$ ) и смерти, связанной с заболеванием (ОР 0,29; 95% ДИ 0,13–0,58;  $p = 0,03$ ), среди больных РЯ и СД. Указано также, что метформин может снизить риск рецидива заболеваемости и смерти у пациенток с РЯ, но важно не прекращать его прием [17].

L. Li и соавт. показали, что лечение метформином блокирует функцию супрессорных клеток миелоидного происхождения (МСК) у пациенток с РЯ за счет подавления экспрессии и эктоферментной активности CD39 и CD73 в моноцитарных и полимононуклеарных субпопуляциях МСК. Метформин запускает активацию АМФ-активируемой протеинкиназы альфа и впоследствии подавляет индуцируемый гипоксией

фактор альфа, критичный для индукции экспрессии CD39/CD73 в МСК. Согласно результатам исследования, метформин может приносить клиническую пользу за счет улучшения противоопухолевого Т-клеточного иммунитета путем ослабления CD39/CD73-зависимой иммуносупрессии МСК у пациенток с РЯ [18].

J. Shi и соавт. оценивали влияние метформина на риск смерти от РЯ. Показано, что использование метформина связано с более низкой заболеваемостью и лучшим прогнозом РЯ у пациенток с СД. Но для подтверждения этого требуются интервенционные исследования [19].

На способность метформина снижать риск развития РЯ указывают также K. Zhang и соавт. Пациентки, принимающие метформин, имеют значительно сниженный риск РЯ (отношение шансов (ОШ) 0,70; 95% ДИ 0,65–0,76) по сравнению с теми, кто не получает препарат. Авторы исследования также сравнили метформин с другими противодиабетическими препаратами в отношении влияния на риск развития рака. Согласно полученным данным, на фоне применения метформина этот риск значительно снижается (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,73–0,87) [20].

Данные M.-Z. Lu и соавт. свидетельствуют о потенциальном противоопухолевом эффекте метформина. Исследователи продемонстрировали, что метформин оказывает потенциальное профилактическое действие у женщин с СД при РЯ (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,34–1,11;  $p < 0,001$ ). Кроме того, метформин может значительно повышать ВБП и ОВ у пациенток с РЯ независимо от наличия у них СД [21].

T.-T. Gong и соавт. в своем метаанализе пришли к выводу, что постдиагностическое использование метформина ассоциируется с увеличением ОВ и ВБП у больных РЯ и СД [22].

Следует отметить, что в ряде исследований не установлено связи между применением метформина и выживаемостью при РЯ. Например, в когортном исследовании E. Urpilainen и соавт. участвовали женщины с СД и РЯ. Пациенток разделили на группы в зависимости от принимаемых ими препаратов в течение трех последних лет до диагноза РЯ. Авторы пришли к выводу, что результаты неубедительны в отношении взаимосвязи между приемом метформина и выживаемостью при РЯ [23].

Связи между применением метформина и смертностью от РЯ не обнаружили и S. Garcia и соавт. В исследование был включен 2291 больной. Из них 180 (7,9%) принимали метформин. Использование метформина не ассоциировалось с увеличением ОВ во всей когорте (ОР 0,96; 95% ДИ 0,75–1,23) или когорте сопоставимой выборки (ОР 0,88; 95% ДИ 0,66–1,17). Тем не менее авторы предположили, что метформин может быть эффективным в определенной подгруппе больных [24].

На отсутствие связи между приемом метформина и выживаемостью при РЯ указали S.-B. Wang и соавт. В метаанализ было включено шесть ретроспективных когортных исследований с участием 2638 больных



РЯ. Метформин не ассоциировался с увеличением ОВ (ОР 0,78; 95% ДИ 0,54–1,12;  $p = 0,175$ ) и ВБП (ОР 0,49; 95% ДИ 0,20–1,17;  $p = 0,106$ ) у больных РЯ по сравнению с теми, кто не принимал метформин [17].

В исследовании J.Y. Park и соавт. у 22,5% пациенток с РЯ был диагностирован СД, а 11,7% принимали метформин. Различий в показателях смертности пациенток, принимавших и не принимавших метформин, не установлено. Однако анализ длительности применения метформина показал связь между длительным приемом ( $\geq 720$  дней) и увеличением ОВ [25].

**Преждевременная недостаточность яичников, ассоциированная с сахарным диабетом**

ПНЯ относят к одной из основных причин развития ранней менопаузы. ПНЯ характеризуется аменореей и дефицитом половых гормонов, а также снижением овариального резерва, что в совокупности приводит к ускоренному снижению функции яичников и раннему наступлению менопаузы [26]. Ранняя менопауза характеризуется быстрой потерей фолликулов и ПНЯ [27, 28].

В систематический обзор и метаанализ P. Anagnostis и соавт. были включены четыре когортных исследования с периодом наблюдения от восьми до десяти лет. Продемонстрировано, что пациентки с ПНЯ и/или ранней менопаузой имеют повышенный риск развития СД 2-го типа [29].

В исследовании Y. Yoshida и соавт. показано, что СД 2-го типа значительно меняет влияние ранней менопаузы на риск сердечно-сосудистых заболеваний [30].

L. Shen и соавт., оценив связь между ранней менопаузой и распространенностью СД, пришли к выводу,

что ранняя менопауза связана с повышенной встречаемостью СД у населения [31].

По мнению M.F. Wellons и соавт., СД значительно влияет на функцию яичников, вызывая ПНЯ [32].

### Заключение

Диабет представляет собой фактор риска для многих заболеваний. В перечень потенциально смертельных сопутствующих заболеваний следует внести рак.

Рак яичников относится к числу наиболее летальных злокачественных новообразований в гинекологии в связи с поздней диагностикой и возникновением химиорезистентности. Чтобы снизить риск развития РЯ, необходимо исследовать любые факторы риска и обеспечить раннюю диагностику и лечение. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения патофизиологической связи между СД и РЯ и раннего выявления пациенток с более высоким риском развития РЯ. Установление связи между СД и раком важно для контроля факторов образа жизни.

Риск развития РЯ и других гинекологических заболеваний значительно выше у пациенток с СД. У пациенток с РЯ и СД показатели ОВ ниже.

Применение метформина снижает риск рецидива заболевания. Тем не менее убедительных доказательств связи между использованием антигипергликемических препаратов и выживаемостью при РЯ нет.

Вопрос, увеличивает ли ПНЯ риск развития СД, остается дискуссионным.

Необходимы более долгосрочные исследования для оценки множества факторов, нарушающих функцию яичников у женщин с диабетом. Все больные СД должны проходить рекомендуемые согласно полу и возрасту скрининги на рак. ❖

### Литература

1. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. М., 2022.
2. International Diabetes Federation IDF diabetes atlas. 9<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
3. Сибирская Е.В. Механизмы нарушения менструального цикла у больных сахарным диабетом 1-го типа: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
4. Сибирская Е.В., Блинникова Е.С. Сахарный диабет и беременность (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2020; 26 (6): 122–130.
5. Nimmagadda S., Penet M.-F. Ovarian cancer targeted theranostics. Front. Oncol. 2020; 9: 1537.
6. Bergsten T.M., Burdette J.E., Dean M. Fallopian tube initiation of high grade serous ovarian cancer and ovarian metastasis: mechanisms and therapeutic implications. Cancer Lett. 2020; 476: 152–160.
7. Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian cancer: an integrated review. Semin. Oncol. Nurs. 2019; 35 (2): 151–156.
8. Lee J.Y., Jeon I., Kim J.W., et al. Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int. J. Gynecol. Cancer. 2013; 23 (3): 402–412.
9. Zhang D., Zhao Y., Wang T., et al. Diabetes mellitus and long-term mortality of ovarian cancer patients. A systematic review and meta-analysis of 12 cohort studies. Diabetes Metab. Res. Rev. 2017; 33 (4).
10. Shah M.M., Erickson B.K., Matin T., et al. Diabetes mellitus and ovarian cancer: more complex than just increasing risk. Gynecol. Oncol. 2014; 135 (2): 273–277.
11. Akhavan S., Ghahghaei-Nezamabadi A., Modaresgilani M., et al. Impact of diabetes mellitus on epithelial ovarian cancer survival. BMC Cancer. 2018; 18 (1): 1246.
12. Ballotari P., Vicentini M., Manicardi V., et al. Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy. BMC Cancer. 2017; 17 (1): 703.
13. Kohansal K., Masrouri S., Khalili D., et al. Changes in fasting plasma glucose status and risk of mortality events in individuals without diabetes over two decades of follow-up: a pooled cohort analysis. Cardiovasc. Diabetol. 2022; 21 (1): 267.

14. Wang L., Wang L., Zhang J., et al. Association between diabetes mellitus and subsequent ovarian cancer in women: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (16): e6396.
15. Wang L. Zhong L., Xu B., et al. Diabetes mellitus and the risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ Open*. 2020; 10 (12): e040137.
16. Guo M., Shang X., Guo D. Metformin use and mortality in women with ovarian cancer: an updated meta-analysis. *Int. J. Clin. Practice*. 2022.
17. Wang S.-B., Lei K.J., Liu J.P., Jia Y.M. Continuous use of metformin can improve survival in type 2 diabetic patients with ovarian cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (29): e7605.
18. Li L., Wang L., Li J., et al. Metformin-induced reduction of CD39 and CD73 blocks myeloid-derived suppressor cell activity in patients with ovarian cancer. *Cancer Res*. 2017; 78 (7): 1779–1791.
19. Shi J., Shi J., Zhang C.L., et al. Association of metformin use with ovarian cancer incidence and prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2019; 29 (1): 140–146.
20. Zhang K., Bai P., Dai H., Deng Z. Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Prim. Care Diabetes*. 2021; 15 (1): 52–58.
21. Lu M.-Z., Li D.-Y., Wang X.-F. Effect of metformin use on the risk and prognosis of ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Panminerva Medica [Preprint]*. 2019.
22. Gong T.-T., Wu Q.J., Lin B., et al. Observational studies on the association between post-diagnostic metformin use and survival in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol*. 2019; 9: 458.
23. Urpilainen E., Marttila M., Hautakoski A., et al. Prognosis of ovarian cancer in women with type 2 diabetes using metformin and other forms of antidiabetic medication or statins: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 767.
24. Garcia C., Yao A., Camacho F., et al. A SEER-Medicare analysis of the impact of metformin on overall survival in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol*. 2017; 146 (2): 346–350.
25. Park J.Y., Lim M.C., Baek M.H., et al. Impact of metformin on survival outcome in ovarian cancer: a nationwide population-based cohort study. *J. Gynecol. Oncol*. 2021; 32 (4): e65.
26. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников. *Проблемы репродукции*. 2021; 27 (1): 6–12.
27. Conway G.S. Premature ovarian insufficiency, menopause, and hormone replacement therapy. In: *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*. Cham: Springer International Publishing, 2019; 803–815.
28. Gunning M.N., Troia L., Janse F.J., et al. Premature ovarian insufficiency. *Female Reprod. Dysfunct*. 2020; 287–307.
29. Anagnostis P., Christou K., Artzouchaltzi A.-M., et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol*. 2019; 180 (1): 41–50.
30. Yoshida Y., Chen Z., Baudier R.L., et al. Early menopause and cardiovascular disease risk in women with or without type 2 diabetes: a pooled analysis of 9,374 postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2021; 44 (11): 2564–2572.
31. Shen L., Song L., Li H., et al. Association between earlier age at natural menopause and risk of diabetes in middle-aged and older Chinese women: the Dongfeng-Tongji cohort study. *Diabetes Metab*. 2017; 43 (4): 345–350.
32. Wellons M.F., Matthews J.J., Kim C. Ovarian aging in women with diabetes: an overview. *Maturitas*. 2017; 96: 109–113.

### The Impact of Diabetes Mellitus on the Women's Reproductive Health

L.V. Adamyanyan, PhD, Prof., Academician of RASci<sup>1,2</sup>, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>, L.G. Pivazyanyan<sup>2</sup>, A.A. Zakaryanyan<sup>5</sup>, Z.U. Dzharullaeva<sup>5</sup>, M.A. Loshkareva<sup>5</sup>, A.A. Grdzlishvili<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>4</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

*Clinical studies of the effect of diabetes mellitus on women's reproductive health have been analyzed. The search for foreign and domestic clinical trials was carried out in the PubMed and Cochrane Library databases using keywords. As the analysis showed, patients with diabetes mellitus have an increased risk of developing ovarian cancer (ovarian cancer). To reduce it, it is necessary to investigate any risk factors and ensure early diagnosis and treatment. Further studies are required to clarify the pathophysiological relationship between diabetes mellitus and breast cancer and to identify patients with a higher risk of developing breast cancer early. Metformin can indirectly affect the risk of developing breast cancer in diabetic patients. But this can only be confirmed or refuted in the course of further research.*

**Keywords:** diabetes mellitus, adolescents, reproductive system, ovarian cancer

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)



<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>3</sup> Российский университет медицины

# Метаболический синдром у подростков

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>, И.В. Караченцова, к.м.н.<sup>1,2</sup>, Е.В. Кандыков<sup>1</sup>, В.Р. Зиборова<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Кандыков Е.В., Зиборова В.Р. Метаболический синдром у подростков. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 52–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-52-55

*В статье проанализированы данные клинических и статистических исследований метаболического синдрома у подростков. Рассмотрены факторы риска развития, диагностика, профилактика и лечение заболевания. Поиск работ осуществлялся в базе PubMed и электронно-библиотечной системе «Лань».*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, подростки, дети, ожирение

## Введение

Метаболический синдром (МС) – не заболевание, а состояние, которое включает в себя абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, гипертриглицеридемию, нарушение гомеостаза и хроническое воспаление. Правильная диагностика МС имеет особое клиническое значение на его раннем этапе, поскольку с МС ассоциируется возникновение множества заболеваний, поражающих различные органы и системы организма.

МС, названный на I Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому пандемией XXI в. [1], стал характерной чертой урбанизированных обществ.

У мужчин МС регистрируется чаще, чем у женщин. Распространенность МС в детской и подростковой популяции составляет от 4 до 28,7%. Такой широкий диапазон обусловлен сложностью диагностики синдрома у детей и подростков, у которых он может проявляться в разных сочетаниях его компонентов [1]. При этом частота встречаемости МС существенно выше у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением [2].

Актуальность изучения МС связана не только с его широкой распространенностью в детской популяции, но и с тем, что с ним ассоциируется развитие атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистой патологии [3]. Кроме того, с МС связан ряд гинекологических заболеваний, например синдром поликистозных яичников (СПКЯ), аденокарцинома эндотелия, бесплодие у женщин [1] и гипериурикемия у детей и взрослых [4].

## Краткая историческая справка

Высокая частота встречаемости артериальной гипертензии в сочетании с атерогенной дислипидемией, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа отмечалась врачами-клиницистами и физиологами столетия назад [5]. Однако понятие МС было введено только в 1966 г. J. Gamus назвал его метаболическим трисиндромом, предположив, что гиперлипидемия, сахарный диабет и подагра имеют общий патогенетический механизм.

В 1989 N. Kaplan акцентировал внимание на абдоминальном ожирении как факторе, способствующем развитию МС, и ввел понятие смертельного квартета. В 1992 г. S.M. Haffner предложил термин «синдром инсулинорезистентности».

В 1990-х гг. наиболее предпочтительным стал термин «метаболический синдром», поскольку он более полно раскрывает этиологию заболевания [1].

В 2000 г. Американской ассоциацией клинических эндокринологов для метаболического синдрома в Международной классификации болезней (МКБ) 9-го пересмотра был предусмотрен шифр – «дисметаболический синдром X». Тем не менее в МКБ 10-го пересмотра как таковой диагноз метаболического синдрома отсутствует. Рубрицированы лишь эссенциальная артериальная гипертензия – код I10 и ожирение – код E66.9. Как правило, при установлении диагноза используется двойная кодировка – I10 и E66.9. В зависимости от того, что превалирует, тот или иной код ставится на первое место.



Примеры диагностических заключений:

1. Диагноз: ожирение I стадии. Нарушение толерантности к глюкозе. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 2 (высокий).
2. Диагноз: ожирение III стадии. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе. Гиперурикемия. Артериальная гипертензия 1-й степени, риск 3 (высокий).

### Этиология и факторы риска

Собственно МС манифестирует непосредственно в подростковом возрасте, а факторы, способствующие его развитию, начинают формироваться задолго до того, как МС проявит себя. К основным факторам, способствующим развитию МС, относят:

- лишний вес и несбалансированное питание, свойственные урбанизированному обществу, впоследствии приводят к необратимому структурному изменению фосфолипидов клеточной мембраны и нарушению экспрессии генов. Данные факторы являются основными, но не единственными, приводящими к развитию МС;
- гиподинамия, замедляющая процессы утилизации триацилглицеролов в жировой и мышечной ткани и снижающая транслокацию транспортера глюкозы в мышцах, приводит к развитию инсулинорезистентности;
- генетическая предрасположенность. Исследование семей, родословных, близнецов, имеющих родственников с сахарным диабетом 2-го типа, позволило убедиться, что инсулинорезистентность может быть генетически обусловлена. Так, на данный момент описано свыше 50 мутаций гена инсулина, локализованного на 19-й хромосоме [5];
- нарушение сна. Хронический недосып и нарушения сна у детей и подростков служат триггерами появления гипертензии и инсулинорезистентности с возможным последующим развитием МС. Следует отметить, что сокращение или увеличение продолжительности сна может также привести к появлению избыточной массы тела (из-за неправильной работы эндокринной системы вследствие нарушения сна) у детей дошкольного возраста [6].

Кроме того, риск развития МС у мальчиков в подростковом возрасте несколько выше (6,1%), чем у девочек (2,1%).

### Патогенез

В основе патогенеза МС лежит инсулинорезистентность, обусловленная нарушением работы инсулиновых рецепторов. Природа нарушения усвоения инсулина может быть разной. Подобное нарушение может быть спровоцировано выведением из жировых клеток противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, лептин, резистин. Эти цитокины негативно влияют на усвоение инсулина. Данная патология может быть также обусловлена нарушением передачи сигнала к инсулиновым рецепторам или дефектом в их строении. Немаловажную роль играет и распределение разных видов

жира в теле человека, поскольку висцеральный жир может способствовать развитию резистентности к инсулину в большей степени, чем подкожный. При ожирении верхней части тела выделение неэтерифицированных жирных кислот оказывает схожий эффект на печень и мышцы. Причины могут быть эндокринологического характера: недостаточность соматотропного гормона (например, у детей с врожденной соматотропной недостаточностью, гипофизарным нанизмом), гиперреактивность системы «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», что нередко встречается именно в подростковом периоде.

### Клиническая картина и диагностика

Единого определения МС не существует [7]. Однако большинство авторов выделяют четыре характерных признака МС: инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение (оценивается по окружности талии с учетом возраста и пола пациента). В некоторых литературных источниках в компоненты МС включены такие факторы, как микроваскулярная стенокардия и повышение уровня ингибитора активатора плазминогена 1 [8]. При этом МС может быть диагностирован при наличии абдоминального ожирения и еще двух или более диагностических признаков [7].

Педиатры все чаще приходят к выводу, что ранняя диагностика МС важна для профилактики сопутствующих заболеваний, в том числе сахарного диабета 2-го типа [6]. Для этого дети и подростки должны проходить детальное клиническое обследование, включающее измерение антропометрических данных (вес, рост, окружность талии и бедер, соотношение окружности талии и роста) с использованием центильных таблиц для соответствующего возраста и пола. При обнаружении серьезных отклонений рекомендуется направлять пациенток к детскому эндокринологу для дальнейшего обследования и лечения. Кроме того, следует оценивать половое созревание ребенка по шкале Таннера и диагностировать признаки метаболических нарушений, такие как черный акантоз или гирсутизм. Для оценки риска артериальной гипертензии у детей и подростков также используются перцентильные таблицы для соответствующего пола и возраста (высокий уровень систолического или диастолического артериального давления является показателем артериальной гипертензии; для подтверждения диагноза проводят 24-часовой мониторинг артериального давления). Не менее важным показателем при диагностировании МС является оценка уровня глюкозы и инсулина натощак, а также уровень мочевой кислоты в крови [6].

При ожирении крайне важно определить его тип: метаболический здоровый тип (метаболические нарушения отсутствуют) или метаболический нездоровый тип. Однако на данный момент в педиатрической практике эффективных способов разделения этих двух типов нет, поэтому всех детей с ожирением необходимо проверять на маркеры МС [6].

### Прогноз развития ассоциированных заболеваний

МС в силу широкого спектра ассоциированных с ним заболеваний представляет широкий интерес не только для эндокринологов, но и для врачей других специальностей. Так, вследствие нарушения обмена жиров развиваются атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа. Формирование инсулинорезистентности у подростков обусловлено прежде всего тем, что при липолизе висцеральной жировой ткани выделяется ряд провоспалительных цитокинов (особенно фактор некроза опухоли и интерлейкин 6), которые участвуют в фосфорилировании серина в инсулиновых рецепторах [9]. В ряде работ отмечается взаимосвязь между гиперурикемией у детей и МС [10]. По мнению И.В. Мадянова и соавт., процесс образования мочевой кислоты с участием фермента ксантиноксидазы, в ходе которого генерируются супероксидные анион-радикалы, приводит к перекисному окислению липидов. Высокая активность этого фермента в бета-клетках островков Лангерганса нарушает секрецию инсулина. Возникающая на фоне этого гиперурикемия несет в себе риск развития МС [4].

В ряде работ указывается на взаимосвязь между дефектами гена транспортера URAT-1, локализованного на мембране адипоцита, и риском развития МС и инсулинорезистентности. Как показывают результаты исследований, применение аллопуринола ассоциируется с позитивным эффектом на инсулинорезистентность лабораторных мышей [10]. Гиперурикемия также влияет на сердечно-сосудистую систему. Так, в исследовании пуринового обмена у детей у 62,5% пациентов с гиперурикемией развивалась первичная артериальная гипертензия [4].

Не менее важно влияние МС на репродуктивное здоровье женщин и девочек. У женщин одной из частых причин бесплодия является МС. И хотя МС не считается подтвержденным диагностическим признаком [11], прослеживается прямая взаимосвязь между МС и синдромом СПКЯ у девочек-подростков. МС встречается у 12,6% женщин с СПКЯ [12]. Для него характерны гиперандрогения, овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников [12] – следствие нарушения контроля секреции гонадолиберина на фоне метаболических изменений или внутриклеточной перестройки метаболических процессов и функций клеток под одновременным воздействием инсулина на рецепторы инсулиноподобных факторов роста и снижением энергетической утилизации глюкозы [10]. Природа гиперандрогении обусловлена повышенным синтезом андрогенов клетками теки и подавлением секреции секс-стероидсвязывающего глобулина на фоне инсулинорезистентности [9], связанной с повышенной экспрессией гена *Syp17a1*, кодирующего синтез 17-альфа-гидроксиллазы/17,20-лиазы – фактора, участвующего в продукции андрогена. Важную роль в развитии СПКЯ играет и висцеральная жировая ткань, которая выделяет адипонектин – гормон, участвующий в регуляции количества рецепторов к лютеинизирующему гормону, а значит, и в регуляции синтеза

андрогенов. При СПКЯ количество рецепторов к адипонектину уменьшается, что и приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания [12].

В данном контексте следует отметить влияние МС на репродуктивную функцию мужчин. Так, в 2008 г. исследовали обнаружили прямую корреляцию между МС и мужским бесплодием. С МС у мужчин ассоциированы такие заболевания, как гипогонадизм, эректильная дисфункция, заболевания предстательной железы и психологические расстройства. В ряде работ показана прямая связь между МС и изменением ряда параметров спермы (объем, концентрация сперматозоидов, фрагментация ДНК и др.). В доклинических исследованиях зафиксировано уменьшение относительной массы яичек, придатков яичек и семенных пузырьков у мышей, получавших пищу, обогащенную жирами. Природа подобных изменений обусловлена уменьшением уровня тестостерона в крови на фоне снижения выделения гонадотропина, связанного с воспалением супраоптического ядра гипоталамуса (его нейронные сети регулируют выделение гонадотропного гормона) [8].

### Лечение и профилактика

Как показывают результаты многочисленных исследований, профилактика ожирения в детском и подростковом возрасте снижает риск развития МС во взрослом возрасте. В связи с этим профилактика и лечение детского и подросткового ожирения должны проводиться как можно раньше.

Наиболее эффективный терапевтический эффект имеет вмешательство во все сферы жизни человека [13]. Диетотерапия – одно из важнейших звеньев профилактики и лечения МС. При этом лечение должно быть направлено не только на оптимальную компенсацию имеющихся метаболических нарушений, но и на снижение инсулинорезистентности. Диеты, назначаемые больным МС с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа и основанные на общих принципах диетотерапии, применяются и у пациентов с МС. При составлении меню исходят из следующих правил диетологии:

- общее снижение калорийности рациона до 1700 ккал/сут;
- ограничение в рационе соли до 3–8 г/сут (в зависимости от уровня артериального давления);
- снижение потребления продуктов, богатых холестерином (жирные сорта рыбы, креветки, сливки, сладости);
- достаточное потребление белка (около 80–90 г/сут, или 15–20% общей калорийности рациона);
- употребление омега-3-кислот в составе оливкового и рапсового масел (частично заменять подсолнечное и особенно сливочное масло).

Медикаментозное лечение предполагает применение препаратов для коррекции нарушений углеводного обмена:

- бигуанидов (метформин повышает печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не влияя на его секрецию; улучшает



утилизацию глюкозы в печени, мышцах, жировой ткани; подавляет глюконеогенез в печени; тормозит всасывание глюкозы в тонком кишечнике);

- препаратов сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид, глипизид);
- сенситайзеров (пиоглитазон, росиглитазон);
- прандиальных регуляторов гликемии (репаглинид, натеглинид);
- ингибиторов альфа-глюкозидазы (акарбоза).

Некоторые клинические исследования показывают, что пересадка фекального микробиома может способствовать уменьшению абдоминального ожирения [14].

## Вывод

МС как отдельный диагноз был выделен относительно недавно, но за этот короткий период на данную тему было написано множество научных статей. Это лишний раз доказывает актуальность проблемы, что связано не только с широким распространением МС среди взрослых и детей, но и с обширным спектром сопутствующих заболеваний, поражающих различные органы и системы организма. Именно междисциплинарный подход к больным МС позволит выработать правильную тактику их ведения и предотвратить дальнейшие осложнения.

## Литература

1. Ганчар Е.П., Кажина М.В., Яговдик И.Н. Метаболический синдром в гинекологической практике. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2012; 2: 89–92.
2. Алымбаев Э.Ш., Онгоева Б.А., Исакова Ф.Б., Кушубекова Н.Н. Распространенность метаболического синдрома среди детей и подростков с ожирением. Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2014; 5: 15–17.
3. Павлишин Г.А., Козак Е.В. Комплексный подход к диагностике метаболического синдрома у детей с избыточной массой тела и ожирением. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013; 2: 69–71.
4. Ровда Ю.И., Казакова Л.М. Пуриноз (нервно-артритический диатез) и некоторые заболевания у детей и взрослых (уратная нефропатия, подагра, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа). Мать и дитя в Кузбассе. 2005; 1: 10–15.
5. Успенский Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунов З.Х. и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. СПб.: СПбГПМУ, 2017.
6. Christian Flemming G.M., Bussler S., Körner A., Kiess W. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2020; 33 (7): 821–833.
7. Weihe P., Weihrauch-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. Curr. Obes. Rep. 2019; 8 (4): 472–479.
8. Lotti F., Marchiani S., Corona G., Maggi M. Metabolic syndrome and reproduction. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22 (4): 1988.
9. Адамян Л.В., Макиян Н., Глыбина Т.М. и др. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков (аналитический обзор). Репродуктивное здоровье девочки. 2014; 3: 16–22.
10. Gustafsson D., Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. BMC Nephrol. 2013; 14: 164.
11. Сибирская Е.В., Волкова Е.А., Бдоян В.В. и др. Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников у подростков (литературный обзор). Материалы II Российского форума с международным участием. М., 2022.
12. Мягченкова К.И., Хашченко Е.П., Уварова Е.В. Метаболические нарушения и инсулинорезистентность в генезе синдрома поликистозных яичников и механизмы действия метформина. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 16 (1): 40–52.
13. Al-Khudairy L., Loveman E., Colquitt J.L., et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 6: CD012691.
14. Leong K.S.W., Jayasinghe T.N., Wilson B.C., et al. Effects of fecal microbiome transfer in adolescents with obesity: the gut bugs randomized controlled trial. JAMA Netw. Open. 2020; 3 (12): e2030415.

## Metabolic Syndrome in Adolescents

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, I.V. Karachentsova, PhD<sup>2</sup>, Ye.V. Kandykov<sup>1</sup>, V.R. Ziborova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>3</sup> Russian University of Medicine

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

*The article analyzes data from clinical and statistical studies of metabolic syndrome in adolescents. The risk factors for the development, diagnosis, prevention and treatment of the disease are considered. The search for works was carried out in the PubMed database and the Lan electronic library system.*

**Keywords:** metabolic syndrome, adolescents, children, obesity

<sup>1</sup> Российский университет медицины

<sup>2</sup> Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Диагностика и ведение беременности у юных

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>, П.О. Никифорова<sup>4</sup>, К.Д. Талибова<sup>5</sup>

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

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Талибова К.Д. Диагностика и ведение беременности у юных. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 56–59.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-56-59

*В статье рассмотрены особенности ведения беременности и родов у несовершеннолетних девушек. У них не до конца сформированы родовые пути и высок риск травматизма во время родов. Акушер-гинеколог должен адекватно оценивать ситуацию и определять метод родовспоможения.*

**Ключевые слова:** ювенильная беременность, девочки-подростки, репродуктивное здоровье

## Введение

Юными беременными считаются девушки, которые не достигли половой зрелости и паспортный возраст которых колеблется от 12 до 17 лет [1, 2]. Ювенильная беременность представляет медико-социальную проблему как в нашей стране, так и за рубежом. Частота наступления беременности у подростков за последние 20 лет возросла во многих странах и не имеет тенденции к снижению. Россия занимает 191-е место в мире по рождаемости среди девушек до 18 лет [3]. Согласно официальным статистическим данным, ежегодно в мире беременность наступает у 5–10% девушек в возрасте 13–17 лет [4].

Для диагностики и ведения беременности у юных первородящих необходимо учитывать их возраст, уровень физической и психологической зрелости, а также общее состояние организма.

При ведении девушки-подростка, вынашивающей ребенка, акушер-гинеколог должен уделять внимание как медицинским аспектам беременности, так и коррекции образа жизни пациентки. Важно обсуждать вопросы коррекции питания, употребления алкоголя, профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и подготовки к предстоящим родам.

Диагностика беременности у несовершеннолетних осуществляется по тем же критериям, что и у взрослых женщин. Основным методом

диагностики является тест на беременность, который может быть выполнен в домашних условиях с использованием тест-полосок или врачом с помощью анализа крови или мочи на наличие гормона хорионического гонадотропина.

Кроме того, юным первородящим рекомендуется обратиться к врачу для проведения клинического осмотра и ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза. УЗИ позволяет выявить признаки беременности – наличие эмбриона, плаценты и амниотической жидкости, а также убедиться в нормальности развития плода. Можно также использовать дополнительные методы диагностики, такие как анализы крови на уровень гормонов и биохимические параметры, общий анализ мочи, электрокардиография. Важно помнить, что у юных первородящих риск возникновения ряда осложнений беременности и родов может быть повышен.

## Материал и методы

Поиск работ, посвященных особенностям течения беременности и родов у девушек до 18 лет, осуществлялся в базах PubMed, Embase, Scopus и Google Академия с использованием комбинаций MESH-терминов: ювенильная беременность, репродуктивное здоровье, беременные подростки, роды у несовершеннолетних, послеродовой уход.





## Результаты

В результате поиска в указанных базах данных найдены одно проспективное исследование, одно рандомизированное контролируемое исследование, три исследования-наблюдения, один метаанализ, один систематический обзор, одно исследование типа «случай – контроль». Все публикации были подвергнуты подробному анализу.

Е.С. Михайлин и соавт. оценивали особенности течения беременности и родов у 483 несовершеннолетних в зависимости от их возраста. Пациенток разделили на две группы. Первую составили девушки в возрасте 13–15 лет на момент родов, вторую – девушки в возрасте 16–17 лет. У пациенток первой группы чаще выявлялись многоводие, хориоамнионит. У них отмечались более высокая частота возникновения угрожающего разрыва промежности и соответственно эпизиотомии. Продолжительность пребывания в роддоме пациенток этой группы была выше. У девушек второй группы наблюдались патологическая прибавка массы тела и хроническая артериальная гипертензия, а также преждевременное излитие околоплодных вод, увеличение продолжительности безводного промежутка и кровопотеря в родах [5].

Е.В. Сибирская и соавт. изучали течение беременности и тактику ведения беременности у юных первородящих. В исследовании участвовали 48 девушек-подростков, наблюдавшиеся в женской консультации и рожавшие в акушерском отделении Центральной клинической больницы г. Долгопрудного. Симптомы хронических заболеваний зафиксированы более чем у трети юных первородящих, все хронические заболевания были компенсированы. В результате сбора анамнеза установлено, что 28 (58,3%) беременных в детском возрасте были отнесены педиатрами к категории длительно и часто болеющих детей или перенесли более трех инфекционных заболеваний.

На клиническое течение беременности и родов у подростков в современных условиях влияет целый комплекс медико-социальных факторов переходного периода. Несмотря на то что проведен ряд исследований по данной проблеме, до сих пор отсутствует единое мнение о течении беременности и родов у юных первородящих. Изучение этого вопроса и прогнозирование осложнений ювенильной беременности имеют научно-практическое значение. Такие данные позволят впоследствии разработать индивидуальные профилактические и лечебные мероприятия [6].

И.А. Храмов и соавт. оценивали состояние здоровья девушек-подростков, которые прервали беременность в поздние сроки. Под наблюдением находились 105 пациенток, прервавших беременность в позднем периоде (13–21 неделя). Они составили основную группу. В контрольную группу вошли 75 девушек, которые не жили половой жизнью. Спустя год после прерывания беременности

При ведении девушки-подростка, вынашивающей ребенка, акушер-гинеколог должен уделять внимание как медицинским аспектам беременности, так и коррекции образа жизни пациентки. Важно обсуждать вопросы коррекции питания, употребления алкоголя, профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и подготовки к предстоящим родам.

Диагностика беременности у несовершеннолетних осуществляется по тем же критериям, что и у взрослых женщин. Основным методом диагностики является тест на беременность, который может быть выполнен в домашних условиях с использованием тест-полосок или врачом с помощью анализа крови или мочи на наличие гормона хорионического гонадотропина

у девочек ухудшилось состояние здоровья. Диагностированы гинекологические патологии (нарушение менструального цикла – гипоменструальный синдром). Чтобы сформулировать окончательное медицинское заключение, врачи подвергали детальному анализу результаты математической обработки данных аурикулограмм, графиков и таблиц. После прерывания беременности репродуктивное здоровье девушек-подростков значительно ухудшается. В связи с этим необходимо формирование полноценной специализированной акушерско-гинекологической службы, оказывающей медицинскую и профилактическую помощь молодым девочкам до периода полового созревания [7].

Риск развития перинатальных осложнений у детей, родившихся от матерей в возрасте от 13 до 15 лет, увеличивается в четыре раза, от матерей в возрасте 16–17 лет – в два раза по сравнению с матерями в возрасте 20–24 лет [8]. Важно обращать внимание на состояние матери до родов [13]. Осведомленность медицинских работников, осуществляющих наблюдение за беременными подростками, о факторах риска имеет большое значение для более раннего выявления и оказания помощи [12]. Среди подростков отмечается несколько больший процент преждевременных родов, в связи с чем юные беременные входят в группу риска по невынашиванию и требуют индивидуального подхода к ведению беременности и родов.

В.Е. Радзинский и соавт. изучали особенности течения беременности, родов и послеродового периода, состояние новорожденных у юных

первородящих и определили акушерские и перинатальные осложнения, типичные для изучаемой когорты. Основную группу составили 388 юных первородящих в возрасте 13–18 лет, контрольную – 416 женщин в возрасте 20–29 лет. Все участницы исследования прошли комплексные клинические, инструментальные и лабораторные исследования. Средняя масса новорожденных в основной группе составила  $3349,5 \pm 469,4$  г, в контрольной –  $3416,5 \pm 407,1$  г. Дети с низким весом (менее 2500 г) у девочек-подростков рождались почти в шесть раз чаще, чем у женщин оптимального репродуктивного возраста. По шкале Апгар средняя оценка детей, родившихся от юных матерей, на первую минуту жизни составила  $7,9 \pm 0,6$  балла, в группе оптимального репродуктивного возраста –  $8,0 \pm 0,5$  балла. По данным исследования, общая заболеваемость новорожденных в основной группе составила 42,0%, в контрольной – 22,0% [9].

Ученые анализировали влияние подростковой беременности на здоровье матери и младенца на основании результатов исследований, проведенных в Турции. Как показал метаанализ, наиболее распространенными последствиями подростковой беременности являются преждевременные роды, хориоамнионит, низкий вес при рождении/задержка внутриутробного развития, анемия, низкий показатель по шкале Апгар и дистресс плода. Кроме того, роды с помощью операции кесарева течения, предлежание плаценты, гестационный диабет, макросомия и многоводие менее распространены среди девочек-подростков по сравнению со взрослыми [11].

### Обсуждение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 21 млн случаев беременности среди девочек-подростков в возрасте 15–19 лет. Только 12 млн из них завершаются родами [14].

Ранняя беременность имеет социальные особенности: низкий уровень образования и благосостояния, неумение пользоваться контрацепцией. Осмотр и консультирование подростка должны проводиться после получения согласия родителей, но несоблюдение конфиденциальности в отношении полового поведения девушки-подростка может привести к полному отказу от осмотра и консультирования врачом.

### Литература

1. Красникова М.Б., Юлдашев В.Л., Трубина Т.Б. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у девочек-подростков. Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 3: 15–19.
2. Михайлин Е.С. Характеристики родового акта у подростков. Международный журнал экспериментального образования. 2015; 3 (2): 391–392.
3. Список стран по уровню рождаемости. 2020 // [nonews.co/images/sources/cia.svg](https://nonews.co/images/sources/cia.svg).

В США показатели беременности намного выше в южных и юго-западных штатах [15]. В России в 2020 г. 11 190 девочек в возрасте 15–17 лет стали матерями. Этот показатель близок к показателю в США, но намного превосходит показатели стран Западной, Северной и Южной Европы и в целом уровень экономически развитых стран [16]. Девочки-подростки соматически более здоровы, однако инфекции, передаваемые половым путем, чаще встречаются у юных первородящих.

Часто у подростков беременность протекает на фоне анемии, плацентарной недостаточности, умеренной преэклампсии. Состояние здоровья новорожденных тесно связано с состоянием репродуктивного здоровья матери [17]. Фактором риска, способствующим развитию осложнений течения беременности и родов, является поздняя постановка на учет по беременности. Согласно данным литературы, вероятность преждевременных родов выше в группе юных беременных по сравнению с женщинами позднего репродуктивного возраста – 5–8% [18, 19]. Риск преждевременных родов у девушек-подростков обусловлен более частым инфицированием, недоразвитием половых органов, соматическим состоянием [20].

Система медико-социальной помощи несовершеннолетним беременным в мегаполисе должна предусматривать создание регионального центра по ведению беременности и родов на базе акушерского стационара [21, 22]. В аспекте медико-социальной работы с беременными несовершеннолетними важную роль играют психологическая и физическая подготовка к предстоящему материнству, помощь в решении кризисных социальных ситуаций, связанных с беременностью, подготовкой к предстоящим родам и уходом за новорожденным [23].

### Заключение

Тактика ведения беременности и родов у юных первородящих зависит прежде всего от врача. Беременные подросткового возраста входят в группу риска по невынашиванию, преждевременным родам и требуют индивидуального подхода к ведению беременности и родов. Подростки должны помнить, что своевременная постановка на учет и консультирование у специалиста помогут избежать множества осложнений. ❧

4. Пешкова Н.А., Гнатюк А.Л. Феномен ранних браков в Российской Федерации. Право и правосудие в современном мире (к 100-летию Верховного суда Российской Федерации). 2022; 736–742.
5. Михайлин Е.С., Иванова Л.А. Особенности течения беременности и родов у подростков в зависимости от возраста. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15 (2): 68–74.
6. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Тарбая Н.О. Особенности течения беременности у девочек-подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 2 (67): 19–20.
7. Ишпахтин Ю.И., Матюшкина Л.С., Храмова И.А. Здоровье девочек-подростков, прервавших беременность в поздние сроки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022; 22 (3): 37–43.
8. Олауссон П.О., Шаттингиус С., Хаглунд Б. Сохраняется ли повышенный риск преждевременных родов у подростков при беременностях после подросткового периода? Британский журнал акушерства и гинекологии. 2001; 108 (7): 721–725.
9. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Чакчурина И.А., Оразмурадова А.А. Акушерские и перинатальные осложнения у юных первородящих. Доктор. Ру. 2019; 7 (162): 6–11.
10. Красникова М.Б., Юлдашев В.Л., Трубина Т.Б. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у девочек-подростков. Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 6 (3): 15–19.
11. Михалевич С.И., Такунова М.Г. Взаимосвязь грудного вскармливания и рисков злокачественных новообразований женской половой системы. Медицинские новости. 2021; 3 (318): 47–49.
12. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2017.
13. Баринов С.В., Писклаков А.В., Шамина И.В. и др. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин подросткового возраста Омского региона. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018; 14 (4): 23–31.
14. World Health Organization. Adolescent Pregnancy // [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy).
15. Lindberg L., Kost K., Maddow-Zimet I., et al. Abortion reporting in the United States: an assessment of three national fertility surveys. Demography. 2020; 57 (3): 899–925.
16. Зайцева О.В., Ванкевич Е.В., Коробова Е.Н. Управление трудовыми ресурсами: рабочая тетрадь. 2021.
17. Баринов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И. и др. Течение беременности и исходы родов в возрастном аспекте. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016; 1 (2): 18–24.
18. Красникова М.Б., Юлдашев В.Л., Трубина Т.Б. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у девочек-подростков. Медицинские вести Башкортостана. 2011; 6 (3): 15–19.
19. Ларюшева Г.М., Истомина Н.Г., Баранов А.Н. Сравнительная характеристика клинических показателей течения беременности и родов у женщин подросткового и оптимального репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 1: 34–42.
20. Баранов А.А., Кучма В.Р., Рапопорт И.К. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» как инструмент международного взаимодействия в охране здоровья детей. Российский педиатрический журнал. 2012; 4: 12–18.
21. Иванова Л.А., Михайлин Е.С. Из молодых да ранних. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016; 4: 84–93.
22. Михайлин Е.С. Принципы ведения беременности, родов и послеродового периода у несовершеннолетних. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 4 (69): 76–87.
23. Ростовская Т.К., Шимановская Я.В. Феномен юного материнства: проблемы, тенденции. Локус: люди, общество, культуры, смыслы. 2017; 1: 119–125.

## Diagnosis and Management of Pregnancy in Young People

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, P.O. Nikiforova<sup>4</sup>, K.D. Talibova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>4</sup> N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center

<sup>5</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, [elsibirskaya@yandex.ru](mailto:elsibirskaya@yandex.ru)

*The article considers the peculiarities of pregnancy and childbirth management in underage girls. Their birth canal is not fully formed and the risk of injury during childbirth is high. An obstetrician-gynecologist should adequately assess the situation and determine the method of delivery.*

**Keywords:** juvenile pregnancy, adolescent girls, reproductive health

<sup>1</sup> Морозовская  
детская городская  
клиническая больница,  
Москва

<sup>2</sup> Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

<sup>3</sup> Российская  
детская клиническая  
больница Российского  
национального  
исследовательского  
медицинского  
университета  
им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> Российский  
университет  
медицины

# Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде как проявление постковидного синдрома

А.Ю. Курмангалеева<sup>1</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3, 4</sup>,  
И.В. Караченцова, к.м.н.<sup>2, 3</sup>

Адрес для переписки: Алия Юнусовна Курмангалеева, askarova-aliya@yandex.ru

Для цитирования: Курмангалеева А.Ю., Сибирская Е.В., Караченцова И.В. Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде как проявление постковидного синдрома. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 60–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-60-65

*Почти 50% обращений к гинекологу девочек-подростков связаны с аномальными маточными кровотечениями (АМК). Частота госпитализаций таких пациенток значительно возросла как в период пандемии, так и после него, что можно объяснить долгосрочным влиянием SARS-CoV-2 на органы репродуктивной системы. В отечественной и зарубежной литературе недостаточно освещена проблема нарушений репродуктивной системы как проявление постковидного синдрома у девочек-подростков. Это затрудняет углубленное понимание проблемы и разработку эффективных подходов к диагностике и лечению данной категории больных. В статье представлен случай нарушения менструального цикла и маточных кровотечений в анамнезе после перенесенной коронавирусной инфекции и случай АМК как проявления постковидного синдрома у девочек-подростков. Кроме того, проанализированы работы на данную тему, размещенные, в частности, в PubMed, Web of Science, EMBASE и Cochrane Library. Приведены обновленные данные по ведению указанной когорты пациенток.*

**Ключевые слова:** аномальные маточные кровотечения, пубертатный период, коронавирусная инфекция, COVID-19, нарушения менструального цикла

## Введение

Аномальные маточные кровотечения (АМК) пубертатного периода занимают второе место в структуре гинекологической патологии. По данным отделений детской гинекологии стационаров Москвы, частота госпитализаций составляет 27–45%. Маточные кровотечения в 75% случаев возникают в первые два года после наступления менархе (12–14 лет), а более чем у 50% девочек склонны к рецидивам и имеют тенденцию к хроническому течению [1].

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) охватила весь земной шар, ее последствия оказались катастрофическими. По дан-

ным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по состоянию на 2 ноября 2023 г. в мире зарегистрировано 697,32 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и 6,93 млн летальных исходов. К началу мая 2023 г. эксперты ВОЗ оценили эпидемическую ситуацию по COVID-19 как благоприятную, что позволило снять режим международной чрезвычайной ситуации и 5 мая 2023 г. объявить о завершении пандемии.

В настоящее время COVID-19 приобретает характер сезонной инфекции. 26 октября 2023 г. Минздрав России обновил версию временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной





инфекции (COVID-19)», версия 18. Одним из нововведений стало включение в них вакцины Гам-Ковид-Вак Д, предназначенной для детей в возрасте 6–11 лет [2]. Вакцинация детей в возрасте 12–18 лет вакциной Спутник М приостановлена в связи с третьей фазой клинических испытаний новой вакцины от коронавирусной инфекции с новым актуальным штаммовым составом.

Следует отметить, что в ходе предварительного скрининга добровольцев указанной возрастной категории – участников клинических исследований вакцины Спутник М в 2022 г. специалисты Центра Гамалеи не выявили детей с отрицательными антителами к COVID-19. Это потребовало внесения изменений в протокол исследования [3]. Интересно, что при диагностике коронавирусной инфекции у детей, перенесших тяжелые формы заболевания, не у всех из них был лабораторно подтвержден SARS-CoV-2. Отметим, что частота тяжелых и крайне тяжелых случаев у детей не превышает 1% [2].

Постковидный синдром (ПКС) – симптомокомплекс, который появляется в период заболевания и после коронавирусной инфекции, продолжается более 12 недель и не связан с другими заболеваниями [4]. В зарубежной литературе можно обнаружить термин «длительный COVID» (long COVID) [5]. Клинические проявления ПКС разнообразны и способны скрывать начало или усиление уже имеющейся хронической патологии, вызванной вирусом. К основным проявлениям ПКС относят нарушения вегетативной функции, когнитивные и психоэмоциональные расстройства, а также нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и репродуктивной систем. К наиболее частым постковидным гинекологическим осложнениям у девочек относятся нарушения менструального цикла – АМК пубертатного периода, дисменорея. Эти симптомы не всегда обусловлены тяжестью заболевания в остром периоде, их выраженность и продолжительность могут различаться, вероятно, в силу индивидуальной реакции организма на вирус [1, 6]. В исследовании И.Н. Захаровой и соавт. [4] участвовали 300 детей и подростков в возрасте от года до 15 лет, которые переболели COVID-19 (британский штамм SARS-CoV-2) в бессимптомной или легкой форме. Спустя шесть месяцев в ходе обследования ПКС был выявлен у 70% пациентов, находившихся в стадии реабилитации. Наиболее распространенными симптомами ПКС оказались снижение массы тела, утомляемость и слабость, острые респираторные вирусные инфекции, конъюнктивит, обострение хронического тонзиллита.

В итальянском исследовании оценивали состояние здоровья 510 детей после перенесенной коронавирусной инфекции [7]. Ученые зафиксировали высокую частоту и продолжительность астенизации как одного из симптомов ПКС. Продолжительность наблюдения пациентов составила

один год. Самыми распространенными симптомами были слабость (87,1%), усталость (80,4%), головная боль (78,6%), боль в животе (75,9%), боль в мышцах и суставах (60,6%), недомогание (53,7%) и сыпь (52,4%). Анализ показал, что у 94,9% детей наблюдалось не менее четырех симптомов. При этом у 49,4% отмечалось периодическое улучшение состояния с последующими эпизодами возобновления симптомов. Корреляции между указанными симптомами и тяжестью течения COVID-19 в остром периоде не установлено. Полное выздоровление с возвратом к обычной физической активности имело место только у 10% детей.

Менструация – физиологический процесс, который обычно не представляет никаких сложностей. Однако до одной трети девочек и женщин в мире в определенный момент начинают страдать АМК. Менструация представляет собой тонкий баланс между пролиферацией, децидуализацией, воспалением, гипоксией, апоптозом, гемостазом, вазоконстрикцией и, наконец, восстановлением и регенерацией. Дисбаланс любого из этих процессов способен привести к аномальному фенотипу эндометрия при АМК. Нарушение менструальной функции негативно влияет на физическое, психическое, социальное, эмоциональное и финансовое благополучие человека, что в дальнейшем приводит к развитию различных эндокринных синдромов с расстройством менструальной и репродуктивной функций [8].

Согласно недавнему обзору Е.В. Сибирской и соавт. [9], к основным факторам возникновения АМК пубертатного периода после перенесенной коронавирусной инфекции относят гипоталамо-гипофизарные (психологический, поствакцинальный стресс, изменение веса/рациона питания), эндометриальные (воспаление, гипоксия, коагуляция, лечение стероидами) и яичниковые причины.

По мировым оценкам, в настоящее время у женщин, проживающих в странах с высоким уровнем дохода, например в США или Великобритании, за жизнь происходит примерно 400–450 овуляций. Эта оценка основана на среднем возрасте менархе (12,5 года), менопаузы (50,5 года), возрасте первых родов (29 лет), количестве детей, зачатых за всю жизнь (1,8 ребенка на женщину), средней продолжительности беременности и грудного вскармливания (четыре месяца) [10].

Согласно данным ВОЗ [11], в среднем 30% женщин с АМК в мире страдают анемией. Увеличение этого показателя в Южной Азии, восточном Средиземноморье и Африке почти до 60%, вероятно, объясняется сочетанием диетического дефицита, АМК и многоплодной беременности. Дефицит железа – один из наиболее распространенных дефицитов микроэлементов в мире.

Рассмотрим два клинических случая рецидивирующих маточных кровотечений пубертатного периода у пациенток с перенесенной коронавирусной

инфекцией. В дополнение к лабораторной и инструментальной диагностике был проведен опрос с помощью специально разработанной анкеты.

### Клинический случай 1

Пациентка В., 13 лет, в плановом порядке госпитализирована с жалобами на нерегулярный менструальный цикл, неоднократные эпизоды маточного кровотечения в анамнезе, боль в животе и периодический подъем температуры (максимально до 38 °С) в течение последних двух лет после перенесенного COVID-19.

*Анамнез заболевания.* Два года назад девочка переболела коронавирусной инфекцией легкой степени тяжести. Основным симптомом была ежедневная температура около 37,5–38 °С, беспокоящая по настоящее время. Менархе в 11,5 года. Цикл нерегулярный, отмечаются задержки до трех месяцев и рецидивирующие эпизоды маточных кровотечений. В отсутствие положительной динамики от симптоматической гемостатической терапии по рекомендации врача-гинеколога амбулаторно был проведен гормональный гемостаз препаратом Регулон в течение трех менструальных циклов. В целях урегулирования менструального цикла назначались препараты Прогинова и Дюфастон, Инофолин (фолиевая кислота, инозит). Со слов пациентки, накануне менструации всегда отмечались повышение температуры тела до 38,5 °С, боль в животе, ухудшение самочувствия, утрата трудоспособности. В анамнезе анемия легкой степени тяжести. Госпитализация плановая первичная для дообследования и лечения.

*Результаты лабораторного и инструментального обследования.* В клиническом анализе крови, моче, биохимическом анализе крови отклонений не выявлено.

Гормональный статус: дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА-SO<sub>4</sub>) – 15,97 мкмоль/л (норма – 1,5–12,5 мкмоль/л), лютеинизирующий гормон – 14,06 МЕ/л (норма – 0,4–6,5 МЕ/л). Уровни тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоидной пероксидазе, фолликуло-стимулирующего гормона, эстрадиола, тестостерона, пролактина в норме.

Ультразвуковое исследование (УЗИ): день цикла – 30. Матка расположена срединно. Размеры тела матки – 37 × 29 × 36 мм, шейки – 34 × 22 мм. Угол между телом и шейкой выражен хорошо. Структура миометрия однородная. Полость матки и цервикальный канал не расширены. М-ЭХО 8 мм, гиперэхогенный, структура однородная. Правый яичник: 28 × 19 × 23 мм, с несколькими фолликулами, максимальный до 7 мм. Левый яичник: 29 × 18 × 24 мм, с несколькими фолликулами, максимальный до 8 мм. Свободная жидкость в малом тазу не выявлена. Заключение: на момент исследования патологии органов малого таза не обнаружено.

По данным электроэнцефалограммы и магнитно-резонансной томографии головного мозга отклонений не выявлено.

*Консультация невролога:* в неврологическом статусе микроочаговая симптоматика резидуального характера. Диагноз: расстройство вегетативной нервной системы.

*Консультация эндокринолога:* данных об эндокринном генезе нарушения менструального цикла, гиперандрогении нет. Соотношение гонадотропинов как при формировании поликистоза или синдрома истощенных яичников.

Установлен диагноз E28.8 – другие виды дисфункции яичников, сопутствующий G20.8 – другие расстройства вегетативной нервной системы.

*Лечение.* Проведена консервативная медикаментозная терапия с положительным эффектом.

*Данные анкетирования.* Пациентка отмечала, что эпизоды маточных кровотечений влияют на качество жизни (слабость, ограничение трудоспособности, головокружение, чувство тревоги и беспокойства), во время эпизода средства защиты промокают полностью более чем за два часа, выделение больших сгустков.

### Клинический случай 2

Пациентка М., 14 лет, в экстренном порядке госпитализирована с жалобами на рецидивирующие обильные кровотечения из половых путей в течение месяца с короткими (один-два дня) промежутками, эпизоды головной боли в теменных областях ноющего характера, преимущественно на фоне менструации в первые два дня в течение двух лет после перенесенной коронавирусной инфекции, купирующиеся физическим покоем, сном (частота – два-три раза в неделю).

*Анамнез заболевания.* Два года назад девочка переболела коронавирусной инфекцией в легкой форме. С тех пор стала отмечать головную боль в теменных областях ноющего характера, без рвоты, без фото- и фонофобии, преимущественно на фоне менструации в первые два дня. Менархе в 12 лет. Цикл нерегулярный, менструации длительные с короткими «светлыми» промежутками. Амбулаторно проводилась гормональная терапия препаратом Чарозетта, два-три цикла. Прием препарата отменили из-за непрекращающихся мажущих темно-красных выделений из половых путей. В июле 2023 г. находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении по поводу АМК пубертатного периода, которое на фоне симптоматической гемостатической терапии прекратилось. При выписке был назначен Дюфастон. В сентябре 2023 г. после короткого промежутка после менструации вновь возобновились кровяные выделения из половых путей. Госпитализирована в экстренном порядке.

*Результаты лабораторного и инструментального обследования.* В клиническом анализе крови незначительный моноцитоз – 9,1% (норма – 3–9%),



нейтропения – 42,4% (норма – 43–65%), эозинофилия – 6,2% (норма – 1–5%), базофилия – 1,4% (норма – 0–0,5%). В клиническом анализе мочи эритроцитоз – 1260 в поле зрения (норма – 0–2 в поле зрения), бактериурия (+++). В моче также обнаружен белок – 0,19 г/л (норма – 0–0,15 г/л). В коагулограмме отмечались увеличение международного нормализованного отношения – 1,19 (норма – 0,86–1,16) и уменьшение протромбинового времени по Квику – 77% (норма – 82–135%).

В гормональном статусе выявлено повышение уровня лютеинизирующего гормона в два раза – 12,9 МЕ/л (норма – 0,4–6,5 МЕ/л), увеличение уровня 17-ОН-прогестерона в пять раз – 16,67 нмоль/л (норма – 0,3–3,4 нмоль/л).

УЗИ на 21-й день цикла: матка расположена срединно, размер 37 × 27 × 43 мм. Полость матки и цервикальный канал не расширены. М-ЭХО 8 мм, гиперэхогенный, структура однородная. Правый яичник: 39 × 22 × 29 мм, объем – 13 мл, мультифолликулярного строения. Левый яичник: 34 × 25 × 29 мм, объем – 13 мл, мультифолликулярного строения. Свободная жидкость в малом тазу не выявлена. Заключение: эхографическая картина поликистозных яичников. УЗИ молочных желез: эхографическая картина фиброзно-кистозной мастопатии.

*Консультация невролога:* синдром вегетативной дисфункции пубертатного периода с цефалгиями. Установлен диагноз N92.1 – обильные и частые менструации при нерегулярном менструальном цикле, сопутствующий G90.8 – другие расстройства вегетативной нервной системы.

*Лечение:* транексамовая кислота 5,0 мл + физиологический раствор 200,0 внутривенно капельно два раза в день в течение суток. В отсутствие эффекта начат гормональный гемостаз препаратом Регулон.

*Данные анкетирования.* Пациентка сообщила о нерегулярном менструальном цикле с 12 лет с рецидивирующими маточными кровотечениями. При эпизодах кровотечений отмечала ухудшение качества жизни, беспокойство, ночные пробуждения для смены гигиенических средств, выделение больших сгустков во время менструации, смену средств защиты каждые два часа. Коронавирусная инфекция протекала бессимптомно, впоследствии вакцинация от COVID-19.

## Обсуждение

Анализируя представленные клинические случаи, можно предположить, что нарушение менструального цикла является долгосрочным последствием перенесенной коронавирусной инфекции. Постковидный синдром независимо от степени тяжести COVID-19 проявляется по-разному. Более тяжелые последствия могут возникнуть не во время острой фазы коронавирусной инфекции, а позже, в течение длительного периода.

Разнообразие симптомов коронавирусной инфекции указывает на то, что SARS-CoV-2 может инфицировать широкий спектр типов клеток человека. Шиповая субъединица SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 для инфицирования и проникновения в клетку-хозяина. Кроме того, SARS-CoV-2 использует ряд механизмов для отключения и уклонения от иммунного ответа хозяина. К ним относятся нарушение регуляции интерфероновой реакции и способность реплицироваться внутри двухмембранных везикул, которые не обнаруживаются рецепторами распознавания

В ходе недавнего опроса 1792 пациенток после перенесенной коронавирусной инфекции, проведенного в нескольких странах [12], 33,8% сообщили о нарушениях менструального цикла. Нерегулярные циклы отмечали 26%, АМК – 19,7% пациенток.

Следует также отметить, что у пациенток с установленным миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости (МЭ/СХУ; встречается у 50% пациенток с длительным COVID-19) наблюдается несколько гинекологических нарушений, в том числе нарушения менструального цикла, синдром поликистозных яичников и гиперпролактинемия [13, 14].

МЭ/СХУ – нейроиммунное заболевание, характеризующееся непереносимостью систематических нагрузок и хронической усталостью, без облегчения в состоянии покоя и отдыха [15].

В исследовании L. Chu и соавт. [16] менструальные циклы, беременность и менопауза усугубляли симптомы МЭ/СХУ.

Систематический обзор 21 исследования, проведенный T.L. Wong и соавт. [17], показал, что клинические проявления МЭ/СХУ во многом совпадают с длительным течением COVID-19. МЭ/СХУ наблюдается как у детей, так и у взрослых.

В недавних исследованиях R. Twomey и соавт. [18] и A.-L. Sorg и соавт. [19] с участием больных старше 18 лет с постковидным синдромом в 58,7% случаев симптомы соответствовали критериям синдрома хронической усталости. В кросс-секционном исследовании 40% детей и подростков с COVID-19 имели документально подтвержденный диагноз МЭ/СХУ. В будущих исследованиях следует сосредоточить внимание на коморбидности гинекологических проявлений и МЭ/СХУ у пациенток с длительным течением COVID-19.

Интересно, что состав фолликулярной жидкости может меняться через несколько месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, что отражается на качестве ооцитов и общей фертильности. Уровни интерлейкина 1 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – ключевых пептидов в ангиогенезе

и проницаемости сосудов, а следовательно, развитию ооцитов ниже в фолликулярной жидкости пациенток после COVID-19 ( $n = 46$ ) по сравнению с пациентками контрольной группы ( $n = 34$ ) [14, 20].

Разнообразие симптомов коронавирусной инфекции указывает на то, что SARS-CoV-2 может инфицировать широкий спектр типов клеток человека. Шиповая субъединица SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 для инфицирования и проникновения в клетку-хозяина [21]. Кроме того, SARS-CoV-2 использует ряд механизмов для отключения и уклонения от иммунного ответа хозяина. К ним относятся нарушение регуляции интерфероновой реакции и способность реплицироваться внутри двухмембранных везикул, которые не обнаруживаются рецепторами распознавания.

Интерфероны – цитокины, секретируемые клетками-хозяевами в ответ на вирусную инфекцию. Они связываются с рецепторами клеточной поверхности (мембранные рецепторы) и действуют как факторы транскрипции, регулируя экспрессию сотен генов, белковые продукты которых нацелены на вирусы на многих уровнях [22].

Существует несколько гипотез относительно патофизиологии постковидного синдрома [5]: о вирусных резервуарах, устойчивом воспалении, дисрегуляции микробиома, постоянных аутоиммунных реакциях, эндотелиальной дисфункции и последующем свертывании крови [23–26].

На примере вируса Эбола, который также имеет хронические долгосрочные последствия, в исследованиях Н.В. Wilson и соавт. [27] и А.К. Keita и соавт. [28]

были выявлены резервуары вируса в так называемых анатомических убежищах в тканях больных через несколько месяцев и даже лет после того, как вирус не обнаруживался в крови.

Доказано, что одобренные вакцины высокоэффективны в предотвращении коронавирусной инфекции, особенно тяжелой степени. Примечательно, что эти вакцины способны также предотвращать затяжное течение COVID-19 [29].

Итальянские исследователи оценивали связь между вакцинацией и долгосрочным COVID-19 у медицинских работников [30]. Распространенность постковидного синдрома составила 41,8% у непривитых лиц, 30% – у тех, кто получил одну дозу вакцины, 17,4% – у тех, кто получил две дозы. Полученные результаты демонстрируют корреляцию между количеством доз вакцины и долгосрочными последствиями коронавирусной инфекции.

### Заключение

Учитывая рост числа выздоровевших пациентов, крайне важно понимать долгосрочные последствия заболевания и стратегии лечения. Первоначально COVID-19 считался острым респираторным заболеванием. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что после острой фазы проявления, в том числе со стороны сердечно-сосудистой, респираторной, нервно-психической, репродуктивной, опорно-двигательной систем и желудочно-кишечного тракта, могут сохраняться долгое время. Эти стойкие проявления, также называемые длительным течением COVID, любой степени тяжести могут наблюдаться у всех пациентов с COVID-19. ❄

### Литература

1. Сибирская Е.В., Курмангалеева А.Ю., Короткова С.А., Осипова Г.Т. Аномальные маточные кровотечения и COVID-19 (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2023; 29 (3): 74–80.
2. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 18. М., 2023.
3. www.interfax.ru/russia/822334 (дата обращения 16.11.2023).
4. Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М. и др. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2022; 1: 8–14.
5. Li J., Zhou Y., Ma J., et al. The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID. Sig. Transduct. Target Ther. 2023; 8 (1): 416.
6. Курмангалеева А.Ю., Сибирская Е.В., Короткова С.А., Осипова Г.Т. COVID-19 как предиктор развития аномальных маточных кровотечений. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (23): 28–32.
7. Buonsenso D., Pujol F.E., Munblit D., et al. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. Future Microbiol. 2022; 17 (8): 577–588.
8. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016; 22 (6): 89–97.
9. Курмангалеева А.Ю., Сибирская Е.В., Короткова С.А., Осипова Г.Т. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода и COVID-19: этиология и патогенез. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 58–64.
10. Weaver J.M., Schofield T.J., Papp L.M. Breastfeeding duration predicts greater maternal sensitivity over the next decade. Dev. Psychol. 2018; 54 (2): 220–227.
11. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization, 2015.
12. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine. 2021; 38: 101019.





13. Thomas N., Gurvich C., Huang K., et al. The underlying sex differences in neuroendocrine adaptations relevant to Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome. *Front. Neuroendocrinol.* 2022; 66: 100995.
14. Pollack B., von Saltza E., McCorkell L., et al. Female reproductive health impacts of Emelia Long COVID and associated illnesses including ME/CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review. *Front. Rehabil. Sci.* 2023; 4: 1122673.
15. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat. Med.* 2022; 28 (5): 911–923.
16. Chu L., Valencia I.J., Garvert D.W., Montoya J.G. Onset patterns and course of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 12.
17. Wong T.L., Weitzer D.J. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) – a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina.* 2021; 57 (5): 418.
18. Twomey R., DeMars J., Franklin K., et al. Chronic fatigue and postexertional malaise in people living with long COVID: an observational study. *Phys. Ther.* 2022; 102 (4): pzac005.
19. Sorg A.-L., Becht S., Jank M., et al. Association of SARS-CoV-2 seropositivity with Myalgic Encephalomyelitis and/or Chronic Fatigue Syndrome among children and adolescents in Germany. *JAMA Netw. Open.* 2022; 5 (9): e2233454.
20. Herrero Y., Pascuali N., Velázquez C., et al. SARS-CoV-2 infection negatively affects ovarian function in ART patients. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2022; 1868 (1): 166295.
21. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e8.
22. Acharya D., Liu G., Gack M.U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (7): 397–398.
23. Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 698169.
24. Liu Q., Mak J.W.Y., Su Q., et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut.* 2022; 71 (3): 544–552.
25. Mehndru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol.* 2022; 23 (2): 194–202.
26. Sherif Z.A., Gomez C.R., Connors T.J., et al. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife.* 2023; 12: e86002.
27. Wilson H.W., Amo-Addae M., Kenu E., et al. Post-Ebola syndrome among Ebola virus disease survivors in Montserrado County, Liberia 2016. *BioMed. Res. Int.* 2018; 2018: 1909410.
28. Keita A.K., Vidal N., Toure A., et al. A 40 months follow-up of Ebola virus disease survivors in Guinea (Postebogui) reveals longterm detection of Ebola viral RNA in semen and breast milk. *Open Forum Infect. Dis.* 2019; 6 (12): ofz482.
29. Perlis R.H., Santillana M., Ognyanova K., et al. Prevalence and correlates of long COVID symptoms among US adults. *JAMA Netw. Open.* 2022; 5 (10): e2238804.
30. Azolini E., Levi R., Sarti R., et al. Association between BNT162b2 vaccination and long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers. *JAMA.* 2022; 328 (7): 676.

### Abnormal Uterine Bleeding As a Manifestation of Post-COVID Syndrome in Adolescents

A.Yu. Kurmangaleeva<sup>1</sup>, Ye.V. Sibirskaia, PhD, Prof.<sup>1,2,3,4</sup>, I.V. Karachentsova, PhD<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

<sup>4</sup> Russian University of Medicine

Contact person: Aliya Yu. Kurmangaleeva, askarova-aliya@yandex.ru

*Almost 50% of the visits to the gynecologist of teenage girls are associated with abnormal uterine bleeding (AMC). The frequency of hospitalizations of such patients increased significantly both during and after the pandemic, which can be explained by the long-term effect of SARS-CoV-2 on the organs of the reproductive system. The problem of reproductive system disorders as a manifestation of post-covid syndrome in adolescent girls is insufficiently covered in domestic and foreign literature. This makes it difficult to understand the problem in depth and develop effective approaches to the diagnosis and treatment of this category of patients. The article presents a case of menstrual cycle disorders and uterine bleeding in the anamnesis after a coronavirus infection and a case of AMC as a manifestation of post-covid syndrome in adolescent girls. In addition, the works on this topic, published, in particular, in PubMed, Web of Science, EMBASE and Cochrane Library, are analyzed. Updated data on the management of this cohort of patients are provided.*

**Keywords:** abnormal uterine bleeding, puberty, coronavirus infection, COVID-19, menstrual cycle disorders

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Редкий вариант ранней преэклампсии

С.В. Апресян, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, К.А. Демьянова, к.м.н.<sup>1,2</sup>,  
Н.Л. Козловская, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>, Г.В. Усатенко<sup>2</sup>, Т.В. Бондаренко<sup>2</sup>,  
М.В. Алексеева<sup>1</sup>, А.Г. Чегодаева<sup>2</sup>, Ю.В. Коротчаева<sup>2,3</sup>, А.Р. Габриелян<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ксения Андреевна Демьянова, ksedem@gmail.com

Для цитирования: Апресян С.В., Демьянова К.А., Козловская Н.Л. и др. Редкий вариант ранней преэклампсии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 66–71.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-6-66-71

*Представлен клинический случай ранней тяжелой преэклампсии (ПЭ) у женщины с сахарным диабетом 1-го типа, в дебюте которой развился нефротический синдром с выраженным изолированным отеком вульвы. Нехарактерные клинические проявления вызвали сомнения в диагнозе ПЭ, что послужило основанием для проведения обширного диагностического поиска. Резкое ухудшение состояния пациентки, потребовавшее экстренного родоразрешения, а также положительная динамика в раннем послеродовом периоде позволили окончательно утвердиться в диагнозе ПЭ.*

**Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, ранняя преэклампсия, нефротический синдром, отек вульвы

### Введение

Преэклампсия (ПЭ) является распространенным и потенциально летальным многосистемным осложнением беременности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ПЭ осложняет течение не менее 2% беременностей, и тенденция роста ее частоты независимо от экономического развития страны сохраняется [2]. Возникшую до 34-й недели гестации ПЭ выделяют в особую, раннюю форму, поскольку ее отличает более тяжелое течение с частым развитием органного поражения у матери и худшими исходами для ребенка [3].

Кроме того, в последнее десятилетие все чаще регистрируются «атипичные» формы ПЭ, проявления которой не соответствуют регламентированным критериям [4], и так называемая наложенная ПЭ (сверх-преэклампсия/superimposed pre-eclampsia) [5], диагностируемая у женщин, имеющих сходные с ПЭ клинические признаки еще до наступления беременности – хроническую артериальную гипертензию (ХАГ) и/или хроническую болезнь почек.

Классическими симптомами умеренной ПЭ считаются впервые возникшая после 20-й недели гестации артериальная гипертензия (АГ) с уровнем артериального давления (АД) более 140/90 мм рт. ст. и протеинурия (ПУ) свыше 0,3 г/сут. Тяжелую ПЭ диагностируют при АД более 160/110 мм рт. ст. и ПУ более 5 г/сут, или более 3 г/л в двух порциях мочи. Следует помнить, что массивная ПУ (более 3,5 г/сут) приводит к развитию нефротического синдрома (НС),

проявляющегося снижением содержания белков крови. На это редко обращают внимание в акушерской практике, хотя установлено, что быстрое формирование НС после 20-й недели гестации наиболее характерно для ранней ПЭ и свидетельствует о ее тяжелой патологии [6]. Для НС, обусловленного первичной патологией почек, характерен генерализованный отечный синдром разной степени выраженности, а не изолированные отеки. Поэтому развитие у женщины изолированного отека вульвы во второй половине беременности должно настораживать врачей в отношении возможной ПЭ.

Рассмотрим случай ранней ПЭ, манифестировавшей изолированным отеком вульвы.

### Клинический случай

Пациентка Д., 30 лет, страдает сахарным диабетом 1-го типа с 14 лет. Течение заболевания было стабильным. Пациентка получала инсулинотерапию, в том числе в течение последних трех лет помповую, HbA1c – 5,2%. Ежегодно проводимое исследование альбуминурии отклонений от нормы не выявляло, данные о наличии диабетической нефропатии отсутствовали. На протяжении последних трех лет отмечалось повышение АД до 130/80 мм рт. ст. при редких измерениях, антигипертензивная терапия не проводилась.

Настоящая беременность первая. При постановке на учет в женской консультации индекс массы тела 22,5 кг/м<sup>2</sup>. В первом триместре диагностирован субклинический гипотиреоз (назначен L-тироксин



100 мкг), других отклонений в анализах не отмечалось. По данным первого скрининга, риски хромосомных аномалий, развития ПЭ и задержки роста плода низкие. Второй скрининг также не показал патологии ни у матери, ни у плода.

На сроке гестации 22 недели и 6 дней беременная отметила ухудшение самочувствия. При самостоятельном измерении АД 150/90 мм рт. ст. Бригадой скорой медицинской помощи госпитализирована в родильное отделение при многопрофильном стационаре Москвы. При поступлении АД не превышало 140/90 мм рт. ст., однако впервые была выявлена ПУ 3 г/л, что позволило установить диагноз умеренной ПЭ и начать регламентированную терапию: MgSO<sub>4</sub> 25% 96,0 внутривенно через инфузомат со скоростью 4 мл/ч и метилдопа 250 мг/сут. Данное лечение привело к быстрой стабилизации АД на уровне 110–120/70–80 мм рт. ст. Для оценки диуреза установлен катетер Фолея. Через 10–12 часов после этого пациентка почувствовала дискомфорт в области промежности. При осмотре выявлен быстро нарастающий отек половых губ (рисунок), что расценили как аллергическую реакцию на катетеризацию уретры. Катетер Фолея удалили, однократно внутривенно ввели преднизолон 30 мг и хлорпирарин 20 мг с незначительным положительным эффектом. Однако через несколько часов отек вульвы увеличился, в связи с чем для тщательного наблюдения беременную перевели в отделение интенсивной терапии. Других проявлений аллергической реакции не зафиксировано. С учетом необычной клинической симптоматики пациентку дистанционно проконсультировал главный внештатный аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ). Установлен предварительный диагноз локального ангионевротического отека, по клиническим критериям соответствовавшего брадикининовому механизму. Рекомендовано исследовать уровни C1- и C4-компонентов комплемента.

Назначена терапия: эноксапарин натрия 4000 анти-ХА МЕ/0,4 мл/сут в связи с высокими показателями D-димера (2302–3092 нг/мл), преднизолон 90 мг внутривенно струйно + 240 мг через инфузомат со скоростью 10 мг/ч и ингибитор C1-эстеразы человека (Беринерк 1000 МЕ).



Отек наружных половых органов на седьмой день госпитализации

На фоне проводимой терапии положительная динамика отсутствовала, нарастание отека вульвы продолжилось.

По данным дополнительного обследования, уровень ингибитора C1-эстеразы не превышал референсных значений (0,82 Ед/мл при норме 0,7–1,3), C4-компонент комплемента – 0,17 г/л (норма 0,15–0,57 г/л). Дополнительно исследованы маркеры ПЭ, которые оказались в пределах референсных значений для данного срока гестации: sFlt-1 – 4506, PLGF – 1190, sFlt-1/PLGF – 3,8. Повышение уровня АД при поступлении расценивалось как проявление ХАГ с учетом указания на повышение уровня АД до 130/90 мм рт. ст. до беременности. В связи с тенденцией к снижению содержания белков крови рекомендовано дообследование для исключения речивочной патологии почек (антифосфолипидные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и C3-компонент комплемента). В силу стойкой нормализации АД, колебаний ПУ от 0 до 2 г/л в разовых анализах (табл. 1), стабильного состояния плода и нормальных показателей ангиогенного коэффициента диагноз ранней ПЭ вызывал сомнения. С направительным диагнозом

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные беременной Д.

День госпитализации	ОБ, г/л	АЛ, г/л	ПУ, г/л	sCr, мкмоль/л	Нб, г/л	PLT, 10 <sup>9</sup> /л	АД, мм рт. ст.	Локальный отек
1-й	57,6	29,1	3,0	76			140/90	
3-й	54,7	27,5	0,7–1,0	81			110/70	+
5-й	53,5	25	0	61			110/70	++
12-й (перевод в ГКБ им. А.К. Ерамишанцева)	53,4	24	0,2	74	90	255	110/70	+++
18-й	52	21	1,0	69,5	88	216	170/100	+++
1-й день после родов	53,4	26,9	0	80,4	78	157	110/70	+
7-й день после родов	61,4	32,3	0	55,5	91	272	110/70	

Примечание. ОБ – общий белок. АЛ – альбумин. ПУ – протеинурия. sCr – креатинин сыворотки. Нб – гемоглобин крови. PLT – тромбоциты крови.

нефротического синдрома беременную перевели в специализированный профильный стационар по оказанию помощи беременным с патологией почек (Городская клиническая больница (ГКБ) им. А.К. Ерамишанцева, Москва).

При поступлении в ГКБ им. А.К. Ерамишанцева сохранялся выраженный симметричный неплотный отек половых губ без гиперемии и зуда с обычной температурой кожи в области вульвы. Лабораторно отмечалась умеренная диспротеинемия (общий белок – 53–50 г/л, альбумин – 25,5–24 г/л) при минимальной протеинурии – 0,3 г/л, креатинин крови стабильно нормальный – 74,8 мкмоль/л, гемоглобин – 90 г/л, тромбоциты – 255 тыс/мкл.

Общепольничным консилиумом констатировано отсутствие эффекта от лечения, направленного на купирование отека брадикининного генеза (ангиоотека) всеми группами препаратов. Минимальная ПУ и нормальные значения фибриногена (3,25 г/л) в сочетании с изолированным отеком необычной локализации давали основание усомниться в наличии НС, несмотря на наличие гипопротеинемии и гиперхолестеринемии (6,83 ммоль/л), которая в данном случае не соответствовала степени диспротеинемии. Таким образом, результаты обследования не позволяли с уверенностью диагностировать как первичную гломерулярную патологию, так и ПЭ, что существенно затрудняло выбор тактики ведения пациентки. В ходе обследования для исключения патологического процесса в малом тазу выполнена магнитно-резонансная томография, показавшая симметричный отек ягодичных мышц, мышц дна малого таза и синовит тазобедренных суставов, что свидетельствовало о постепенной генерализации отечного синдрома. Это подтвердили и результаты ультразвукового исследования, выявившего минимальный двусторонний гидроторакс (200 мл слева и 300 мл справа). Хотя при ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей патологии не обнаружено, для исключения тромбоза сосудов малого таза и брюшной полости провели компьютерную томографию с контрастированием: изменений не выявлено. Динамика состояния пациентки, срок появления необычных клинических симптомов, отсутствие данных о первичной патологии почек позволили сформулировать основную диагностическую концепцию: ранняя ПЭ атипичного течения (стабильно нормальный уровень АД на фоне минимальной терапии, значения ПУ, не соответствовавшие критериям ПЭ, тем не менее приведшие к формированию нефротического синдрома, основным клиническим проявлением которого изначально стал изолированный отек вульвы). Показатели состояния плода и фетоплацентарного кровотока при этом оставались стабильными, значения исследованных в динамике маркеров ПЭ – без выраженной отрицательной динамики: sFlt-1 – 3123, PLGF – 358, sFlt-1/PLGF – 8,72 (референсные значения для срока беременности 20–23 недели: PLGF – 106,2–1138,6 пг/мл, sFlt-1 – 468,8–2781,8 пг/мл, sFlt-1/PLGF – 1,8–14,3).

Единственной жалобой пациентки оставался выраженный отек вульвы, который вызывал дискомфорт и ограничивал пациентку в движениях. На повторном общегородском междисциплинарном консилиуме с участием главных внештатных специалистов ДЗМ сочли целесообразной выжидательную тактику. Поскольку при суточном мониторинговании дважды отмечалось повышение уровня АД до 140/90 мм рт. ст., к лечению добавили нифедипин 20 мг два раза в день. В течение последующих шести дней состояние пациентки оставалось стабильным: АД стойко нормальное, отек вульвы не увеличивался, диспротеинемия не нарастала.

На 18-й день с момента первой госпитализации, на сроке беременности 25 недель и 2 дня состояние пациентки резко ухудшилось, появились озноб, затруднение дыхания, резкая головная боль и повышение температуры тела до 38,5 °С. При осмотре сатурация O<sub>2</sub> – 90%, частота дыхательных движений – 24 в минуту, АД – до 170/90 мм рт. ст. Установлен диагноз: тяжелая ПЭ. Проведено экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения. В плодово-плацентарном комплексе извлечена живая недоношенная девочка массой 750 г, длиной 33 см, оценка по шкале Апгар – 5/6 баллов. Характер околоплодных вод – мекониальные с запахом. Плацентарная площадка по передней стенке матки. Плацента (15 × 15 × 1,5 см) отправлена на гистологическое исследование. С целью утеротонической терапии введен пабал 1,0. Матка сократилась хорошо, плотная. Придатки с обеих сторон без особенностей. Общая кровопотеря – 700 мл. После родов выполнена рентгенография грудной клетки, диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. Назначена антибактериальная терапия цефоперазоном и сульбактамом 1 г + 1 г внутривенно два раза в день пять дней.

В течение первых суток после родов наблюдалась отчетливая положительная динамика в виде уменьшения выраженности отека вульвы и стабилизации АД. В течение последующих трех суток отек полностью регрессировал, а через семь суток после родов нормализовались белковые показатели крови, исчезла ПУ. АД стабильно нормальное без применения антигипертензивных препаратов. На протяжении всего периода наблюдения за беременной течением сахарного диабета оставалось стабильным.

Состояние ребенка при поступлении в отделение реанимации новорожденных расценивалось как очень тяжелое, девочка с рождения находилась на искусственной вентиляции легких. С лечебной целью вводился сурфактантоподобный препарат порактант альфа (Куросурф). Кроме того, проводились антибактериальная, инфузионная терапия, парентеральное питание с дотацией витаминов, антигеморрагическая терапия. В возрасте 14 суток жизни ребенок в стабильно тяжелом состоянии для дальнейшего обследования и лечения переведен на второй этап выхаживания в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных ДГКБ





№ 13 им. Н.Ф. Филатова, откуда после длительного лечения и реабилитации с рекомендациями выписан домой в удовлетворительном состоянии с необходимостью диспансерного наблюдения в катамнезе.

### Обсуждение

Клинические проявления ПЭ разнообразны. Для своевременной диагностики ПЭ у женщин с ранее существовавшей АГ помимо появления ПУ имеют значение ухудшение контроля над исходным уровнем АД и возникновение дополнительных симптомов органной дисфункции у матери (нарушение функции почек, печени, неврологические нарушения, тромбоцитопения), статус ангиогенеза/антиангиогенеза (PIGF < 36 пг/мл или соотношение sFlt-1/PIGF > 85 до 34-й недели гестации), а также маточно-плацентарная дисфункция (асимметричная задержка внутриутробного развития плода, нарушение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков). Классификация ПЭ как в национальных, так и зарубежных рекомендациях не предусматривает выделение ранней ПЭ, однако большинство исследователей и практикующих врачей отмечают необходимость особого отношения к ПЭ, развившейся до 34-й недели, поскольку ее течение с большой долей вероятности окажется тяжелым.

В некоторых странах предлагается тактика лечения ПЭ в зависимости от срока ее развития [7]. По данным ряда авторов [8, 9], ранняя ПЭ представляет собой не просто клинко-лабораторный синдром, а болезнь плаценты, развивающуюся с момента ее закладки. Заболевание может иметь не только проявления со стороны пораженного органа (плацентарная недостаточность, классическая ПЭ), но и системные проявления (тромбоцитопения, HELLP-синдром,

острое повреждение почек), обусловленные прежде всего эндотелиальной дисфункцией [10]. Следует отметить, что далеко не всегда одновременно появляется классическая триада ПЭ (АГ, протеинурия и отек). Беременные находятся под постоянным медицинским наблюдением, им назначаются лекарственные препараты, и симптомы ПЭ могут быть замаскированы или стерты. Так, в настоящее время многие авторы выделяют атипичные варианты течения ПЭ, включающие гестационную АГ без протеинурии, гестационную протеинурию без АГ и выраженные отеки, особенно быстро нарастающие [11, 12]. Представленное клиническое наблюдение позволяет считать изолированный отек вульвы редким проявлением атипичного течения ПЭ. К наиболее распространенным причинам развития отека наружных половых органов во время беременности и после родов относят травматизацию, аллергические реакции [13], наследственный ангионевротический отек и инфекции [14–16]. В литературе встречаются единичные описания и других факторов, приводящих к развитию данного редкого осложнения беременности, – синдрома гиперстимуляции яичников [17] и токолитической терапии [18]. В этих случаях, как правило, после установления причины отека и проведения соответствующей терапии отек регрессирует и беременность можно пролонгировать. Однако быстрое развитие изолированного отека наружных половых органов, особенно при одновременном повышении уровня АД, по мнению всех авторов, следует рассматривать как фактор тяжести ПЭ [19, 20].

При анализе базы данных PubMed нами обнаружено всего девять работ, посвященных развитию изолированного отека наружных половых органов, ассоциированного с ПЭ (табл. 2) [19–26].

Таблица 2. Данные литературы о развитии изолированного отека наружных половых органов у беременных с преэклампсией

№ п/п	Год публикации, источник	Возраст	Беременность	Срок гестации	АД, мм рт. ст.	ПУ	НС	Роды	Особенности
1	2007 [19]	17	1	Не указан	НД	НД	+ Асцит	К/с	
2	2010 [20]	20	1	34	170/112	2+ 3,4 г/сут	+ Асцит	К/с	Тяжелая ПЭ с 32-й недели
3	2015, case 3 [21]	17	1	36	НД	НД	НД	К/с	
4	2015, case 4 [21]	27	1	25	НД	НД	НД	Индукцированные роды (мизопростол)	ЗРП, внутриутробная гибель плода
5	2017 [22]	20	1	35,1	150/100	2+	НД	Индукцированные вагинальные роды	Боль в животе, задержка мочи
6	2017 [23]	19	1	32,5	160/120	3,4 г/сут	+ Асцит	К/с	Внутриутробная гибель плода
7	2019 [24]	18	1	Не указан	150/110	2+	НД	Аспирация	Пузырный занос
8	2020 [25]	21	1	32	170/100 210/120	+ 11 г/сут	+	К/с	HELLP, ОПП
9	2022 [26]	34	2	36	170/110	3+	+	Быстрый регресс после родоразрешения	

Примечание. ПУ – протеинурия. НС – нефротический синдром. НД – нет данных. К/с – кесарево сечение. ПЭ – преэклампсия. ЗРП – задержка развития плода. ОПП – острое повреждение почек.

Поиск в этой базе осуществлялся по ключевым словам: *vulvar edema pregnancy, isolated edema pre-eclampsia, edema pre-eclampsia pregnancy*. Работы до 2000 г. не использовались из-за отсутствия полнотекстовых статей.

В четырех из девяти описанных случаев ПЭ развилась до 34-й недели, в четырех случаях уровень АД соответствовал тяжелой ПЭ (уровень систолического АД > 160 мм рт. ст.). В пяти случаях зафиксировано развитие нефротического синдрома, в трех из них – с полостными отеками. Необходимо отметить, что ПУ превышала 5 г/сут лишь в одном случае. У одной пациентки выявлены признаки полиорганной недостаточности (HELLP-синдром и острое повреждение почек). В двух случаях плод погиб внутриутробно. Несмотря на разные подходы к ведению изолированного отека вульвы, во всех случаях, как и в представленном клиническом наблюдении, отмечался быстрый регресс данного осложнения после родоразрешения, что подтверждает его несомненную связь с ПЭ. В рассмотренном случае только быстрый регресс отека и гипопроотеинемии после родов окончательно утвердил нас в диагнозе ПЭ. Нефротический синдром и в настоящее время нечасто сопровождает ПЭ, а у нашей пациентки он еще и атипично манифестировал изолированным отеком необычной локализации при небольшой ПУ и даже ее полном отсутствии в некоторые дни, что не соответствовало не только критериям умеренной ПЭ, но и самого НС. Именно такое необычное течение затрудняло своевременную диагностику ПЭ. Кроме того, уровень АД практической был в норме на фоне антигипертензивной терапии в небольшом объеме в течение 18 дней наблюдения вплоть до развития критической ситуации, в референсном диапазоне находился ангиогенный коэффициент, исследованный в динамике.

Предполагается, что изолированный отек вульвы при беременности развивается из-за повышенной проницаемости сосудов и низкого уровня альбумина плазмы [20, 23]. Действительно, умеренная гипоальбуминемия (до 27–30 г/л) свойственна беременности *per se* и может обуславливать физиологические отеки беременных. Однако при развитии ПЭ возникают дополнительные факторы в виде активации ренин-ангиотензиновой системы, спазма мелких сосудов, дисбаланса ангиогенных и антиангиогенных факторов и повреждения эндотелиальных клеток, что может приводить к появлению патологических отеков [27]. Непосредственным триггером развития изолированного отека вульвы у пациенток с гипоальбуминемией, вероятно, служит механическое воздействие при гинекологическом осмотре или проведении других медицинских процедур. В представленном наблюдении таким могла стать установка уретрального катетера. Ранее высказывалось предположение, что развитие патологических отеков во время беременности – важный клинический маркер ПЭ. Полное исключение этого симптома из диагностических критериев ПЭ преждевременно [28].

### Заключение

С нашей точки зрения, представленный случай демонстрирует, что быстрое развитие отека любого локализации после 20-й недели беременности, особенно в сочетании с незначительной гипоальбуминемией и гипопроотеинемией, с большой долей вероятности свидетельствует о развитии преэклампсии, несмотря на отсутствие значимой АГ. Подобная клиническая ситуация требует тщательного наблюдения междисциплинарной командой врачей в динамике с возможностью применения всех доступных современных диагностических методов для быстрого принятия решения в случае ухудшения состояния беременной и/или плода. 📌

### Литература

1. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13: 291–310.
2. Magee L.A., von Dadelszen P., Stones W., et al. Risk factors and prediction of pre-eclampsia. *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension. An evidence-based guide to monitoring prevention and management.* 2016 // [www.glowm.com/pdf/NEW-Pregnancy\\_Hypertension-Final2.pdf](http://www.glowm.com/pdf/NEW-Pregnancy_Hypertension-Final2.pdf).
3. Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C., et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124 (4): 771–781.
4. Sibai B.M., Stella C.L. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200 (5): 481–487.
5. Piccoli G.B. What is superimposed preeclampsia (and does it actually exist)? *Kidney Int. Rep.* 2019; 4 (6): 759–762.
6. Меркушева Л.И., Козловская Н.Л. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога. *Обзор литературы. Нефрология.* 2018; 22 (2): 30–38.
7. Ramos J., Sass N., Costa S. Preeclampsia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2017; 39 (9): 496–512.
8. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., et al. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010; 376: 631–644.



9. Masuyama H., Segawa T., Sumida Y., et al. Different profiles of circulating angiogenic factors and adipocytokines between early- and late-onset pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2010; 117 (3): 314–320.
10. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 467–474.
11. Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А. и др. Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2017; 16 (6): 16–23.
12. Longhitano E., Siligato R., Torreggiani M., et al. The hypertensive disorders of pregnancy: a focus on definitions for clinical nephrologists. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (12): 3420.
13. Aghamoo S., Silakhory F., Nassiri S., et al. Massive edema of the vulva: a case report. *J. Obstet. Gynecol. Cancer Res.* 2020; 1: 24–26.
14. Lawford A.M., Scott K., Lust K. A case of massive vulvar oedema due to septic pubic symphysis complicating pregnancy. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.* 2010; 50: 576–577.
15. Bergström S. Vulvar oedema among pregnant Mozambican women. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1992; 34 (2): 73–75.
16. Alirezaei S., Vatanchi A., Pourali L., et al. Mortality of a postpartum woman presented with massive vulvar edema in association with COVID-19: a case report with clinical and radiological findings. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21 (1): 678.
17. Kovač V., Reljič M., Bizjak T. Causes of massive vulvar edema in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case report and literature review. *Am. J. Case Rep.* 2019; 20: 238–241.
18. Mulisya O., Mastaki M., Gertrude T., et al. Spontaneous massive vulvar edema in pregnancy: a case report. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2018; 7651254.
19. Daponte A., Skentou H., Dimopoulos K.D., et al. Massive vulvar edema in a woman with preeclampsia: a case report. *J. Reprod. Med.* 2007; 52 (11): 1067–1069.
20. Kemfang Ngowa J.D., Kasia J.M., Damtheou S., et al. Massive vulvar edema in a woman with severe preeclampsia: a case report and review of literature. *Clin. Moth. Child Health.* 2010; 7 (1): 1225–1228.
21. Pinto e Silva M.P., Bassani M.A., Miquelutti M.A., et al. Manual lymphatic drainage and multilayer compression therapy for vulvar edema: a case series. *Physiother. Theory Pract.* 2015; 31 (7): 527–531.
22. Mane J.D. Acute vulval edema leading to urinary retention in a lady with pre-eclampsia: case report. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2017; 6 (10): 4718–4720.
23. Endomba F.T.A., Nkeck J.R. Massive vulvar edema complicating a severe preeclampsia with intrauterine fetal death. *Gynecol. Obstet.* 2017; 7 (10).
24. Kampo M.I., Sogoba S. Molar pregnancy revealed by voluminous vulvar edema: a case study. *Pan. Afr. Med. J.* 2019; 33 (23).
25. Talib S., Slaoui A., Mahtate M., et al. Massive vulvar edema complicating severe preeclampsia: a case report. *Arch. Surg. Clin. Case Rep.* 2020; 3: 144.
26. Kiram H., Bouab M., Jalal M., et al. Massive vulvar edema during pregnancy: a case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2022; 99: 107674.
27. Резник В.А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии. *Артериальная гипертензия.* 2006; 12 (1): 22–31.
28. Maynard S.E., Karumanchi S.A. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin. Nephrol.* 2011; 31 (1): 33–46.

### A Rare Manifestation of Early Preeclampsia

S.V. Apresyan, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, K.A. Demyanova, PhD<sup>1,2</sup>, N.L. Kozlovskaya, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, G.V. Usatenko<sup>2</sup>, T.V. Bondarenko<sup>2</sup>, M.V. Alekseeva<sup>1</sup>, A.G. Chegodaeva<sup>2</sup>, Yu.V. Korotchaeva<sup>2,3</sup>, A.R. Gabrielyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Peoples Friendship University of Russia

<sup>2</sup> A.K. Yeramishantsev City Clinical Hospital, Moscow

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Ksenia A. Demyanova, ksedem@gmail.com

*This article provides a clinical example of the development of early severe preeclampsia (PE) in a woman with type 1 diabetes mellitus, at the onset of which nephrotic syndrome with severe isolated vulvar edema developed. Unusual clinical manifestations raised doubts about the diagnosis of PE, which served as the basis for an extensive diagnostic search, and only a sudden sharp deterioration in the patient's condition, requiring emergency delivery, and rapid positive dynamics in the early postpartum period allowed the diagnosis of preeclampsia to be finally confirmed.*

**Keywords:** pregnancy, preeclampsia, early preeclampsia, nephrotic syndrome, vulvar edema

# Амбулаторная гинекология: вызов интеллекту в условиях многозадачности

14 марта 2024 г. в рамках IX Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024» состоялся симпозиум по актуальным вопросам оказания гинекологической помощи женщинам на амбулаторном этапе. Открывая мероприятие, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Виктор Евсеевич РАДЗИНСКИЙ отметил необходимость оптимизации системы амбулаторной гинекологической помощи в нашей стране. Он подчеркнул, что в советское время был накоплен уникальный опыт создания и работы учреждений по оказанию первичной медико-санитарной и доврачебной амбулаторной помощи населению, в первую очередь женских консультаций и фельдшерско-акушерских пунктов. Создание системы амбулаторной помощи женщинам, проживающим на конкретной территории, стало отличительной особенностью советского здравоохранения. Учитывая богатый исторический опыт, сегодня задачей здравоохранения является совершенствование системы амбулаторного звена для обеспечения доступной и качественной медицинской помощью всего женского населения России.



К.м.н.  
О.И. Климова

**О** проблемах лечения пациенток с предменструальным синдромом (ПМС) рассказала к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Российского университета дружбы народов (РУДН) им. Патриса Лумумбы Ольга Ивановна КЛИМОВА. Она отметила, что новой парадигмой современной медицины является качество жизни больного. Качество жизни – многофакторное по-

## Предменструальный синдром: включаем режим SOS

нятие, объединяющее психологическое, социальное и физическое благополучие человека. Исходя из современной концепции, непременными условиями жизни человека должны быть отсутствие заболеваний и боли, тревожности и депрессии, свобода движений, здоровый сон, позитивное настроение, работоспособность. Таким образом, человек должен сохранять способность полноценно функционировать согласно своим целям и получать удовлетворение от разных аспектов жизни.

Современная женщина – образованная, целеустремленная, прагматичная, ищущая эмоций и новых впечатлений. Однако на качество жизни многих женщин регулярно оказывает отрицательное воздействие ПМС. Предменструальный синдром – сложный патологический симптомокомплекс, возникающий в предменструальные дни и проявляющийся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обмен-

но-эндокринными нарушениями. Характерные проявления ПМС – депрессия, беспокойство, тревога, изменение пристрастий, отеки. Проблеме ПМС посвящено много исследований и публикаций. Так, еще в 1847 г. врач F. Ernst Von Feuchtersieben отмечал, что «менструации у чувствительных женщин почти всегда сопровождаются душевным беспокойством, раздражительностью и унынием». R.T. Frank в 1931 г. впервые предложил назвать это состояние предменструальным напряжением. Только в 1953 г. R. Greene и K. Dalton ввели в медицинскую практику термин «предменструальный синдром». Согласно статистическим данным, среди женщин в возрасте 19–30 лет ПМС встречается в 20% случаев, в возрасте 30–40 лет – в 47%, в возрасте 40–55 лет – в 55% случаев. Выделяют такие ко-факторы развития ПМС, как стресс, аборт, осложненные роды, перенесенные инфекции, ожирение, анемия, курение<sup>1</sup>.



## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

Около 20% женщин репродуктивного возраста страдают умеренной и тяжелой формами ПМС. Чаще ПМС имеет место у эмоционально лабильных пациенток, занимающихся интеллектуальным трудом. Как отметила О.И. Климова, этиология и патогенез ПМС до конца не изучены. Накопленные данные позволяют сделать вывод, что основная составляющая патогенеза ПМС – не уровень половых гормонов и нейромодуляторов, а реакция центральной нервной системы на колебания их уровней в течение менструального цикла. Клинические проявления ПМС зависят от выраженности симптомов. С ПМС ассоциируются свыше 200 симптомов.

В зависимости от клинической картины выделяют различные формы ПМС: эмоционально-аффективную, отечную, цефалгическую, кризовую и атипическую. Кроме того, ПМС подразделяют по степени выраженности симптомов на легкую и тяжелую формы. При легкой форме ПМС перед менструацией наблюдаются три-четыре симптома, из них один-два сильно выражены. К тяжелой форме относятся состояния, при котором наблюдаются 5–12 симптомов, 2–5 из них сильно выраженные. Принято также выделять три стадии синдрома: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную<sup>2</sup>.

Особую форму ПМС представляют дисфорические расстройства, которые характеризуются выраженным снижением настроения, беспокойством, ощущением безысходности, обострением межличностных конфликтов, снижением интереса к обычной деятельности, а также физическими симптомами. В ряде случаев предменструальные дисфорические расстройства способствуют развитию

тяжелого психоэмоционального состояния, сопровождаемого суицидальными мыслями.

Докладчик подчеркнула, что ПМС представляет собой значительную проблему, поскольку вызывает дистресс и функциональные нарушения на значительном протяжении жизни женщин. При этом репродуктивный возраст женщины – время создания семьи, осуществления планов, желаний и возможностей. Поэтому перед врачами-гинекологами стоят задачи по своевременному выявлению симптомов, определению тактики лечения с целью сохранения качества жизни пациентки, страдающей ПМС.

Лечение ПМС направлено на облегчение симптомов и уменьшение влияния синдрома на повседневную деятельность. Для достижения более полного эффекта от лечения целесообразно применение комбинации различных видов немедикаментозной и лекарственной терапии. Немедикаментозная терапия ПМС включает физические упражнения, практики по управлению стрессом (релаксация, медитация, йога, дыхательная гимнастика), диету, нутритивную поддержку, растительные препараты, гомеопатию, криоакупунктурную терапию, иглорефлексотерапию.

Среди лекарственных растений, применяемых в медицине, следует отметить бурачник лекарственный (масло огуречника). В состав масла огуречника (Borage Oil, Борадж Ойл) входят комплекс полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), линолевая, пальмитиновая, олеиновая кислоты. Каждый вид кислоты выполняет определенную роль в биохимических процессах организма. Масло огуречника служит источником гамма-линолевой кислоты, относящейся к ПНЖК группы

омега-6. Гамма-линолевая кислота играет важную роль в реализации терапевтического эффекта растительного препарата, уменьшает синтез метаболитов окисления арахидоновой кислоты, которые активизируют воспалительную реакцию. Масла, богатые гамма-линолевой кислотой, полезны при рассеянном склерозе, ревматоидном артрите, сердечно-сосудистых заболеваниях. В ряде исследований показаны многочисленные эффекты масла огуречника, такие как нейропротекторный, антиоксидантный, ранозаживляющий, противовоспалительный, антидепрессантный. Назначение масла огуречника (Борадж Ойл) рекомендовано женщинам для поддержания нормального уровня эстрогенов при ПМС, вазомоторных симптомах климактерия, масталгии, а также при кожных заболеваниях (экзема, псориаз)<sup>3,4</sup>.

Кроме того, в лечении пациенток с ПМС эффективностью продемонстрировали растительные препараты, в состав которых входят предшественники прогестерона. Диосгенин из дикого ямса – предшественник прогестерона и кортизона. Применение дикого ямса при ПМС способствует регуляции гормонального дисбаланса, уменьшает индекс атерогенности, оказывает спазмолитический, вазодилатирующий и противоопухолевый эффекты. Показаниями к применению фитопрепаратов из дикого ямса являются ПМС, мастодиния, дисменорея, климактерический синдром<sup>5</sup>.

В заключение О.И. Климова акцентировала внимание коллег еще на одном растительном средстве для улучшения состояния пациенток с ПМС – гриффонии – лекарственном растении, источнике 5-гидрокситриптофана (5-НТФ),

<sup>1</sup> Bertone-Johnson E.R., Hankinson S.E., Johnson S.R., Manson J.E. Cigarette smoking and the development of premenstrual syndrome. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 168 (8): 938–945.

<sup>2</sup> Гинекология. Учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. Перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

<sup>3</sup> Moliner C., Cásedas G., Barros L., et al. Neuroprotective profile of edible flowers of borage (*Borago officinalis* L.) in two different models: *caenorhabditis elegans* and neuro-2a cells. *Antioxidants* (Basel). 2022; 11 (7): 1244.

<sup>4</sup> Yattoo M.I., Gopalakrishnan A., Saxena A., et al. Anti-Inflammatory drugs and herbs with special emphasis on herbal medicines for countering inflammatory diseases and disorders – a review. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2018; 12 (1): 39–58.

<sup>5</sup> Радзинский В.Е., Климова О.И., Орлова С.В. и др. Лекарственные растения в репродуктивной медицине. М.: StatusPraesens, 2023.



прямом предшественнике серотонина. Гриффонию назначают для профилактики мигрени, для лечения воспалительных заболеваний. Растительные препараты на осно-

ве гриффонии способствуют снижению массы тела у пациентов с ожирением, уменьшают симптомы депрессии, беспокойства и панических атак. У женщин с ПМС гриф-

фония улучшает настроение, процесс засыпания, нормализует сон, регулирует аппетит, снижает проявления ПМС, корректирует психоэмоциональные нарушения.



К.м.н.  
А.В. Борисова

Как отметила к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы Анна Валерьевна БОРИСОВА, здоровье нации и благополучие общества связаны не только с культурным наследием и интеллектуальным развитием, но и репродуктивным потенциалом популяции. Особое место занимает превентивная медицина, которая подразумевает предупреждение развития патологий до их возникновения в организме. Планирование беременности напрямую связано с превентивной медициной. Неизменной остается одна прописная истина: только у здоровых родителей может быть здоровый ребенок.

В настоящее время в России рождение здорового ребенка становится одной из актуальных проблем. В детородный период вступило поколение с низкими показателями здоровья. Слабое здоровье молодежи в России объясняется распространением курения, неправильным питанием, сидячим образом жизни, стрессовыми нагрузками. Невынашивание – одно из самых часто встречающихся осложнений

### Здоровые родители – здоровый ребенок. Современная концепция прегравидарной подготовки

беременности. При этом в 60% случаев причиной невынашивания беременности становятся хромосомные аномалии у плода. Как известно, повреждение половых хромосом происходит на этапах оогенеза, сперматогенеза и эмбриогенеза. Понятие «уход до зачатия» встречается в различных рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также в практических рекомендациях по охране здоровья матери и ребенка.

Прегравидарная подготовка – важнейший компонент в укреплении здоровья матери и ребенка на национальном уровне в рамках государственной программы «Здоровая нация – здоровая Россия». С женщинами репродуктивного возраста, которые не используют надежную контрацепцию либо не против беременности (не будут ее прерывать), на приеме необходимо обсуждать меры прегравидарной подготовки для профилактики пороков развития плода, йододефицита, анемии, дефицита витамина D. Но лучше, если репродуктивное просвещение и формирование принципов ответственных родителей будут начинаться в школьных учреждениях и отражаться в средствах массовых коммуникаций.

Сегодня можно выделить три основных этапа прегравидарной подготовки:

- периконцепционная оценка состояния здоровья супругов;
- период коррекции здоровья супругов, желательно за 3–6 месяцев до предполагаемого зачатия;
- прогнозирование, профилактика и ранняя диагностика осложненного течения беременности<sup>6</sup>.

На первом этапе прегравидарной подготовки оценивают здоровье супругов: проводят физикальный и гинекологический осмотр, собирают семейный анамнез женщины и ее мужа, определяют группу крови и резус-фактор супругов, уровень глюкозы, тиреотропного гормона (ТТГ), анализируют кровь на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, проводят клинический анализ крови и мочи, определяют антитела класса G и M к вирусу краснухи. При необходимости супругам предлагается вакцинироваться от краснухи, чтобы снизить риск преждевременных родов, мертворождения и пороков развития плода. Кроме того, женщинам проводятся микроскопия вагинального мазка по Граму, тесты методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, а также цитологическое исследование экзцервикса и цервикального канала. Женщинам, планирующим беременность, в возрасте 30 лет и старше в обязательном порядке показано проведение теста на вирус папилломы человека. На первом этапе прегравидарной подготовки женщинам рекомендованы также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и молочных желез, консультация терапевта и стоматолога.

На этапе планирования беременности значение имеет определение тиреоидного статуса женщины. В соответствии с нормативами, уровень ТТГ на этапе подготовки к беременности должен соответствовать по-

<sup>6</sup> Бахарева И.В. Современная прегравидарная подготовка: комплексный подход. РМЖ. 2017; 12: 889–894.



## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

казателям первого триместра беременности – 0,1–2,5 мЕд/л.

Как известно, при тяжелом йододефиците в первом триместре беременности повышается вероятность развития у ребенка кретинизма с выраженной умственной отсталостью, задержкой физического развития, спастической диплегией, нарушениями речи, глухонемой. Согласно рекомендациям ВОЗ, суточная потребность в йоде на этапе прегравидарной подготовки возрастает до 250 мкг/сут, в регионах дефицита йода женщина должна получать 250–350 мкг йода в сутки. В процессе прегравидарной подготовки применяют препараты фолиевой кислоты. Материнский фолатный статус на ранних сроках беременности в определенной степени детерминирует поведенческие особенности ребенка в будущем, его эмоциональный статус и вероятность развития аутизма. Кроме того, фолиевая кислота участвует в нормальном созревании и функционировании плаценты, метаболизме аминокислот и нуклеиновых кислот, пиримидинов, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров, а также в синтезе РНК и ДНК при делении и росте клеток, формировании нервной системы эмбриона. Недостаточность фолиевой кислоты связана с риском развития врожденных дефектов, таких как расщелины верхней губы и/или неба, пороков сердечно-сосудистой, нервной системы, органов зрения у плода. При дефиците фолиевой кислоты повышается риск невынашивания беременности, задержки роста плода, преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты и преждевременных родов.

Фолиевая кислота показана всем женщинам, планирующим беременность, как минимум за три месяца до отмены контрацепции. В группе низкого риска у женщин без отягощенного анамнеза фолиевую кислоту назначают в дозе 400 мкг/сут, умеренного риска – до 1000 мкг/сут

(в несколько приемов), высокого риска – до 5000 мкг/сут (также в несколько приемов). В клинической практике не исключены случаи, когда собран неблагоприятный анамнез (мальабсорбция, рождение детей с дефектом нервной трубки, гомозиготное носительство гена метилентетрагидрофолатредуктазы, ожирение, заболевания печени, почек) или необходимо ускорить прегравидарную подготовку. В таких ситуациях врач может увеличить дозу фолиевой кислоты до 5 мг/сут<sup>7</sup>.

Важным синергистом фолатов является мио-инозитол. Мио-инозитол необходим для реализации эффектов гонадолиберина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Он положительно влияет на репродуктивную функцию, в частности на инвазию трофобласта при закреплении бластоцисты, на функцию яичников, качество ооцитов и развитие плаценты. Не менее важна роль мио-инозитола в метаболизме углеводов, прежде всего в сигнальном каскаде инсулина и функционировании печени и почек. Эффекты мио-инозитола-зависимых белков наряду с взаимодействием со специфическими белками крайне важны для нормального функционирования репродуктивной системы женщин и мужчин.

Дефицит мио-инозитола, как и дефицит фолиевой кислоты, признан фактором риска формирования пороков лицевого черепа у плода – расщелины губы и неба. Совместное применение фолиевой кислоты и мио-инозитола позволяет преодолеть фолаторезистентность, тем самым профилактировать пороки развития плода, обусловленные дефицитом фолиевой кислоты.

Кроме того, мио-инозитол является вторичным мессенджером инсулина в клетку. В основе развития ожирения, сахарного диабета, синдрома поликистозных яичников лежит инсулинорезистентность, причи-

ной которой может быть дефицит мио-инозитола. Препарат мио-инозитола NOW Инозитол – микронutriент, специально разработанный для поддержания репродуктивной системы. Он благоприятно воздействует на липидный профиль крови, препятствует избыточному набору массы тела, формированию глюкозотолерантности и инсулинорезистентности.

NOW Инозитол выпускается в форме капсул, удобен в применении. Поскольку препарат представляет моноформу, его легче сочетать с другими витаминно-минеральными комплексами. Доза 500 мг мио-инозитола обеспечивает индивидуальный подход к каждой конкретной клинической ситуации.

По словам А.В. Борисовой, на развитие плаценты неблагоприятно влияет железодефицит. На фоне недостатка железа во время беременности в организме развивается анемия, которая приводит к гипоксии тканей. Гипоксия при анемии может привести к уменьшению инвазии трофобласта и ограничению роста плаценты, сужению фетоплацентарных артерий, изменениям в транскриптоме плаценты и нарушению метаболизма глюкозы. Кроме того, железодефицит у беременных способствует задержке роста плода, нарушению процессов миелинизации нейронов плода. Железодефицитная анемия во время беременности связана с риском преждевременных родов и низкой массой тела новорожденного.

Проводить профилактику и лечение дефицита железа необходимо именно на этапе подготовки к беременности. Для насыщения организма железом в среднем требуется два месяца, поэтому начало применения препаратов железа уже после наступления беременности может быть малоэффективным. Согласно рекомендациям ВОЗ, всем менструирующим женщинам и девочкам-подросткам целесообразно назначение

<sup>7</sup> Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Оленев А.С., Кузнецова О.А. Прегравидарная подготовка. Мифы и реальность. Медицинский совет. 2013; 8: 48–49.



профилактической дозы железа 30–60 мг/сут в течение трех последовательных месяцев ежегодно<sup>8</sup>. В последние годы в различных публикациях широко обсуждается роль применения витамина D в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. Как известно, витамин D воздействует на все звенья репродуктивной системы, начиная с момента оплодотворения, развития системы «мать – плацента – плод», благотворно воздействуя на иммунные и метаболические процессы в организме матери. На ранних сроках беременности витамин D метаболизируется в трофобласте, оказывает местную противовоспалительную реакцию, а также индуцирует рост децидуальной ткани. С дефицитом витамина D при беременности связывают повышенный риск преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов, гестационного сахарного диабета, более высокую частоту кесарева сечения, а также нарушение развития костей у плода. В целях превентивной защиты матери и ребенка предлагается дополнительный прием витамина D под контролем его содержания в сыворотке крови. ПНЖК важно принимать на этапе планирования и во время беременности. Докозагексаеновая кислота

(ДГК) – одна из разновидностей ПНЖК класса омега-3. Докозагексаеновая кислота положительно влияет на организм матери, в частности поддерживает нормальный уровень артериального давления, нормализует липидный обмен, предупреждает когнитивные расстройства. ДГК играет важную роль в формировании центральной нервной системы, зрительного аппарата, иммунной и сердечно-сосудистой систем плода. ДГК, будучи предшественником эйкозаноидов/докозаноидов, обладает противовоспалительной и антиагрегантной активностью и способна уменьшать риск осложнений беременности, ассоциированных с воспалением, таких как преждевременные роды, преэклампсия и аллергические заболевания у новорожденного. Установлено положительное влияние ДГК на гормональный фон женщины. ДГК является источником холестерина – предшественника всех стероидных гормонов. Прием ДГК регулирует синтез простагландинов, тем самым способствует уменьшению воспалительного процесса, а также влияет на стероидогенез, фолликулогенез, созревание яйцеклеток, овуляцию, подвижность маточных труб и имплантацию<sup>9,10</sup>.

Продукт NOW ДГК-500 является источником ПНЖК семейства омега-3 – эйкозапентаеновой и ДГК и характеризуется уникальными свойствами. Следует отметить, что компания NOW входит в ассоциацию производителей омега-3 жирных кислот и гарантирует, что использует исключительно рыбий жир, который прошел тщательную проверку на наличие потенциально вредных веществ, таких как диоксин, ртуть и тяжелые металлы. Благодаря повышенному содержанию ДГК в NOW ДГК-500 у женщин повышается вероятность зачатия, снижается риск ановуляции. NOW ДГК-500 благоприятно влияет на развитие эмбриона на ранних сроках беременности и снижает риск акушерских осложнений. Завершая выступление, докладчик подчеркнула, что с целью предотвращения осложнений беременности и профилактики пороков развития плода крайне важны оценка состояния здоровья супругов, коррекция его отклонений и нутритивная поддержка до зачатия. Репродукция совершается, когда в организме женщины и организме мужчины созданы условия для полноценного созревания половых клеток, которые впоследствии могут развиваться в здоровую беременность.



Профессор, д.м.н.  
И.В. Кузнецова

### Рецидивирующий дисбиоз влагалища: ищем выход из лабиринта

Актуальным вопросам профилактики и лечения дисбиоза влагалища был посвящен доклад д.м.н., президента Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов, профессора Ирины Всеволодовны КУЗНЕЦОВОЙ. Влагалище и шейка матки – единая экосистема, анатомическое строение и функции которой поддерживают нормальный биоценоз

и защищают от внедрения патогенной микрофлоры. Под нормальной микрофлорой подразумевают все микроорганизмы, способные выжить, сосуществовать и развиваться в конкретной физической среде, не вызывая заболевания организма. Превалирующими видами нормальной вагинальной микрофлоры являются лактобациллы (*Lactobacillus*), колонизирующие слизистую оболочку<sup>11</sup>.

<sup>8</sup> WHO Guidelines. Daily Iron Supplementation in adult women and adolescent girl, 2016.

<sup>9</sup> Jiang Y., Chen Y., Wei L., et al. DHA supplementation and pregnancy complications. J. Transl. Med. 2023; 21 (1): 394.

<sup>10</sup> Stanhiser J., Jukic A.M.Z., McConaughy D.R., Steiner A.Z. Omega-3 fatty acid supplementation and fecundability. Hum. Reprod. 2022; 37 (5): 1037–1046.

<sup>11</sup> Kullen M.J., Sanozky-Dawes R.B., Crowell D.C., Klaenhammer T.R. Use of the DNA sequence of variable regions of the 16S rRNA gene for rapid and accurate identification of bacteria in the *Lactobacillus acidophilus* complex. J. Appl. Microbiol. 2000; 89 (3): 511–516.





## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

Накопленные данные свидетельствуют о том, что бактерии способны формировать биопленки на поверхности вагинального эпителия. Бактериальная биопленка – микробное сообщество, в котором адсорбированные на поверхности и друг к другу клетки заключены в матрицу внеклеточных полимерных субстанций, продуцируемых микроорганизмами в соответствии с уровнем популяции. Лактобациллы образуют биопленки, защищающие влагалище от колонизации условно-патогенными микроорганизмами. Тем не менее у женщины могут формироваться биопленки без участия лактобацилл. Биопленки, не включающие лактобациллы, способны мирно сосуществовать с эпителиоцитами, но они не защищают слизистую оболочку влагалища. В репродуктивном периоде это дисбиотическое состояние может ассоциироваться с риском развития акушерских и гинекологических осложнений.

В клинической практике часто встречаются случаи бактериального вагиноза, при котором нарушения микробиоты не сопровождаются клиническими симптомами. Под бактериальным вагинозом понимают невоспалительный синдром, характеризующийся дисбиозом вагинальной микробиоты, на фоне снижения количества лактобактерий и увеличения количества облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов. При бактериальном вагинозе на эпителии влагалища образуется полимикробная биопленка, содержащая большое количество условно-патогенных микроорганизмов. Сегодня хорошо известно, что наличие бактериального вагиноза у женщин повышает риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза, восприимчивость к сексуально-трансмиссивным заболеваниям, вируса папилломы человека, инфицирова-

нию ВИЧ, а также риск предраковых заболеваний шейки матки. Во время беременности бактериальный вагиноз повышает вероятность позднего выкидыша, частоту преждевременных родов, инфекционных осложнений у матери в послеродовом периоде, рождения маловесных детей с клиническими признаками респираторного дистресс-синдрома<sup>12</sup>.

И.В. Кузнецова подчеркнула, что бактериальный вагиноз в зависимости от клинических проявлений может иметь бессимптомное или малосимптомное течение, однако даже в таких случаях его нужно своевременно выявлять, лечить и проводить профилактику рецидивов. Современная тактика ведения пациенток с бактериальным вагинозом включает применение антимикробных препаратов для ликвидации патогенной и условно-патогенной микрофлоры. В целях профилактики развития рецидивов предпринимаются меры по восстановлению микробиоценоза влагалища с помощью назначения вагинальных пробиотических препаратов, содержащих лактобактерии.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении бактериального вагиноза, далеко не всегда пациенткам удается достичь полного выздоровления. Даже после проведения комплексной стандартной терапии бактериальный вагиноз демонстрирует высокую частоту рецидивов.

В настоящее время микробиота рассматривается как неотъемлемая часть организма человека. При этом вагинальная микробиота является только частью микробиоты организма. Наибольшее число микроорганизмов находится в желудочно-кишечном тракте. В ходе исследований выявлена взаимосвязь микробиоты кишечника с бактериальным сообществом влагалища. Согласно полученным данным, кишечная микробиота может служить источником вагинальных микроорганизмов,

в том числе лактобактерий. Соответственно нарушения микробиоценоза кишечника при воспалительных, инфекционных, метаболических заболеваниях приводят к нарушению состава вагинальной микробиоты. Таким образом, очевидно влияние кишечной микробиоты на влагалищную экосистему<sup>13</sup>.

В ряде работ подробно описаны способы перемещения микроорганизмов в различные сообщества. В частности, выделяют такие пути передвижения микроорганизмов, как трансмиссия, транслокация и транспортиция. Под трансмиссией подразумевают передачу генетического материала потомству (вертикальная) и другим бактериям (горизонтальная). Транслокация – проникновение микроорганизмов из просвета желудочно-кишечного тракта через слизистый барьер в кровотоки или лимфоток. В свою очередь транспортиция представляет собой перемещение бактерий или их колоний по поверхностям тела организма-хозяина.

Учитывая сказанное, можно сделать вывод, что применение пероральных пробиотиков, содержащих лактобациллы, будет способствовать нормализации состояния кишечной микробиоты и восстановлению естественной вагинальной микрофлоры, снижению колонизации влагалища потенциально патогенными микроорганизмами.

Докладчик подчеркнула, что 13% пробиотиков, применяемых для коррекции вагинальной микрофлоры, выпускаются именно в пероральной форме. Для эффективного воздействия на состав вагинальной микробиоты пероральные пробиотики должны характеризоваться:

- способностью колонизировать влагалище при пероральном применении;
- устойчивостью к воздействию желудочного сока и желчных кислот;

<sup>12</sup> Allsworth J.E., Peipert J.F. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet. Gynecol.* 2007; 109 (1): 114–120.

<sup>13</sup> Antonio M.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* 2005; 192 (3): 394–398.

- антимикробной активностью против потенциально патогенных бактерий;
- способностью уменьшать адгезию патогена к поверхности эпителиальных клеток;
- высокой способностью адгезироваться к эпителию слизистых оболочек человека<sup>14</sup>.

Одним из пероральных препаратов, отвечающих этим требованиям, является пробиотик для женщин бренда MRM Nutrition, предназначенный для профилактики и лечения дисбиоза влагалища. В состав препарата входят штаммы *L. plantarum* и *L. paracasei*, а также D-манноза и экстракт клюквы, которые препятствуют размножению патогенных бактерий и дрожжей в мочеполовой системе женщины.

В исследованиях последних лет показано, что штамм лактобацилл *L. plantarum* демонстрирует значительный рост в слабокислой среде, продуцирует молочную кислоту,

перекись водорода, а также обладает мощной антибактериальной активностью, в том числе к *Gardnerella vaginalis*. В связи с этим *L. plantarum* рассматривается как перспективный штамм для лечения бактериального вагиноза<sup>15</sup>.

Штамм *L. paracasei* положительно влияет на состав вагинальной микрофлоры. Применение пероральной формы пробиотиков, содержащих *L. paracasei*, способствует устранению дисбиоза влагалища, снижению роста патогенных микроорганизмов, благоприятно влияет на процессы восстановления естественного микробиота влагалища.

Еще один компонент пробиотического препарата для женщин D-манноза является метабиотиком (пребиотиком), потенциально поддерживающим рост *Bifidobacterium longum*. Установлено, что уровни D-маннозы в крови, слизи, моче и других средах организма существ-

венно влияют на прикрепление бактерий к слизистой оболочке тканей. Предотвращая адсорбцию патогенных штаммов бактерий, D-манноза способствует профилактике бактериальных заболеваний, в том числе острого и хронического цистита<sup>16</sup>. Показано, что проантоцианидины клюквы способствуют восстановлению микрофлоры влагалища. Потребление клюквы может улучшить состав вагинальной микрофлоры у женщин с дисбиозом влагалища<sup>17</sup>. Таким образом, использование многокомпонентных пероральных пробиотиков с доказанной эффективностью в целях профилактики и лечения бактериального вагиноза позволяет воздействовать на кишечный микробиоценоз и через него на микрофлору различных локусов организма. Восстановление нормальной вагинальной микрофлоры способствует улучшению репродуктивного здоровья и качества жизни женщин.



Д.м.н.  
А.В. Ледина

### Доброкачественная дисплазия молочной железы: игнорировать нельзя, лечить!

врач клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», д.м.н. Антонина Виталиевна ЛЕДИНА рассказала о современных подходах к лечению доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ). Она отметила, что ДДМЖ – группа заболеваний, которая характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов. Основными факторами риска развития ДДМЖ являются репродуктивные, эндокринные и обменные нарушения. К репродуктивным факторам

относят раннее менархе и позднюю менопаузу, низкую частоту родов, поздний возраст первых родов (старше 35 лет), рождение крупного плода, аборт, отсутствие или короткий период грудного вскармливания. Среди эндокринных и обменных нарушений, способствующих развитию ДДМЖ, выделяют дисфункцию яичников, воспалительные заболевания органов малого таза, гормонально-обусловленные гинекологические заболевания, опухоли яичников, заболевания щитовидной железы, врожденную дисфункцию коры надпочечников, гиперпролактинемия, сахарный диабет, заболевания печени, а также генетические факторы.

<sup>14</sup> Леонова М.В. Пробиотики в лечении вагинальных инфекций: эффективность с позиции доказательной медицины. Медицинский совет. 2020; 13: 148–154.

<sup>15</sup> Li Y., Jiang Y., Lessing D.J., Chu W. Exploring of probiotic potential vaginal lactobacillus isolates from healthy women against Gardnerella vaginalis and Caenorhabditis elegans model testing. J. Appl. Microbiol. 2022; 133 (3): 1392–1401.

<sup>16</sup> Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективы ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019; 13 (2): 119–131.

<sup>17</sup> Othaim A.A., Marasini D., Carbonero F. Impact of cranberry juice consumption on gut and vaginal microbiota in postmenopausal women. Food Frontiers. 2021; 1–12.



NUTRITION

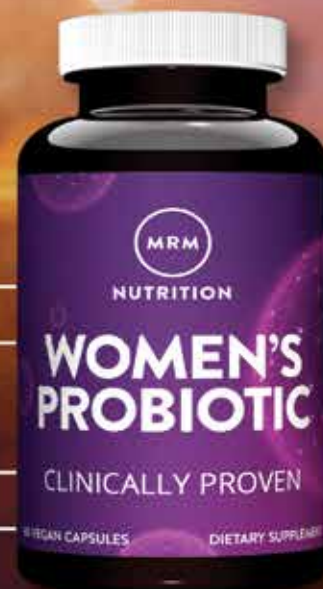
# ПОЗВОЛЬ СЕБЕ БЫТЬ СВОБОДНОЙ

• для нормального  
микробиоценоза  
влагалища

• при рецидивах  
бактериального  
вагиноза и кандидоза

• при хронических  
циститах

• при ГУМС



1. Li Y, Jiang Y, Lessing DJ et al. Exploring of probiotic potential vaginal lactobacillus isolates from healthy women against Gardnerella vaginalis and Caenorhabditis elegans model testing. *Journal of Applied Microbiology*, 2022;133(3):1392-1401. 2. Liu P, Lu Y, Li R et al. Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: In vitro and in vivo investigations. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023;13:1153894. doi: 10.3389/fcimb.2023.1153894. 3. Белый Л.Е. Перспективы применения D-маннозы в профилактике и лечении инфекции мочевых путей у женщин. *Акушерство и гинекология*, 2023;5:21-28. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.295> 4. Koirala R, Gargari G, Arioli S et al. Effect of oral consumption of capsules containing *Lactobacillus paracasei* LPC S01 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *FEMS Microbiol Ecol*, 2020;96(6):fnaa084. doi: 10.1093/femsec/fnaa084. 5. Jaeger M, Plantinga TS, Joosten LA et al. Genetic basis for recurrent vulvo-vaginal candidiasis. *Curr Infect Dis Rep*, 2013;15(2):136-42. doi: 10.1007/s11908-013-0319-3.

# БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Клинические проявления ДДМЖ включают мастодирию, уплотнения в молочной железе и выделения из сосков. Масталгия/мастодирия встречается у большинства женщин с ДДМЖ и характеризуется субъективными болевыми ощущениями в молочной железе различной интенсивности. Однако в ряде случаев при ДДМЖ изменения ткани молочной железы протекают бессимптомно.

Докладчик представила клинический случай пациентки с ДДМЖ. Пациентка, 41 год, обратилась к гинекологу для ежегодного осмотра. Жалобы на умеренные боли в молочных железах. Первые роды в 34 года, кормила грудью три месяца, соматических заболеваний нет. Последний раз на приеме у гинеколога была два года назад. Неоднократно лечилась от бактериального вагиноза, вульвовагинита. При осмотре молочных желез – болезненность при пальпации, узловые образования, выделений из сосков нет. Согласно принятому алгоритму, после оценки факторов риска пациентку необходимо направить на обследование молочных желез – маммографию или УЗИ при необходимости. После оценки риска развития рака молочной железы, проведения физического и инструментального обследований маршрутизация пациентки определяется на основании степени риска заключений по классификации BIRADS, полученных при осуществлении методов визуализации. Женщины с выявленными кистозными и узловыми изменениями молочных желез направляются в онкологический диспансер для верификации диагноза. Инвазивные методы диагностики выполняются врачом-онкологом.

К непосредственным обязанностям врача акушера-гинеколога относятся оценка риска заболеваний молочной железы, раннее выявление доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы, оказание специализированной помощи при ДДМЖ (лечебные и профилактические подходы), диспансерное наблюдение.

Стратегия по сохранению здоровья молочной железы предполагает:

- своевременную и эффективную гормональную терапию;
- модификацию образа жизни в менопаузальном периоде;
- лечение эндокринных заболеваний в репродуктивном возрасте;
- соблюдение рекомендаций по здоровому образу жизни;
- контроль массы тела;
- лечение сопутствующих заболеваний;
- прием профилактических курсов витаминов и биологически активных добавок с доказанной эффективностью.

Основным молекулярным механизмом канцерогенеза является дисбаланс гидроксиметаболитов эстрогена 2ОНЕ1/16 альфа-ОНЕ1. Повышенный синтез 16 альфа-ОНЕ1 и дисбаланс женских половых гормонов могут приводить к активации пролиферативных процессов в различных органах, способствуя формированию ДДМЖ, эндометриоза, миомы матки, гиперплазии эндометрия.

В последние годы появилось большое количество данных об эффективности ряда веществ растительного происхождения в отношении профилактики ДДМЖ. Одним из самых распространенных средств растительного происхождения для профилактики и лечения ДДМЖ признан индол-3-карбинол – фитохимическое соединение из овощей семейства крестоцветных. Он обладает широким спектром противоопухолевой активности в сочетании с низкой токсичностью, поэтому может применяться для профилактики рака любой локализации. Индол-3-карбинол снижает уровень канцерогенных метаболитов эстрогенов, обладает высокой антиоксидантной активностью, антипролиферативным, противовоспалительным и противоопухолевым эффектами.

Сегодня для применения в клинической практике предлагается усиленная формула Now Супер индол-3-карбинол с лигнанами. Лигна-

ны – фитоэстрогены, оказывающие моделирующее действие на уровень эстрогенов в организме. Кроме того, лигнаны предотвращают обратное всасывание метаболитов канцерогенных эстрогенов из кишечника, стимулируют и поддерживают нормальный баланс микрофлоры кишечника. Лигнаны – флавоноиды, содержащиеся в семени льна и обладающие антиоксидантной, антипролиферативной и противовирусной активностью.

Как отметила А.В. Ледина, в многочисленных исследованиях доказана терапевтическая эффективность лигнанов. В частности, показан кардиопротекторный и противовоспалительный эффект лигнанов. Получены данные об эффективности лигнанов в коррекции метаболического синдрома, улучшении когнитивных функций и сокращении частоты приливов у женщин в менопаузе. Среди природных антиоксидантов лигнаны проявляют особенно высокую антиоксидантную активность, обладают потенциалом в качестве профилактических и/или терапевтических средств против формирования процессов канцерогенеза и онкологических заболеваний<sup>18,19</sup>.

Подводя итог, А.В. Ледина отметила, что комплексные препараты индол-3-карбинола с лигнанами могут быть рекомендованы для лечения ДДМЖ, в том числе сопровождающейся масталгией, а также для профилактики развития рака молочной железы. Питание во многом определяет состояние здоровья человека. В последние десятилетия изменения окружающей среды, сидячий образ жизни, влияние пищевых молекул и их метаболитов на организм человека способствовали росту распространения пролиферативных заболеваний. В связи с этим на современном этапе в рационе питания человека должны присутствовать биологически активные компоненты, способствующие сохранению здоровья и трудоспособности, а также профилактике пролиферативных заболеваний. ❀

<sup>18</sup> Mukhija M., Joshi B.C., Bairy P.S., et al. Lignans: a versatile source of anticancer drugs. Beni Suef. Univ. J. Basic Appl. Sci. 2022; 11 (1): 76.

<sup>19</sup> Scherbakov A.M., Stasevich O.V., Salnikova D.I., et al. Antiestrogenic and antiproliferative potency of secoisolariciresinol diglucoside derivatives on MCF-7 breast cancer cells. Nat. Prod. Res. 2021; 35 (24): 6099–6105.





# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

**Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе**



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



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

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

Реклама



## Vita brevis, ars longa («Жизнь коротка, искусство вечно»). Генитальные инфекции через призму шедевров художественных галерей мира

Оптимальным алгоритмам ведения пациенток с генитальными инфекциями был посвящен симпозиум «Vita brevis, ars longa („Жизнь коротка, искусство вечно“). Генитальные инфекции через призму шедевров художественных галерей мира». Эксклюзивность мероприятия состояла в том, что научная и практическая информация сочеталась с экскурсом в историю мировых шедевров живописи.

По словам вице-президента Российского общества акушеров-гинекологов, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Виктора Евсеевича РАДЗИНСКОГО, проблема воспалительных заболеваний гениталий многогранна и не утрачивает актуальности многие десятилетия. Как и 50 лет назад, в настоящее время патологические вагинальные выделения остаются основным поводом обращения пациенток к врачам женских консультаций. Однако этиология патологического процесса претерпела значительные изменения. Если в середине XX столетия основной причиной жалоб пациенток являлся урогенитальный трихомониаз, то в XXI в. определение этиологии влагалитических выделений требует от гинеколога знания значительно большего спектра инфекционных агентов. Узконаправленное лечение уже не дает необходимого эффекта, проблему нужно решать комплексно. «Сегодня мы занимаемся созданием новых схем лечения генитальных инфекций, меняющихся по этиологическому фактору, но не по доставляемым женщинам страданиям», – констатировал эксперт.



Профессор, д.м.н.  
А.М. Савичева

### Три грации, три типа микрофлоры, три пути решения проблемы вагинальных выделений

женщины» можно рассматривать через призму эффекта эстрогенов на *Lactobacillus* во влагалище, количественный и качественный состав которых претерпевает изменения в течение жизни женщины.

У девочек эпителий влагалища тонкий, рН влагалища высокий, а уровни эстрогена, *Lactobacillus* spp. и гликогена низкие. В норме в микрофлоре влагалища девочек преобладают анаэробы, кишечная палочка, стафилококки, стрептококки. У женщин репродуктивного возраста наблюдается высокий уровень вагинального эпителия, эстрогена, гликогена и *Lactobacillus* spp.

В периоде постменопаузы эпителий влагалища истончается, по мере уменьшения гликогена и эстрогена снижается уровень *Lactobacillus* spp.<sup>1</sup>

С шедевром Густава Климта предрекается картина Рафаэля Санти «Три грации», где изображены хариты – Невинность, Красота и Любовь. Их фигуры могут представлять собой «стадии развития» – от молодой девушки до женщины, достигшей зрелости.

В связи с этим интерес представляют результаты собственного исследования эксперта, в котором оценивались доминирующие микроорганизмы в вагинальном биотопе 200 здоровых женщин репродуктивного возраста (первая группа – до 45 лет), перименопаузального периода (вторая группа – от 46 до 52 лет) и в периоде менопаузы (третья группа – до 72 лет)<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Abou Chacra L., Fenollar F., Diop K. Bacterial vaginosis: what do we currently know? Front. Cell Infect. Microbiol. 2022; 11: 672429.

<sup>2</sup> Данные из личного архива руководителя лаборатории микробиологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, заведующей кафедрой клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора А.В. Савичевой. г. Санкт-Петербург, 2024.

## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

У пациенток первой и второй групп доминировали *Lactobacillus* spp. В группе перименопаузального перехода число *Lactobacillus* снижалось. В то же время у здоровых пациенток третьей группы, не применявших менопаузальную терапию, преобладали *Gardnerella vaginalis* и другие анаэробные виды. Возможными причинами обращения женщин в «периоде зрелости» к врачу по поводу вагинальных выделений могут быть бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинит (кандидозный, трихомонадный, бактериальный), цервицит (гонорейный, хламидийный, неспецифический). Как правило, терапия первой линии носит эмпирический характер. Эмпирическая терапия применяется до подтверждения окончательного медицинского диагноза или без полного понимания этиологии и направлена против предполагаемой наиболее вероятной причины инфекционного заболевания. Раннее начало борьбы с инфекцией важно для минимизации заболеваемости и риска осложнений. Комбинированный препарат Тержинан, содержащий в качестве активных компонентов тернидазол, неомицина сульфат, нистатин и преднизолон, давно используется в клинической практике, в том числе для эмпирической терапии. В зарубежном исследовании 2022 г. оценивали эффективность комбинации тернидазола, неомицина сульфата, нистатина и преднизолона при синдромальном ведении вагинита<sup>3</sup>. В него были включены 233 пациентки в возрасте 18–45 лет с диагнозом вагиноза и вагинита. Из них 200 женщин принимали комбинированный препарат после получения результатов лабораторного обследования, а 33 пациентки получали эмпирическую терапию исследуемой комбинацией.

Результаты показали высокую эффективность препарата Тержинан при различных видах вагинита. В группе эмпирической терапии купирование симптомов наблюдалось через 2,6 дня – это быстрее, чем у пациенток, которым пришлось ожидать результатов анализов для начала лечения. Удовлетворенность лечением выразили 97,3% участниц исследования.

Еще одним исследованием, показавшим оправданность эмпирической терапии вагинитов у женщин, является всероссийское многоцентровое исследование ТЕРРА с участием 430 женщин. Применение препарата Тержинан десятидневным курсом привело к регрессу клинической симптоматики и лейкоцитарной реакции у 97% женщин, 100% элиминации патогенной микрофлоры по данным Фемофлор-16 и нормализации характера влагалищных выделений, а также к увеличению количества лактобактерий<sup>4</sup>.

Лабораторная диагностика вульвовагинальных инфекций (ВВИ) в настоящее время представлена микроскопическим, культуральным (бактериологическим) и молекулярными методами – ПЦР (Фемофлор, Микозоскрин, панель на ИППП)<sup>5</sup>. Бактериологическое исследование проводится в первую очередь для определения гонококковой флоры и дрожжеподобных грибов, если необходима оценка чувствительности к антимикотическим препаратам. Исследование на инфекции уrogenитального тракта нужно начинать с оценки микробиоценоза влагалища, цервикального канала и уретры. При исследовании вагинального мазка микроскопическим методом необходимо обращать внимание на отношение лейкоцитов к клеткам эпителия, наличие лактобацилл, ключевых клеток, дрожжеподобных грибов, трихомонад. Нормой

считается соотношение лейкоцитов к эпителию 1:1.

О наличии вагинита свидетельствует соотношение лейкоцитов к эпителию 5:1 и более, чаще встречается соотношение 10:1, а также появление базальных и парабазальных клеток, вызванных десквамацией эпителия на фоне воспаления. При этом общее число лактобацилл снижено, преобладают другие микроорганизмы, ключевые клетки отсутствуют.

Для цервикального канала и уретры наличие лейкоцитов в норме составляет менее 10 в поле зрения.

**Клинический случай 1.** Пациентка Ц., 46 лет, получает лечение по поводу БВ. По данным ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор-16), лактобацилл мало, преобладают *G. vaginalis* и другие анаэробы. При микроскопическом исследовании: соотношение лейкоцитов к эпителию менее 1:1, ключевых клеток не выявлено, не исключено наличие псевдоключевых клеток. Культуральный анализ не выявил бактериальной микрофлоры. При отсутствии ключевых клеток выставляется диагноз неблюпленочного БВ или умеренного анаэробного дисбиоза влагалища.

В данном случае возможно назначение препарата Тержинан стандартным курсом с последующим использованием лактобацилл.

**Клинический случай 2.** Пациентка С., 34 года, беременность – 37 недель. Клинически здорова. Врач настаивает на лечении по поводу уреаплазм. По данным Фемофлор-16, преобладают лактобактерии, выявлена *Ureaplasma* в количестве 10<sup>4</sup> КОЕ/мл. В данном случае для принятия решения о терапии необходимо было провести микроскопическое исследование, которое показало соотношение лейкоцитов к эпителию менее 1:1 на фоне превалирования лакто-

<sup>3</sup> Mian D.B., Loué V.A.S., Angoi A.V., et al. Efficacy of ternidazole-neomycin sulfate-nystatin and prednisolone association in syndromic management of vaginitis in low and middle incomes countries. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2022; 11 (3): 670–675.

<sup>4</sup> Радзинский В.Е., Ануфриева В.Г., Белинина А.А. и др. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин в рутинной клинической практике. Акушерство и гинекология. 2020; 2.

<sup>5</sup> Eleutério J.Jr., Campaner A.B., de Carvalho N.S. Diagnosis and treatment of infectious vaginitis: proposal for a new algorithm. Front. Med. (Lausanne). 2023; 10: 1040072.



бацилл. Заключение: в лечении нет необходимости.

Согласно обновленным международным рекомендациям (2023), схема терапии аэробного вагинита (АВ) должна базироваться на результатах микроскопического исследования<sup>6</sup>. Диагностическими критериями АВ считаются соотношение лейкоцитов к эпителию 10:1 и более, преобладание различных аэробных микроорганизмов.

В терапии АВ предпочтение отдается комбинированным препаратам. Обычно рекомендована комбинация местных антибактериальных препаратов или антисептиков, глюкокортикоидов и эстрогенов. При нарушениях микробиоты, воспалении и атрофии назначают местные препараты (антибактериальные, антисептические, гормональные), используют их комбинации при тяжелых формах. Для последних рекомендована поддерживающая терапия в течение 2–6 месяцев<sup>6</sup>.

В другом российском исследовании с участием 307 пациенток в возрасте от 17 до 54 лет анализировали эффективность препарата Тержинан в комплексной терапии ВВИ. Клинический и микробиологический контроль после десятидневного курса лечения осуществлялся в течение шести месяцев<sup>7</sup>.

Тержинан продемонстрировал быстрый клинический эффект при вагинитах разной этиологии. Показано, что при неспецифическом вульвовагините препарат обеспечивает наиболее быстрый клиничес-

кий эффект (купирование жалоб ко вторым-третьим суткам). При БВ клинический эффект от лечения достигается быстрее, чем микробиологическое выздоровление. При вульвовагинальном кандидозе (ВВК) микробиологический эффект наступает раньше, чем клинический. Через две недели у 99% женщин с неспецифическим вульвовагинитом, БВ, ВВК или смешанной инфекцией отмечалось излечение<sup>8</sup>. Через шесть месяцев практически отсутствовали рецидивы заболевания.

Восстановление лактобацилл считается важным фактором защиты от рецидивов. В исследовании у пациенток с вагинитом через 30 дней после терапии Тержинаном количество лактобацилл увеличилось более чем в десять раз, у 60% отмечался рост *L. crispatus*<sup>9</sup>.

Важно, что Тержинан – единственный комбинированный препарат, разрешенный к применению у беременных и лишенный лекарственных взаимодействий<sup>10</sup>.

Проведя аналогию со знаменитой картиной Сальвадора Дали «Постоянство памяти» («Утекающее время»), профессор А.М. Савичева пояснила, что еще одним значимым фактором успешности терапии является ее длительность. Продолжительность лечения препаратом Тержинан должна составлять не менее десяти дней. Для профилактики перед гинекологическими вмешательствами допустимо применять короткий курс – шесть дней.

Великий художник Франсиско Гойя на своих полотнах часто изображал

уличных торговцев. Примером тому служит его картина «Молочница из Бордо». Однако для врачей-гинекологов в слове «молочница» заключен иной смысл, связанный с воспалением слизистой оболочки влагалища, вызванным грибами рода *Candida*.

Установлено, что микробные сообщества с преобладанием *L. iners* склонны находиться вместе с *Candida* в большей степени, чем сообщества с преобладанием *L. crispatus*. Эксперименты *in vitro* показывают, что *L. crispatus* может препятствовать колонизации *Candida* эффективнее, чем *L. iners*, за счет большего производства молочной кислоты<sup>11</sup>.

Рецидивирующий ВВК отличается от острого ВВК наличием более трех рецидивов в течение года. Один из методов диагностики – определение вагинального pH. При высоком уровне pH (более 4,5) следует подумать о другой инфекции, например БВ<sup>12</sup>.

Увеличение роли *C. non-albicans* при ВВК требует от современных антимикотиков эффективности в отношении более широкого спектра *Candida*<sup>13</sup>.

*Клинический случай 3.* Пациентка Ц., 37 лет, лечится от ВВК у гастроэнтеролога и акушера-гинеколога. Планирует беременность. В НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта пациентке провели тщательное лабораторное исследование. Результаты исследования: дрожжевые клетки, псевдомоний отсутствуют, много лактобацилл, особенно *L. iners*, грибы *C. non-albicans*, в большинстве своем *C. glabrata* (по данным

<sup>6</sup> Vieira-Baptista P., Stockdale C.K., Sobel J. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023.

<sup>7</sup> Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Лечение вульвовагинальных инфекций с позиций доказательной медицины. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14 (1): 69–74.

<sup>8</sup> Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р. и др. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность. Гинекология. 2013; 15 (4): 4–9.

<sup>9</sup> Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Степанянц И.В. Состояние врожденного иммунитета и микробиоты влагалища при бактериальном вагинозе у беременных в I триместре. Акушерство и гинекология. 2019; 9: 126–134.

<sup>10</sup> Общая характеристика лекарственного препарата Тержинан от 13.09.2022; <http://eec.eaeunion.org/>

<sup>11</sup> Tortelli B.A., Lewis W.G., Allsworth J.E., et al. Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 222 (5): 471.e1–471.e9.

<sup>12</sup> Neal C.M., Martens M.G. Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. SAGE Open Med. 2022; 10: 20503121221115201.

<sup>13</sup> Mohammadi F., Hemmat N., Bajalan Z., Javadi A. Analysis of biofilm-related genes and antifungal susceptibility pattern of vaginal *Candida albicans* and non-*Candida albicans* species. Biomed Res. Int. 2021; 2021: 5598907.



## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

Микозоскрин). На основании данных обследования пациентке назначили однократный прием Ломексина 1000 мг вагинально.

Выбор препарата Ломексин обусловлен рядом факторов:

- все более распространенной становится устойчивость *C. albicans* к азолам;
- грибы рода *Candida* образуют ассоциации с бактериями, что повышает их резистентность к традиционной антимикробной терапии;
- в последние годы отмечаются снижение чувствительности *Candida* spp. к флуконазолу, клотримазолу и повышение эффективности терапии фентиконазолом<sup>13</sup>.

В большинстве современных международных рекомендаций для лечения ВВК предусмотрен фентиконазол. Для лечения неосложненного ВВК фентиконазол назначают в дозе 600 мг/сут<sup>5, 6, 14</sup>.

Фентиконазол – действующее вещество препарата Ломексин, обла-

дает высокой активностью против максимального спектра грибов рода *Candida* и ассоциированных с ними бактерий<sup>13</sup>.

**Клинический случай 4.** Пациентка Т., 32 года. В течение трех лет лечится от рецидивирующего ВВК. Принимала ежедневно флуконазол на протяжении шести месяцев. Обратилась за консультацией в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта с клинически выраженным ВВК. Результаты исследования микробиоценоза влагалища показали соотношение лейкоцитов к эпителию 15:1, наличие кандид, лактобацилл, стрептококков и стафилококков. Диагноз: смешанный вульвовагинит.

Пациентке назначили препарат Ломексин 600 мг № 2 с трехдневным интервалом или Ломексин 1000 мг однократно, для купирования зуда – крем Ломексин на вульву.

В многоцентровом исследовании ЛИРА оценивали эффективность и безопасность препарата

Ломексин 600 мг при неосложненном ВВК<sup>15</sup>. Показано, что Ломексин способствует эффективному лечению ВВК и защите от рецидивов. По данным теста Микозоскрин, через 14 дней после интравагинального применения препарата Ломексин дрожжеподобные грибы рода *Candida* не выявлялись у 94% пациенток, через три месяца после лечения они отсутствовали у 93% пациенток.

Подводя итог, профессор А.М. Савичева констатировала, что эмпирическая терапия инфекций оправдана, особенно при использовании комбинированных препаратов<sup>6</sup>. Диагностика основана на комбинированном применении микроскопии и молекулярных методов<sup>5</sup>.

Препарат Тержинам десятидневным курсом следует использовать для лечения БВ, АВ, ВВК, а также в качестве эмпирической терапии<sup>4, 7</sup>.

Ломексин считается препаратом выбора при ВВК, вызванном *C. albicans* и *C. non-albicans*<sup>5, 6, 13, 14</sup>.

### Несказочные истории о рецидивах дисбиозов влагалища. Разбор клинических случаев

Директор Института репродуктивной медицины, заведующая отделением эндокринной гинекологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», профессор, д.м.н. Елена Николаевна АНДРЕЕВА сфокусировала свое выступление на микробиоте влагалища, проведя аналогию с картинами знаменитого русского художника Виктора Михайловича Васнецова.

Состав микробиоты влагалища разнообразен, динамичен и претерпевает изменения, соответствующие гормональным колебаниям и заболеваниям в течение всей жизни женщины: от полового со-

зревания до менопаузы и во время беременности.

В периоде полового созревания с повышением уровня эстрогена происходят пролиферация и созревание эпителиальных клеток влагалища с накоплением в них гликогена. Путем анаэробного гликолиза гликоген превращается в молочную кислоту, создающую во влагалище кислую среду (рН 3,5–4,5), способствующую развитию лактобацилл.

Борьбу лактобацилл за доминирование по накалу можно сравнить с картиной В.М. Васнецова «Бой Добрыни Никитича со Змеем Горынычем». Однако доминирова-



Профессор, д.м.н.  
Е.Н. Андреева

ние лактобацилл уменьшается по мере снижения эстрогена после менопаузы<sup>16, 17</sup>.

Факторами риска нарушений микробиоты влагалища выступают, в частности, стресс, бере-

<sup>14</sup> NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Summary of antimicrobial prescribing guidance – managing common infections. 2019.

<sup>15</sup> Байрамова Г.Р., Савичева А.М., Тапильская Н.И. и др. Эффективность и безопасность применения препарата фентиконазол в терапии неосложненного вульвовагинального кандидоза. Акушерство и гинекология. 2023; 5: 124–131.

<sup>16</sup> Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. J. Physiol. 2017; 595 (2): 451–463.

<sup>17</sup> Aldunate M., Srbinovski D., Hearps A.C., et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. Front. Physiol. 2015; 6: 164.

менность, эндокринные нарушения<sup>18</sup>.

Стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. В ответ на стресс запускается секреция кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом, что стимулирует выработку адренотропного гормона гипофизом, в результате чего высвобождаются кортизол и норадреналин. Кортизол ингибирует связанное с эстрогеном созревание эпителия влагалища и накопление гликогена, что снижает доминирование лактобацилл. В то же время норадреналин действует синергически с иммунными медиаторами, усиливая высвобождение цитокинов. Индуцированное стрессом повышение уровня кортизола и дезоксиортикостерона и связанное с этим уменьшение количества лактобацилл способны ухудшить вульвовагинальные симптомы инфекции<sup>19</sup>.

**Клинический случай 1.** Пациентка Н., 28 лет, обратилась с появившимися два месяца назад жалобами на дискомфорт во влагалище, периодические обильные желтоватые выделения из половых путей. Менструации с 13 лет, безболезненные и умеренные, каждые 28–30 дней. Последние два года отмечаются задержки до 20 дней. На текущий момент половую жизнь отрицает. Ранее принимала комбинированные оральные контрацептивы, но два года назад после расставания с партнером прекратила их прием. Работает биржевым трейдером «на удаленке». Рабочая активность в ночные часы (по времени Северной Америки), днем спит, страдает избыточной массой тела. Копит на квартиру,

финансово обеспечена. Несколько лет назад обращалась к врачу-гинекологу по поводу творожистых выделений, прошла курс местной терапии натамицином с положительным эффектом. Пробовала самостоятельно повторить курс лечения при текущих жалобах, но эффекта не получила. По поводу нарушения менструального цикла к гинекологу не обращалась.

При обследовании: *status genitalis* – воспалительный процесс во влагалище: слизистая гиперемирована, обильные выделения молочного цвета. ПЦР на ИППП – отрицательно. В мазке на флору: до 30 лейкоцитов (V), скудное количество палочек, кокки – умеренное количество; гонококки, трихомонады и ключевые клетки не обнаружены.

Пациентке выставлен диагноз «вагинит, дисфункция яичников неуточненная, избыточная масса тела». Назначена десятидневная терапия препаратом Тержинан по одной таблетке во влагалище перед сном. Рекомендована оценка гормонального профиля для уточнения генеза дисфункции яичников (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и тиреотропный гормоны, пролактин, тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны). Даны рекомендации по нормализации режима дня, поскольку инверсия циркадиантных ритмов, хронический стресс, депривация сна – факторы риска нарушений микробиоценоза влагалища и функции яичников.

Установлено, что такой вид хронического стресса, как бессонница, является фактором риска развития нарушений микробиоценоза

влагалища и рака шейки матки, особенно у работающих и испытывающих стресс женщин<sup>20</sup>.

Следует также учитывать, что цитокины и другие медиаторы врожденного иммунитета, секретируемые шейкой матки, участвуют в иммунопатогенезе ВИЧ посредством активации клеток-хозяев или прямого воздействия на цикл репликации вируса<sup>21</sup>. Показано, что воспаление и иммунитет женской половой сферы гормонозависимы и связаны с фазами менструального цикла<sup>22</sup>.

**Клинический случай 2.** Пациентка Т., 61 год, обратилась с жалобами на зеленоватые выделения в течение четырех месяцев, зуд, дискомфорт при мочеиспускании, сухость при половом акте. Менопауза наступила в 56 лет. Менопаузальную гормональную терапию не получает. Страдает избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) – 29,1 кг/м<sup>2</sup>). Периодически определяет по глюкометру уровень глюкозы натощак – 6,1–7,2 ммоль/л. К эндокринологу не обращалась. Самостоятельно использовала спринцевание с настоем ромашки, с временным эффектом.

Месяц назад обратилась к гинекологу. При обследовании в мазке на флору: 10–15 лейкоцитов (V), палочки отсутствуют, умеренное количество кокков; гонококки, трихомонады и ключевые клетки, а также микоплазмы и уреоплазма не обнаружены. Проведен семидневный курс местной терапии метронидазолом и миконазолом с незначительным улучшением. Обратилась за консультацией в связи с рецидивом. При осмотре: слизистая влагалища атрофичная, выделения серозные, скудные.

<sup>18</sup> Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Status Praesens, 2014; 249–280.

<sup>19</sup> Padgett D.A., Glaser R. How stress influences the immune response. Trends Immunol. 2003; 24 (8): 444–448.

<sup>20</sup> Ral R., Nahar M., Jat D., et al. A systematic assessment of stress insomnia as the high-risk factor for cervical cancer and interplay of cervicovaginal microbiome. Front. Cell Infect. Microbiol. 2022; 12: 1042663.

<sup>21</sup> Alfano M., Poli G. The cytokine network in HIV infection. Curr. Mol. Med. 2002; 2 (8): 677–689.

<sup>22</sup> Lekovich J.P., Amrane S., Pangasa M., et al. Comparison of human papillomavirus infection and cervical cytology in women using copper-containing and levonorgestrel-containing intrauterine devices. Obstet. Gynecol. 2015; 125 (5): 1101–1105.

## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

Пациентке установлен диагноз «атрофический вагинит, нарушение гликемии натощак, избыточная масса тела» и назначена терапия препаратом Тержинан по одной таблетке во влагалище на ночь в течение десяти дней. Больной также показана консультация эндокринолога для уточнения состояния углеводного обмена (глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин). После купирования эпизода вагинита планируется местное применение препарата с эстриолом.

У женщин в постменопаузе доминирование лактобацилл менее выражено по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, а ключевые клетки встречаются относительно редко. Поэтому высокий балл по шкале Ньюджента не должен использоваться для диагностики БВ у пациенток этой группы<sup>23</sup>.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) оказывает благоприятное влияние на состав и структуру вагинальной микробиоты. В одном из исследований у пациенток группы МГТ микробное разнообразие микробиоты влагалища было выражено меньше, а численность лактобацилл была значительно больше, чем у пациенток контрольной группы, у которых преобладали анаэробные бактерии<sup>24</sup>. Наименьший риск развития тяжелой вульвовагинальной атрофии, генитоуринарного синдрома и низкого либидо был связан с преобладанием в микробиоте у женщин в постменопаузе *L. crispatus*, *L. gasseri/L. jensenii*, *L. iners* по сравнению с пациентками, у которых преобладали *G. vaginalis* и другие анаэробы<sup>25</sup>.

Установлена прямая корреляция между весом женщины и риском

развития вагинита. Высокий ИМТ ассоциируется с увеличением риска первичного эпизода вагинита и его рецидивирования<sup>26</sup>.

**Клинический случай 3.** Пациентка О., 41 год. Обратилась с жалобами на слизистые выделения из половых путей с неприятным запахом в течение шести месяцев, усиливающиеся после полового акта, нерегулярные менструации с задержками до трех месяцев, периодически в виде мажущих выделений, невозможность снизить вес.

Менструации с 13 лет, регулярные. С 37 лет, после самопроизвольного прерывания беременности, начались задержки менструального цикла. К гинекологу активно не обращалась. В 38 лет прошла обследование по поводу планирования беременности: антимюллеров гормон (АМГ) – 0,7 нг/мл. Муж от обследования отказался. Впоследствии к врачам не обращалась. Пациентка стала постепенно прибавлять в весе. Работает бухгалтером, режим питания нерегулярный, физическая нагрузка отсутствует. Самостоятельно использовала флуконазол по поводу молочницы по совету подружки с временным эффектом.

При обследовании: ИМТ – 38,9 кг/м<sup>2</sup> (2-я степень ожирения). *Status genitalis*: наружные половые органы развиты правильно, слизистая влагалища гиперемирована, выделения желтоватые, густые, обильные. Шейка матки цилиндрической формы, слизистая гиперемирована, эрозирована. Матка не увеличена, глубокая пальпация затруднена. Придатки пальпаторно не определяются. Тиреотропный гормон – 11,2 мЕД/л (повышен), свободный Т4 – 6,5 пмоль/л (норма).

Предварительный диагноз: дисфункция яичников, снижение овариального резерва, хронический вагинит, цервицит, ожирение 2-й степени, гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, декомпенсация.

Специалист, словно «Витязь на распутье» В.М. Васнецова, должен выбрать оптимальный лечебный подход в соответствии с целями лечения: лечение гинекологической патологии, диагностика скрытых нарушений углеводного обмена, компенсация выявленной эндокринной патологии, оценка психоэмоционального статуса для исключения расстройств пищевого поведения.

Пациентке назначили дополнительные обследования: мазки на флору и онкоцитологию, ПЦР на хламидии, микоплазму генитальную, трихомонад, гонорею, глюкозотолерантный тест с 75 г безводной глюкозы, ультразвуковое исследование малого таза, определение АМГ, консультацию психотерапевта.

В качестве местной терапии неспецифического кольпита пациентке назначили препарат Тержинан по одной таблетке во влагалище на ночь в течение десяти дней. Ей также рекомендовали консультацию эндокринолога (заместительная гормональная терапия левотироксином, терапия выявленных нарушений углеводного обмена) и психотерапевта.

По словам профессора Е.Н. Андреевой, ожирение в сочетании с нарушением углеводного обмена – фактор риска рецидивирующих неспецифических вагинитов. Ожирение обуславливает более высокую концентрацию эстро-

<sup>23</sup> Mitchell C.M., Srinivasan S., Ma N., et al. Bacterial communities associated with Abnormal Nugent Score in postmenopausal versus premenopausal women. *J. Infect. Dis.* 2021; 223 (12): 2048–2052.

<sup>24</sup> Geng L., Huang W., Jiang S., et al. Effect of menopausal hormone therapy on the vaginal microbiota and genitourinary syndrome of menopause in Chinese menopausal women. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 590877.

<sup>25</sup> Shardell M., Gravitt P.E., Burke A.E., et al. Association of vaginal microbiota with signs and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause across reproductive stages. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2021; 76 (9): 1542–1550.

<sup>26</sup> Parsapour R., Majlessi F., Rahimiforushani A., Sadeghi R. Determination of factors affecting relapse of vaginitis among reproductive-aged women: an experimental study. *Electron. Physician.* 2017; 9 (1): 3499–3507.

генов из-за их синтеза в жировой ткани. Однако эти эстрогены не влияют на экспрессию прогестероновых и эстрогеновых рецепторов ни во влагалище, ни в периуретральной ткани<sup>27</sup>. У женщин с ожирением «особенный» бактериальный вагиноз.

Чем выше балл по индексу НОМА (Homeostatis model assessment), тем выше риск дисбиоза во влагалище, первичного и рецидивирующего ВВК<sup>28</sup>.

В исследовании у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) обнаружено низкое содержание *Lactobacillus* spp. по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста. Микробиота пациенток с ПНЯ была схожа по составу с микробиотой пациенток в постменопаузе. Снижение численности *Lactobacillus* связано с более низким показателем наступления беременности у пациенток с ПНЯ<sup>29</sup>.

Важно не забывать об идиопатической, или стрессогенной, гиперпролактинемии, ведь гиперпролактинемия в результате хронического стресса может нарушить целостность вагинально-эпителиального барьера<sup>30</sup>. Фактором риска развития тяжелых, рецидивирующих форм дисбиоза влагалища является дефицит витамина D<sup>31</sup>. Негативное влияние на микробиом влагалища могут оказывать глюкокортикоиды: при их длительном применении, например, при системных заболе-

ваниях, частота ВВК выше<sup>32</sup>. Изменения во влагалищной флоре из-за снижения эстрогенов могут привести к колонизации грамотрицательными палочками, которые в свою очередь провоцируют развитие местных симптомов раздражения<sup>33</sup>. Изменения в относительном количестве лактобацилл связаны с уровнем эстрогена и гликогена на протяжении жизни женщины. В репродуктивном периоде уровень эстрогена и гликогена меняется во время менструального цикла, что частично объясняет различия микробиоты у женщин с течением времени<sup>34</sup>.

Установлено, что более 90% случаев вагинитов составляют БВ, ВВК, трихомоноз и АВ. При этом преобладают смешанные инфекции<sup>35</sup>.

В настоящее время гинекологи выбирают препараты, снижающие вероятность рецидивирования с учетом коморбидной патологии у пациенток. Четырехкомпонентный препарат Тержинан обеспечивает эффективное и бережное лечение вагинита. Это обусловлено широким спектром действия препарата и отсутствием системного эффекта. Не случайно Тержинан разрешен к применению во время беременности. Его применение оправданно также при наличии у пациенток сопутствующей патологии, поскольку у Тержинана не выявлено лекарственных или любых других взаимодействий<sup>10</sup>.

Интравагинальное введение при АВ противовоспалительного компонента в виде стероида в течение 7–21 дня дает положительный эффект<sup>6</sup>. Входящий в состав комбинированного препарата Тержинан преднизолон натрия метасульфобензоат характеризуется отсутствием системного эффекта (что обеспечивает высокий профиль безопасности), служит субстратом для синтеза эндогенного эстрогена, нормализует секрецию иммуноглобулина А, улучшает местный гуморальный иммунитет, микроциркуляцию в слизистой оболочке влагалища, уменьшает экссудацию, способствует синтезу гликогена, формированию собственной влагалищной микробиоты, улучшает проникновение в ткани антибактериальных компонентов<sup>36</sup>.

Входящий в состав препарата Тержинан нистатин улучшает ультраморфологию слизистой влагалища, играет важную роль в защите от *C. albicans* за счет усиления регуляции клеточного ответа, связанного с интерфероном гамма сигнального пути, интерлейкина 17 и, возможно, посредством усиления иммунитета. Эти эффекты усиливают иммунный ответ слизистой оболочки влагалища против *C. albicans* и защищают ультраструктуру вагинального эпителия при ВВК<sup>37</sup>.

В сравнительном исследовании А.В. Савичевой и соавт. (2004) по-

<sup>27</sup> Skala C.E., Petry I.B., Albrich S.B., et al. The effect of hormonal status on the expression of estrogen and progesterone receptor in vaginal wall and periurethral tissue in urogynecological patients. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 153 (1): 99–103.

<sup>28</sup> Akimoto-Gunther L., Bonfim-Mendonça Pde S., Takahachi G., et al. Highlights regarding host predisposing factors to recurrent vulvovaginal candidiasis: chronic stress and reduced antioxidant capacity. PLoS One. 2016; 11 (7): e0158870.

<sup>29</sup> Wang J., Xu J., Han Q., et al. Changes in the vaginal microbiota associated with primary ovarian failure. BMC Microbiol. 2020; 20 (1): 230.

<sup>30</sup> Li X., Liu X., Yu S. Psychological stress-derived prolactin modulates occludin expression in vaginal epithelial cells to compromise barrier function. Cell Physiol. Biochem. 2015; 37 (1): 153–161.

<sup>31</sup> Donders G.G.G., Bellen G., Grinceviciene S., et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. Res. Microbiol. 2017; 168 (9–10): 845–858.

<sup>32</sup> Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. Crit. Rev. Microbiol. 2016; 42 (6): 905–927.

<sup>33</sup> Robinson D., Toozs-Hobson P., Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. Menopause Int. 2013; 19 (4): 155–162.

<sup>34</sup> Stumpf R.M., Wilson B.A., Rivera A., et al. The primate vaginal microbiome: comparative context and implications for human health and disease. Am. J. Phys. Anthropol. 2013; 152 Suppl 57: 119–134.

<sup>35</sup> Sobel J.D. Vulvovaginitis in healthy women. Compr. Ther. 1999; 25 (6–7): 335–346.

<sup>36</sup> Мамчур В.И., Дронов С.Н. Тержинан глазами фармаколога: инновационный подход к терапии вагинитов различного генеза. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015; 9 (95): 50–57

<sup>37</sup> Zhang X., Li T., Chen X., et al. Nystatin enhances the immune response against *Candida albicans* and protects the ultrastructure of the vaginal epithelium in a rat model of vulvovaginal candidiasis. BMC Microbiol. 2018; 18 (1): 166.



## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

казано, что поликомпонентный препарат Тержинан эффективнее монокомпонентных препаратов в терапии ВВК<sup>38</sup>.

Сегодня нельзя рассматривать проблему нормализации влагалищного статуса без оценки ка-

чества жизни женщины, соматического анамнеза и сексуального здоровья пары<sup>39</sup>.

Алгоритм диагностического поиска при рецидивирующем вагините предусматривает выявление возбудителя с учетом возможной

коморбидной патологии и психологического статуса. «Только тогда мы, подобно герою картины Васнецова „Ковер-самолет“, сможем устремиться к поставленной цели», – подчеркнула Е.Н. Андреева в заключение.

### Молочница как женская болезнь, и можно ли с ней распрощаться?

Как отметил профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н. Алексей Алексеевич ХРЯНИН, не случайно изображению молочницы посвящено столько произведений мировой живописи. Производство молока играло существенную роль в экономике разных стран, и к этому продукту относились с почти религиозным поклонением.

Несомненными шедеврами считаются картины Яна Вермеера и А.Г. Венецианова «Молочница». Молочница как женская болезнь является исключительно русским термином. Еще в 1893 г. В.В. Строганов называл заболевание молочной лихорадкой по Додерляйну, грибок молочницы, дрожжевым грибом. Сегодня термин «молочница» как женская болезнь не утрачивает актуальности: по этому ключевому слову в интернете до 1 млн показов ежемесячно.

ВВК, в частности его рецидивирующая форма, является изнурительным, длительным заболеванием, которое серьезно влияет

на качество жизни женщины любого возраста и социального положения<sup>40</sup>.

Согласно обобщенным результатам исследований, в мире рецидивирующий ВВК ежегодно поражает 130 млн женщин. По прогнозам, к 2030 г. численность женщин с рецидивирующим ВВК увеличится до 158 млн<sup>41</sup>.

Известно множество предрасполагающих факторов ВВК, в том числе бытовых и ятрогенных. Среди предрасполагающих факторов эксперт выделил эндокринные (сахарный диабет, инсулинорезистентность), физиологические (беременность, менструации), иммунодефицитные (патологии, связанные с иммунодефицитом)<sup>42</sup>. В порочном круге иммунных нарушений при ВВК значимую роль играют грибы рода *Candida*, которые выделяют литические секреторные ферменты, способствующие нарушениям клеточного иммунитета.

Грибы рода *Candida* с целью выживания могут находиться в составе биопленок, влияя на дифференцировку Т-клеток и соответственно на иммунитет<sup>43</sup>.



Профессор, д.м.н.  
А.А. Хрянин

В структуре возбудителей ВВК пальму первенства удерживает *C. albicans* (68%), второе место занимает *C. glabrata* (16%), третье – *C. parapsilosis* (9%). В последнее время в эпидемиологии кандидемии возрастает роль *C. glabrata*<sup>44</sup>. С ней ассоциируются трудности диагностики (вид не образует псевдогифы и гифы *in vivo*), смазанная клиническая картина, способность удерживаться на слизистой оболочке за счет белков-адгезинов и персистировать в макрофагах. В связи с этим современные антимикотики должны быть активны в отношении более широкого спектра *Candida*. Фентиконазол (Ломексин) в исследованиях продемонстрировал ши-

<sup>38</sup> Савичева А.М., Захаревич Н.Н., Михнина Е.А. Применение препарата Тержинан при вагинальном кандидозе. Практикующий врач. 2004.

<sup>39</sup> Lester J., Bernhard L., Ryan-Wenger N. A self-report instrument that describes urogenital atrophy symptoms in breast cancer survivors. West J. Nurs. Res. 2012; 34 (1): 72–96.

<sup>40</sup> Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Т.Г. Сухих, В.Н. Серова, И.Б. Манухина, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

<sup>41</sup> Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. Lancet Infect. Dis. 2018; 18 (11): e339–e347.

<sup>42</sup> Guzel A.B., Ilkit M., Akar T., et al. Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of chromID Candida agar versus CHROMagar Candida for recovery and presumptive identification of vaginal yeast species. Med. Mycol. 2011; 49 (1): 16–25.

<sup>43</sup> Chatzimoschou A., Simitsopoulou M., Antachopoulos C., et al. Differential effects of antifungal agents on expression of genes related to formation of *Candida albicans* biofilms. Mycoses. 2016; 59 (1): 43–47.

<sup>44</sup> Савичева А.М., Тапильская Н.И. Тихая охота. Особенности патогенеза и трудности терапии кандидозного вульвовагинита. Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2021; 6: 25–31.

рокий спектр противогрибковой активности. Он ингибирует *C. albicans* и *C. non-albicans*<sup>45</sup>, включая *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и *C. krusei*. Кроме того, он активен против ассоциированных с ними бактерий, включая *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *E. coli*, *Trichomonas vaginalis* и дерматофиты<sup>46</sup>.

Доказано, что Ломексин активен против *Candida* в составе смешанных биопленок<sup>46</sup>, что обусловлено:

- уникальным комплексным механизмом действия на грибы рода *Candida* и ассоциированные с ними бактерии;
- защитой иммуноглобулина А, фактора местного иммунитета от разрушения *Candida*;
- длительностью сохранения в месте экспозиции;
- высокой концентрацией фентиконазола в вагинальных капсулах<sup>47, 48</sup>.

Двойной механизм действия фентиконазола (Ломексина) способствует разрушению *Candida* и профилактике рецидива. Ломексин проникает в клетку и разрушает лизосомы гриба, а также препятствует его адгезии к слизистой оболочке<sup>47</sup>.

Инвазия *Candida* в слизистую оболочку происходит за счет формирования гифов и секретирования аспарат-протеазы, что приводит к деструкции факторов местного иммунитета слизистой оболочки влагалища<sup>49</sup>. Ломексин – единственный имидазол, способный

ингибировать аспарат-протеазу гриба, защищая факторы местного иммунитета и препятствуя рецидиву<sup>47</sup>.

Бесспорно, быстрое уменьшение зуда при ВВК важно для улучшения самочувствия пациентки. У женщин с ВВК на фоне применения Ломексина зуд уменьшается в два раза быстрее, чем при использовании флуконазола<sup>50</sup>.

В открытом проспективном наблюдательном исследовании оценивали эффективность и безопасность Ломексина в форме вагинальных капсул и крема у 45 женщин с рецидивирующим ВВК в периоде перименопаузы<sup>51</sup>. Пациентки получали терапию по схеме: Ломексин вагинальные капсулы 1000 мг № 2 (с трехдневным интервалом) и Ломексин вагинальный крем 2%. Во избежание инфицирования было рекомендовано одновременное лечение полового партнера кремом Ломексин.

Уже спустя день после применения препарата Ломексин в двух формах (крем 2% и вагинальные капсулы 1000 мг) симптомы заболевания отсутствовали у 96% женщин. Практически у всех пациенток к 7–10-му дню разрешились все проявления рецидивирующего ВВК. Через десять дней после окончания лечения грибы рода *Candida* не обнаруживались у 96% пациенток при микроскопическом и культуральном исследовании содержимого влагалища. Через один и три

месяца после лечения эффективность препарата составила 88,9%.

Эксперт акцентировал внимание коллег на составе крема Ломексин 2%. В состав крема Ломексин входят миндальное масло и жирные кислоты, которые способствуют увлажнению кожи и слизистой оболочки влагалища.

При вульвите крем наносят тонким слоем на вульву, при вагините содержимое аппликатора вводят глубоко во влагалище. Половому партнеру во избежание инфицирования рекомендовано наносить крем на головку члена и крайнюю плоть. Курс лечения – семь дней<sup>52</sup>.

Терапия рецидивирующего ВВК должна быть комплексной, включающей этиотропное лечение, устранение predisposing факторов, лечение сопутствующих заболеваний.

Женщина с рецидивирующим ВВК, подобно «Любительнице абсента» великого художника Пабло Пикассо, тоже испытывает состояние пустоты и неприкаянности.

К сожалению, схемы терапии, позволяющие навсегда излечиться всем больным рецидивирующим ВВК, пока не определены, можно лишь снизить частоту рецидивов. «Одним из наиболее эффективных и безопасных средств при рецидивирующем ВВК, безусловно, является препарат Ломексин», – подчеркнул профессор А.А. Хрянин в заключение. 🍷

<sup>45</sup> Antonopoulou S., Aoun M., Alexopoulos E.C., et al. Fenticonazole activity measured by the methods of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and CLSI against 260 *Candida* vulvovaginitis isolates from two European regions and annotations on the prevalent genotypes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53 (5): 2181–2184.

<sup>46</sup> Sanguinetti M., Canton E., Torelli R., et al. In vitro activity of fenticonazole against *Candida* and bacterial vaginitis isolates determined by mono or dual-species testing assays. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019; 63 (7): e02693–18.

<sup>47</sup> Angiolella L., de Bernardis F., Bromuro C., et al. The effect of antimycotics on secretory acid proteinase of *Candida albicans*. *J. Chemother.* 1990; 2 (1): 55–61.

<sup>48</sup> Veronese M., Bertoncini A., Preti P.M. Evaluation of the skin retention time of imidazole derivatives. *Mykosen.* 1987; 30 (8): 386–390.

<sup>49</sup> Смирнова Т.В. Лечение кандидозных биопленок: есть ли надежда на успех? *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2017; 4 (40): 82–87.

<sup>50</sup> Murina F., Graziottin A., Felice R., et al. Short-course treatment of vulvovaginal candidiasis: comparative study of fluconazole and intra-vaginal fenticonazole. *Minerva Ginecol.* 2012; 64 (2): 89–94.

<sup>51</sup> Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз у женщин в перименопаузе. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2023; 1: 38–45.

<sup>52</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения).



# ТЕРЖИНАН

эмпирическая терапия вагинитов!<sup>1</sup>

- ▶ Максимальный спектр действия на основных возбудителей вагинитов<sup>2</sup>
- ▶ Минимальное количество рецидивов после терапии<sup>3</sup>
- ▶ Возможно применение во время беременности и в период лактации<sup>2</sup>
- ▶ Показан для профилактики урогенитальных инфекций перед гинекологическими операциями<sup>2</sup>



#### Краткая общая характеристика лекарственного препарата Тержинан

**Качественный и количественный состав Действующие вещества:** неомицин + нистатин + преднизолон + теризидолон. Каждая вагинальная капсула содержит 65 000 ЕД неомицина (в виде неомицина сульфата), 100 000 ЕД нистатина, 3,0 мг преднизолона (в виде преднизолона натрия метасульфобензоата), 200 мг теризидолола. **Показания к применению** Лечение вагинитов, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, в т.ч. бактериальным вагинитом, трихомонадой влагалища, вагинитом, вызванным грибами рода *Candida*, смешанным вагинитом. Профилактика урогенитальных инфекций/вагинитов, в том числе: перед гинекологическими операциями; перед родами и абортom; до и после установки интравагинальных средств; до и после диатермокоагуляции шейки матки; перед гистерографией. **Противопоказания** Гиперчувствительность к теризидолу, неомицину, нистатину, преднизолону или к любому из вспомогательных веществ. **Особые указания и меры предосторожности при применении** В случае лечения вагинитов, трихомонады рекомендуется одновременно лечение половых партнеров. Не следует прекращать лечение во время менструации. **Фертильность, беременность и лактация** **Беременность** Возможно применение препарата с 3 триместра беременности. Применение препарата в первом триместре беременности возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода. **Лактация** Применение препарата в период лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для младенца. **Нежелательные реакции** **Реакции нежелательных реакций** Чувство жжения, зуд и раздражение во влагалище (особенно в начале лечения). В отдельных случаях возможны аллергические реакции. **Держатель регистрационного удостоверения** Франция. Лабораплат Биусар-Фармацель, 70 avenue de Joinville de Tulle, Immeuble «Le Valmy», 93800 Paris, Tel.: 09 33 1 45 19 10 00, fax: 09 33 1 47 31 44 08, e-mail: LBR-PV-Info@lbrsordati.com. **Номер регистрационного удостоверения** ЛП №0012031 (FR-RU). **Дата первой регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)** Дата первой регистрации: 13.09.2002.

Перед назначением ознакомиться с полным текстом общей характеристики лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Радзинский В.Е. и соавт. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин в routine клинической практике. *Акушерство и гинекология*, №2, 2002; 2. Общая характеристика лекарственного препарата Тержинан от 13.09.2002. <http://rusfic.ru/medinfo/>; 3. Проктолова В.Н., Мокжанинская Е.А. Лечение вульвовагинитов и вагинитов: клинико-лабораторная эффективность. *Гинекология*, 2013; 4: 4-9

# ЛОМЕКСИН

АНТИМИКОТИК  
ПРОЛОНГИРОВАННОГО  
ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>

активный против всех видов кандиды  
и ассоциированных бактерий<sup>2</sup>

- ▶ Отсутствие резистентности<sup>3,4</sup>
- ▶ Длительная антирецидивная защита<sup>5</sup>

Ломексин способен справиться с молочницей\*  
с помощью 1 вагинальной капсулы<sup>2</sup>



РУ ЛС-002508 от 29.12.2011  
Ишем для вагинального и наружного применения  
РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные)

[www.lomexin.ru](http://www.lomexin.ru)

#### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин

**Состав на 1 капсулу:** фентиконазол нитрат 600 мг или 1000 мг. **Состав на 100 г крема:** фентиконазол нитрат 2,00 г. **Показания к применению:** Ломексин капсулы: вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомонадоз, Ломексин крем: грибовые заболевания кожи, вызванные дерматофитами (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*), дрожжеподобными грибами (*Candida spp.*), а также *Phytonectria obovatula* и *P. ovale*; дерматофития лица, дерматофития туловища, таборная дерматофития, дерматофития кистей, дерматофития стоп; кандидоз кожи (интертригионный кандидоз, кандидоз кожных складок, межпальцевый кандидоз стоп и кистей, кандидоз кожи половых органов (баланит, вульвит); стригущий лишай (вызванный *Trichophyton rubrum* и *P. obovatula*); вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомонадоз. **Противопоказания:** Ломексин капсулы и крем: повышенная чувствительность к фентиконазолу и другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **Препарат нельзя применять во время менструации (при интравагинальном применении), Ломексин капсулы: антирецидивная реакция на оральные, соев. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** противозачаточные. **Условия отпуска:** Ломексин капсулы: капсулы вагинальные 600 мг – отпускают без рецепта. Капсулы вагинальные 1000 мг – отпускают по рецепту. Ломексин крем: отпускают без рецепта. **Производители:** Ломексин капсулы: Катапент Италия С.П.А., Виа Нептунасе им 20 100, 04011 Априлия (Латина), Италия. Ломексин крем: Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.П.А., Виа Маттео Чивитале 1, 20148 Милан, Италия. **Зарегистрировано:** МЗ РФ, РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем).**

**Больше подробных сведений о препарате, показаниях, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные), РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения).**

Перед назначением ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.



Список литературы:  
1. Pelli P. et al. *Journal of Dermatology* 1999; 11(3):2-42; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения); 3. Малова И. С., Куркина Ю. А. Вестник дерматологии и венерологии, 2015, 2:68-75; 4. Воронина О. А. и соавт. Успехи современного естествознания - 2015 - №9 - с. 21-5; 5. *Antifungal 5 in 1* *Antibiotic Agents Chemoter* 2009 May;53(5):719-4; \* Молочница - вульвовагинальный кандидоз

РЕКЛАМА

Организация, принимающая претензии «ООО Русфик»:  
123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. ИАЖ  
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.ru



# Правильный диагноз – лучшая терапия

*Персонафицированному подходу к лечению нарушений менструального цикла в репродуктивном периоде и периоде менопаузального перехода, профилактике ранних потерь и гормональной поддержке беременности при акушерских потерях в анамнезе был посвящен симпозиум, организованный в рамках IX Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: весенние контраверсии – 2024».*

## Нарушение менструального цикла: от правильного диагноза к рациональному выбору терапии

**М**енструальный цикл представляет собой один из процессов, регулируемых эндокринной системой. По словам руководителя отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, д.м.н. Ирэны Адольфовны ИЛОВАЙСКОЙ, нарушения менструального цикла нередко сигнализируют об эндокринном неблагополучии в организме. К клиническим проявлениям эндокринных нарушений менструального цикла относятся нарушения ритма и качества менструаций вследствие овуляторной дисфункции.

Выделяют следующие эндокринные причины нарушений менструального цикла:

- гипогонадотропный (центральный) гипогонадизм (гипоталамо-гипофизарная недостаточность, тип I);
- нормогонадотропный гипогонадизм (гипоталамо-гипофизарно-овариальная дисфункция, тип II) вследствие других эндокринных расстройств (нарушение функции щитовидной железы, гиперандрогенемия, ожирение, редкие состояния);
- гипергонадотропный гипогонадизм (овариальная недостаточность, тип III);
- гиперпролактинемический гипогонадизм.

В результате определения уровня прогестерона в прогнозируемой лютеиновой фазе можно получить

информацию, подтверждающую овуляторную дисфункцию, особенно если известен первый день следующей менструации. Нормальный менструальный цикл составляет 24–38 дней, длительность менструации – не более семи дней.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2021), алгоритм диагностики эндокринных факторов нарушений при менструальном цикле менее 24 и более 38 дней и/или подтверждении овуляторной дисфункции включает определение уровня пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона. На следующем этапе определяют тип овуляторной дисфункции (гиперпролактинемическая, гипогонадотропная, нормогонадотропная, гипергонадотропная).

В рутинной практике обычно имеют место нормогонадотропная овуляторная дисфункция и связанная с ней прогестероновая недостаточность.

Значение прогестерона и его метаболитов в реализации репродуктивной функции организма переоценить сложно. Они участвуют в поддержке лютеиновой фазы, особенно в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), предотвращении ранних потерь беременности, снижении сократительной способности матки, иммуносупрессии, необходимой для имплантации эмбриона. Прогестерон – естественный модулятор

нейрональных ГАМК-рецепторов с антидепрессивным, антистрессовым, анксиолитическим действием.

Из препаратов, способных устранить прогестероновую недостаточность и восстановить регулярный менструальный цикл, эксперт выделила микронизированный прогестерон Утрожестан®. Препарат в дозе 200–400 мг/сут демонстрирует эффективность с 17-го по 26-й день менструального цикла. Регулярный менструальный цикл, восстановившийся у 98% пациенток по окончании лечения, сохраняется через шесть менструальных циклов.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) занимает значимое место среди эндокринных заболеваний, способствующих развитию нормогонадотропной овуляторной дисфункции. Обязательным условием диагностики СПЯ является исключение других заболеваний как причины ановуляции и гиперандрогении.

Лечение нарушений менструального цикла на фоне СПЯ предусматривает не только устранение прогестероновой недостаточности, но и нутритивную поддержку. Нутритивная поддержка при СПЯ и ожирении предполагает изменение рациона питания с повышенным приемом продуктов с альфа-липовой кислотой, а также витамина D<sub>3</sub>, витаминов группы B, фолатов, полифенолов, инозитола и др.

В ряде исследований доказаны метаболические эффекты мио-инозитола. Установлены основные пути внутриклеточной регуляции синтеза половых стероидов с участием изомеров инозитола<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Bizzarri M., Monti N., Piombarolo A., et al. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as modulators of ovary steroidogenesis: a narrative review. *Nutrients*. 2023; 15 (8): 1875.





## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

Хрома пиколинат регулирует аппетит. Согласно систематическому обзору и метаанализу 26 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на фоне приема хрома пиколината улучшаются показатели углеводного обмена<sup>2</sup>.

В метаанализе РКИ продемонстрированы благоприятные эффекты витамина D<sub>3</sub> у пациенток с СПЯ. Прием витамина D<sub>3</sub> при СПЯ способствует снижению уровня С-реактивного белка и соответственно уровня холестерина, а также увеличению толщины эндометрия в отсутствие влияния на уровень тестостерона<sup>3</sup>.

Витажиналь® Инозит содержит пять негормональных элементов (мио-инозитол, фолиевая кислота, хром, витамин D<sub>3</sub>, эпигаллокатехин-3-галлат), которые осуществляют комплексную поддержку при эндокринных нарушениях на фоне метаболических нарушений.

Мио-инозитол (инозит, витамин B<sub>8</sub>) улучшает чувствительность клеток к инсулину и проведение сигналов гормонов репродуктивной системы, способствует стабильности эндометрия.

Фолиевая кислота (витамин B<sub>9</sub>) предотвращает развитие гипергомоци-

теинемии и дисфункции эндотелия, противодействует развитию окислительного стресса.

Хром (хрома пиколинат) положительно влияет на углеводный обмен, повышает чувствительность тканей к инсулину, способствует потере висцерального жира.

Витамин D<sub>3</sub> улучшает стероидогенез и фолликулогенез в яичниках, положительно влияет на метаболизм в эндометрии.

Эпигаллокатехин-3-галлат (экстракт зеленого чая) оказывает сильный противовоспалительный и антиоксидантный эффект, снижает провоспалительные факторы, влияющие на нестабильность эндометрия.

«Безусловно, пациенткам с нормогонадотропной овуляторной дисфункцией, синдромом поликистозных яичников и ожирением можно применять Витажиналь® Инозит», – уточнила И.А. Иловайская.

Рекомендуются следующие схемы применения:

- при нарушении менструального цикла, в том числе СПЯ: 2–4 пакетика-саше в сутки в течение 3–6 месяцев;
- прегравидарной подготовке: 2–4 пакетика-саше в сутки в течение двух-трех месяцев до зачатия;

- бесплодии или перед/во время реализации программ ВРТ: четыре пакетика-саше в сутки в течение 3–6 месяцев до наступления беременности и после наступления беременности в течение первого триместра.

По словам эксперта, накопленный опыт и результаты исследований подтверждают, что клинический эффект инозитола и других компонентов комплекса Витажиналь® Инозит при прегравидарной подготовке наиболее выражен при приеме четырех пакетиков-саше, однако суточная доза комплекса может определяться степенью выраженности клинических проявлений.

Завершая выступление, И.А. Иловайская констатировала, что при нарушениях менструального цикла необходимо гормональное обследование для определения уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (тип овуляторной дисфункции). При нормогонадотропной овуляторной дисфункции первой линией лечения нарушений менструального цикла являются гестагены (микронизированный прогестерон). При гипо- или гипергонадотропной овуляторной дисфункции используют заместительную терапию.

### Трудные ступени менопаузального перехода. Как помочь женщине?

Доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии и перинатологии медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, к.м.н. Ирина Геннадьевна ШЕСТАКОВА начала выступление с определения стадии перименопаузы.

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, начинается в 40–45 лет и за-

вершается с наступлением менопаузы. В этом периоде наблюдаются различные уровни ФСГ, E2, снижение ингибина В и антимюллерова гормона. Этапы репродуктивного старения женщины определяются с помощью системы STRAW+10<sup>4</sup>.

В норме концентрация прогестерона значительно повышается в лютеиновой фазе менструального цикла. При менопаузальном переходе основные

события происходят вне лютеиновой фазы менструального цикла и проявляются в виде повторных пиков эстрадиола в середине и конце лютеиновой фазы и периоде менструации следующего цикла (до 900 пмоль/л), низким уровнем прогестерона во второй фазе цикла, высоким уровнем ФСГ в начале цикла и низким с высоким эстрадиолом во время следующей менструации<sup>5</sup>. В целом избыток эстрадиола и дефицит прогестерона повышают риск гиперплазии эндометрия. В связи с этим в клинических рекомендациях Мин-

<sup>2</sup> Asbaghi O., Fatemeh N., Mahnaz R.K., et al. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* 2020; 161: 105098.

<sup>3</sup> Zhang B., Yao X., Zhong X., et al. Vitamin D supplementation in the treatment of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon.* 2023; 9 (3): e14291.

<sup>4</sup> Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012; 19 (4): 387–395.

<sup>5</sup> Hale G.E., Hughes C.L., Burger H.G., et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause.* 2009; 16 (1): 50–59.

здрави России (2021) предусмотрено назначение монотерапии прогестеронами женщинам в фазе менопаузального перехода или перименопаузе для профилактики гиперпластических процессов эндометрия и регуляции менструального цикла.

По словам эксперта, гормональную терапию следует начинать с диагностической пробы. Пробу прогестероном в дозе 400 мг/сут проводят в течение десяти дней с последующим ожиданием менструальноподобной реакции в течение 14 дней.

Органами-мишенями прогестерона традиционно считаются матка и влагалище, молочная железа, нервная система. Однако необходимо отметить, что прогестерон – не только один из стероидных гормонов, но и предшественник их подавляющего большинства (эстрогены, андрогены, минералокортикоиды и др.)<sup>6</sup>.

Изменения уровней прогестерона в крови не отражают изменений в тканях головного мозга. В настоящее время метаболизм прогестерона и нейроактивных стероидов в головном мозге хорошо изучен. Прогестерон вносит вклад в развитие и старение головного мозга.

Среди метаболитов прогестерона особое внимание привлекает аллопрегнанолон, который участвует в делении и дифференцировке клеток – предшественников нейронов, глиальных клеток, формировании синапсов, миелинизации и ремиелинизации нервного волокна, развитии когнитивных и эмоциональных функций.

Применение микронизированного прогестерона (Утрожестан®) с анксиолитическим действием ассоциируется со снижением тревоги и расстройств настроения. Естественный метаболит 5-альфа-прегнанолон влияет на ГАМК-структуры головного мозга, оказывает нейропротективное, анксиолитическое и седативное действие.

Чем выше уровни прогестерона и аллопрегнанолона, тем ниже уровень кортизола. В лютеиновой фазе при более высоких уровнях прогестерона и его метаболита аллопрегнанолона наблюдаются более низкие концент-

рации кортизола по сравнению с фолликулярной фазой.

Одним из негативных симптомов в периоде пери- и постменопаузы считается нарушение сна. По оценкам, нарушением сна страдают 39–47% женщин в перименопаузе и 35–60% женщин в постменопаузе. Типичными жалобами пациенток с нарушением сна являются частые пробуждения (фрагментация сна), бессонница, трудности засыпания. Нередко нарушения сна сочетаются с вазомоторными симптомами.

Прогестерон при пероральном приеме предотвращает нарушение сна, усиливает его глубину, не влияя на нормальный сон. Важно, что прогестерон действует как физиологический регулятор, а не как снотворный препарат.

Начиная с периода менопаузального перехода у женщин наблюдаются увеличение массы тела и перераспределение жировой ткани с преимущественным накоплением висцерального жира, что приводит к возникновению инсулинорезистентности и развитию метаболического синдрома. Снижение массы тела всего на 5–10% считается достаточным для коррекции нарушений углеводного обмена.

Симптомами инсулинорезистентности выступают избыточный вес и увеличение окружности талии, а также усталость, лабильность, хроническая инфекция, аллергия, очень низкий уровень витамина D<sub>3</sub>, постоянное чувство голода и желание потреблять высококалорийную пищу.

Сон также играет ключевую роль в метаболизме и гомеостазе глюкозы. Недостаток сна приводит к повышению уровня глюкозы в крови и инсулинорезистентности. Короткий ночной сон ассоциируется с повышением в крови уровня жирных кислот.

Важную роль на фоне инсулинорезистентности играет диета с обязательным ограничением углеводов, максимальным чувством сытости при употреблении белков, жиров и клетчатки, оптимальным потреблением витаминов и минералов. В целом нормализация параметров метаболизма, поддержание достигнутого веса в течение 2–5 лет и мышечной массы

должны способствовать улучшению качества жизни.

У женщины с ожирением нарушаются пищевые привычки, имеет место дефицит нутриентов. На фоне диеты с ограничением углеводов в пище может возникать дефицит витаминов B, селена, йода, магния, железа, цинка, марганца, хрома. Между тем магний, витамин D<sub>3</sub>, хром снижают инсулинорезистентность.

«Витажиналь® Инозит – комплекс, который обычно рекомендуют пациенткам с синдромом поликистозных яичников и бесплодием. Он содержит микронутриенты с синергичным действием, которые также могут способствовать коррекции инсулинорезистентности у женщин и в периоде менопаузального перехода», – констатирует И.Г. Шестакова.

По словам эксперта, мио-инозитол вполне заслуженно называют женской биологически активной добавкой прежде всего за его способность снижать инсулинорезистентность, стимулировать уменьшение лептина, а следовательно, снижать аппетит и повышать уровень адипонектина – гормона, стимулирующего расщепление жиров. Поэтому у женщин в периоде менопаузы мио-инозитол может быть эффективным средством коррекции инсулинорезистентности и метаболического синдрома.

По данным исследований, у женщин в пери- и постменопаузе с метаболическим синдромом на фоне приема 2 г мио-инозитола в течение шести месяцев наблюдаются улучшение диастолического артериального давления, индекса НОМА, увеличение уровней липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. Применение мио-инозитола в течение 12 недель приводит к снижению уровней глюкозы и инсулина натощак, нормализации индекса НОМА, общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов.

Изучению функций хрома в организме были посвящены восемь метаанализов и систематических обзоров 58 исследований. Показано, что хром потенцирует эффекты инсулина, активизируя его рецепторы, оказывает

<sup>6</sup> Speroff L. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility, 9th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.



## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

антиоксидантный эффект. Потребление хрома снижает уровень глюкозы, количество съедаемой пищи, чувство голода и тягу к жирной пище.

На фоне приема пиколината хрома в течение 3–6 месяцев отмечается снижение уровней глюкозы в плазме и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом.

Пиколинат хрома и витамин D<sub>3</sub> работают в синергизме. Хром в сочетании

с витамином D<sub>3</sub> существенно влияет на инсулинорезистентность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Хром и витамин D<sub>3</sub> улучшают эндотелиальную функцию за счет снижения уровня гомоцистеина и окислительного стресса.

Одним из самых сильных природных антиоксидантов считается галлат эпигаллокатехина (EGCG). Его применение при метаболическом синдроме способствует улучшению чувстви-

тельности к инсулину и толерантности к глюкозе, стимулированию окисления жиров, уменьшению количества висцерального жира, снижению аппетита, модификации эмульгирования жира в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и ингибирования липогенеза. «Все эти компоненты входят в состав комплекса Витажиналь®. Инозит, поэтому его мы сегодня и берем на вооружение», – пояснила И.Г. Шестакова.

### Персонализированный подход к профилактике ранней потери беременности. Что нового?

**В** настоящее время проблема преждевременных родов остается одной из основных в акушерстве. По данным, представленным доцентом кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Лелой Сергеевной ДЖОХАДЗЕ, частота ранних потерь составляет порядка 10–15% всех родов, в 80% случаев они происходят в первом триместре беременности<sup>7</sup>.

Возраст женщины очень важен в протекании беременности без осложнений и своевременном успешном родоразрешении. Идеальный возраст зачатия у женщины составляет 25–29 лет. Именно на этот возраст приходится минимальный риск выкидыша (до 10%), внематочной беременности, мертворождения<sup>7</sup>.

Согласно систематическому обзору и метаанализу N.A. du Fosse и соавт. (2020)<sup>8</sup>, у мужчин возраст 25–29 лет также считается идеальным для зачатия. Состояние здоровья мужчины влияет на частоту выкидышей, внематочных беременностей, мертворождения.

К факторам, связанным с ранней потерей беременности, относятся возраст матери старше 35 лет и возраст отца старше 40 лет, число потерь беременностей в анамнезе, ожирение

или недостаточная масса тела (индекс массы тела < 18,5 или > 30 кг/м<sup>2</sup>), избыточное потребление кофеина, употребление алкоголя, наркотиков, курение, неблагоприятные условия труда и жизни, хронические заболевания (СПЯ, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), целиакия, острые и хронические инфекционные заболевания, прием лекарственных препаратов, заболевания матки (аномалии развития, миома, операции на шейке матки, внутриматочные синехии), лихорадка (> 38 °С), дефицит фолиевой кислоты.

Не случайно в клинических рекомендациях «Нормальная беременность», одобренных Минздравом России (2023), появился раздел, посвященный прегравидарной подготовке.

Одним из важных направлений прегравидарной подготовки, находящихся в зоне ответственности врача акушера-гинеколога, является своевременная иммунизация женщин, планирующих беременность. Вакцинация против краснухи, ветряной оспы, кори, гриппа в сезон, АДС-М и гепатита В проводится как минимум за месяц до зачатия (по инструкции к живым вакцинам – за три месяца), поэтому в течение этого времени необходимо обеспечить женщине надежную контрацепцию.

Потребность в дополнительных консультациях узких специалистов

определяется индивидуально (эпилепсия, сердечно-сосудистые заболевания, астма, фенилкетонурия, аутоиммунные заболевания, психические патологии, анафилаксия в анамнезе). При наличии наследственных заболеваний может быть рекомендована консультация генетика. При наличии тромбозов у пациентки или родственников первой линии проводится обследование на врожденные тромбофилии.

Целесообразно уточнять у пациентки информацию о контакте с тератогенами, а также приеме лекарственных средств.

Прегравидарная подготовка женщин с риском повторной потери беременности и привычным невынашиванием имеет свои отличия. Следует признать, что в 50% случаев причины повторных потерь беременностей неизвестны. Причинами могут быть генетические, иммунологические факторы, маточный (анатомический) фактор, а также эндокринные, инфекционные факторы.

Пациенткам безотягощенного анамнеза или с одной потерей в анамнезе проводится стандартная прегравидарная подготовка. Согласно российским и европейским рекомендациям, пациенткам с привычным невынашиванием беременности выполняется расширенное обследование с диагностическим поиском антифосфолипидного синдрома, аномалии матки, антинуклеарного фактора, целиакии и т.д.

<sup>7</sup> Magnus M.C., Wilcox A.J., Morken N.H., et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019; 364: l869.

<sup>8</sup> Du Fossé N.A., van der Hoorn M.-L.P., van Lith J.M.M., et al. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2020; 26 (5): 650–669.

Корректировка нутритивного статуса женщины актуальна на этапе планирования беременности, во время беременности и в послеродовом периоде. Всем женщинам необходимо восполнить дефицит фолатов и калия йодида. Нередко возникает потребность в витамине D<sub>3</sub>, железе, омега-3 полиненасыщенных жирных кислотах (ПНЖК) (докозагексаеновая кислота, ДГК), кальция.

Здоровым женщинам достаточно принимать 400 мкг фолиевой кислоты в сутки, женщинам с ожирением – 800 мкг/сут, пациенткам с сахарным диабетом 1–2-го типов, заболеваниями ЖКТ – 1 мг/сут. Женщинам, имеющим в анамнезе рождение ребенка с пороком нервной трубки либо принимающим противозастывающие препараты, показан прием фолиевой кислоты в дозе 4 мг/сут.

Две-три еженедельные порции рыбы с высоким содержанием ДГК и низким содержанием ртути оптимальны для получения ДГК, которая участвует в улучшении механизмов плацентации. Однако большинство беременных не имеют возможности несколько раз в неделю потреблять рыбу с достаточным содержанием ДГК, поэтому им предлагается принимать добавки или обогащенные продукты для достижения потребления ДГК 200–300 мг/сут.

Применение ДГК на ранних сроках беременности способствует улучшению механизмов плацентации, развитию спиральных артерий, снижению риска развития преэклампсии и плацентарной недостаточности. Рекомендуемая доза ДГК входит в состав сбалансиро-

ванного комплекса жизненно важных элементов Витажиналь® Мама.

Кровяные выделения из половых путей до 20 недель беременности могут быть обусловлены имплантацией, патологией влагалища, матки или шейки матки, трофобластической болезнью, ранней потерей беременности или внематочной беременностью. Необходимо провести тщательную диагностику, чтобы выбрать оптимальную стратегию лечения.

Лечение угрожающего выкидыша предполагает использование немедикаментозных и медикаментозных методов. Немедикаментозное лечение предусматривает соблюдение лечебно-охранительного режима с ограничением физической нагрузки, правильным режимом сна и бодрствования и ограничением половой жизни. Медикаментозная терапия представлена препаратами дротаверина, транексамовой кислоты и гестагенов.

Эффективность дротаверина при угрожающем выкидыше не доказана, поэтому его назначают по требованию при наличии жалоб с целью уменьшения спазмов гладкой мускулатуры. Транексамовая кислота в основном применяется в акушерстве на более поздних сроках беременности или при послеродовом кровотечении. Ее можно использовать при наличии обильных кровяных выделений на фоне угрожающего выкидыша. Гестагены являются основными препаратами для сохранения беременности. Микронизированный прогестерон либо дидрогестерон назначают при привычном выкидыше, угрожающем выкидыше и беременности с помощью ВРТ.

Внутритивной доказательной базой обладает микронизированный прогестерон. В РКИ PROMISE и PRISM применение микронизированного прогестерона ассоциировалось со значительным повышением частоты живорождений у женщин с одним и более выкидышами в анамнезе и вагинальными кровотечениями в первом триместре<sup>9,10</sup>.

Микронизированный прогестерон обладает эффектами эндогенного прогестерона. Безопасность микронизированного прогестерона подтверждена результатами восьми РКИ (n = 12 672).

Между тем оценка глобальной базы данных Всемирной организации здравоохранения выявила значительное количество сообщений о врожденных дефектах при использовании дидрогестерона. У женщин, применявших дидрогестерон в циклах ВРТ, в пять раз и более увеличивалась частота пороков сердца и ЖКТ. Необходимы дальнейшие исследования.

«Сегодня беременность – это территория микронизированного прогестерона. Вероятно, мы должны отказаться от дидрогестерона», – констатировала Л.С. Джохадзе. Не случайно в рекомендациях Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE, 2020), Европейского общества специалистов по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, 2023) и других обществ микронизированный прогестерон показан при угрожающем выкидыше у пациенток с потерями беременности в анамнезе.

### Беременность при отягощенном акушерском анамнезе. Гормональная поддержка и коррекция рациона

По мнению заведующей кафедрой клинической фармакологии с курсом пропедевтики внутренних болезней – директора Института

профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессора Евгении Валерьевны ШИХ,

женщины с осложненным анамнезом представляют группу риска по развитию преэклампсии.

Гипертензивные расстройства, включая гестационную гипертензию и преэклампсию, ежегодно поражают порядка 18 млн беременных в мире. По оценкам, 10–15% всех случаев материнской смертности

<sup>9</sup> Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (22): 2141–2148.

<sup>10</sup> Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V., et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. N. Engl. J. Med. 2019; 380 (19): 1815–1824.





## IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии – 2024»

в мире связаны с преэклампсией или эклампсией, что составляет по меньшей мере 70 000 смертей в год. По данным Минздрава России, гипертензивные осложнения беременности занимают четвертое место в списке причин материнской смертности на протяжении последнего десятилетия.

В исследовании PROMISE сравнивали эффективность вагинального прогестерона и плацебо в первом триместре для профилактики выкидыша у 836 женщин с привычным невынашиванием беременности, причина которого не установлена. Вторичной конечной точкой считалось снижение риска преэклампсии. Исследование показало снижение риска преэклампсии на 25% в группе прогестерона (Утрожестан®) (относительный риск (ОР) 0,76; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,29–1,96)<sup>9</sup>.

В исследовании PRISM сравнивали эффективность вагинального прогестерона и плацебо для профилактики выкидыша более чем у 4000 женщин с угрожающим выкидышем в первом триместре. Результаты достижения вторичного исхода продемонстрировали снижение риска преэклампсии на 37% в группе прогестерона (ОР 0,63; 95% ДИ 0,39–1,01)<sup>10</sup>.

В систематический обзор и метаанализ были включены данные 11 РКИ с участием 11 640 женщин на сроке беременности от шести до 36 недель. Исследователи анализировали количество гипертензивных осложнений и количество преэклампсий на одну рандомизированную женщину<sup>11</sup>. Авторы обзора выделили две группы. В одну из них вошли женщины, начавшие принимать вагинальный микронизированный прогестерон в первом триместре беременности, когда добавление экзогенного прогестерона могло повлиять на плацентацию. В другую группу были включены женщины, начавшие прием вагинального

микронизированного прогестерона во втором и третьем триместрах, когда добавление экзогенного прогестерона вряд ли могло повлиять на плацентацию.

Систематический обзор и метаанализ показали преимущество применения вагинального микронизированного прогестерона в первом триместре беременности. Согласно полученным данным, вагинальный микронизированный прогестерон при начале терапии в первом триместре беременности на 29% снижает риск гипертензивных расстройств и на 39% – риск преэклампсии по сравнению с плацебо. При этом вагинальный прогестерон при начале терапии во втором и третьем триместрах беременности не привел к каким-либо отличиям в частоте гипертензивных расстройств и преэклампсии по сравнению с плацебо. Установлено, что наибольший эффект достигается при использовании микронизированного прогестерона (Утрожестан®) в дозе 400 мг два раза в сутки. Результаты анализа ограничиваются вагинальными лекарственными формами прогестерона, поэтому их нельзя распространять на другие препараты прогестерона. Полученные доказательства не выявили отличий в частоте гипертензивных расстройств и преэклампсии у женщин, получивших вагинальный прогестерон во втором и третьем триместрах беременности, что указывает на критическую важность раннего начала применения прогестерона для обеспечения защитного эффекта.

Авторы определили предполагаемые механизмы благоприятного воздействия прогестерона на риск развития гипертензивных расстройств и преэклампсии:

1) переход от иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го типа, на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го типа, что обуславливает противовоспалительный эффект;

2) регулирование адаптации сердечно-сосудистой системы матери во время беременности;

3) сосудорасширяющее действие прогестерона, которое реализуется за счет оксида азота (NO) и определенных простагландинов (P<sub>g</sub>12);

4) нормализация функции желтого тела при назначении на ранних этапах с последующей нормализацией уровня прогестерона и возможностью частичной коррекции неполноценной имплантации<sup>11</sup>.

Таким образом, был сделан вывод, что использование вагинального микронизированного прогестерона (Утрожестан®) у женщин с угрозой выкидыша на сроке до 20 недель может снизить риск развития преэклампсии в более поздние сроки гестации.

Следует отметить, что у женщин с преэклампсией снижен уровень ДГК. Изучение диеты в первом триместре в когорте из 1718 женщин подтвердило снижение риска преэклампсии у беременных с более высоким потреблением ДГК. Снижение уровня ДГК в материнских эритроцитах является одним из ключевых факторов, влияющих на стабильность мембран, и лежит в основе патофизиологии преэклампсии.

В 2018 г. был опубликован Кокрейновский обзор, согласно которому прием омега-3 ПНЖК (ДГК) на ранних сроках беременности способствует снижению: на 42% риска ранних преждевременных родов (до 34-й недели), на 11% – риска преждевременных родов (до 37-й недели), на 10% – риска рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г)<sup>12</sup>. Кроме того, своевременный прием ДГК снижает риск перинатальной смертности.

В ряде недавно опубликованных исследований подтверждена защитная роль омега-3 ПНЖК (ДГК) при приеме на ранних сроках беремен-

<sup>11</sup> Melo P, Devall A., Shennan A.H., et al. Vaginal micronised progesterone for the prevention of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2024; 131: 727–739.

<sup>12</sup> Middleton P, Gomersall J.C., Gould J.C., et al. Aut Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 11 (11): CD003402.

ности в отношении риска развития преэклампсии. Применение ДГК на ранних сроках беременности способствует улучшению механизма плацентации, развитию сосудов в ворсинах хориона и трофобласта, развитию спиральных артерий и предотвращению эндотелиальной дисфункции в сосудах плаценты, снижению риска развития плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Омега-3 ПНЖК изменяют ацетилирование гистонов и тем самым подавляют действие транскрипционного фактора NF-κB на регулируемые им гены иммунного ответа и апоптоза. Ранняя активация данного фактора может приводить к потере беременности на различных сроках<sup>13</sup>.

Согласно международным и российским рекомендациям по приему ДГК беременными и кормящими матерями, ДГК рекомендуется принимать по 200–300 мг/сут дополнительно к ежедневному рациону уже с этапа подготовки беременности.

Существуют определенные технологические особенности получения омега-3 ПНЖК. Необходимыми считаются высококачественное первичное сырье, уникальная технология очистки, высокая стабильность. Именно такими технологическими особенностями отличается производство омега-3 ПНЖК компании Besins. Более того, использование запатентованной технологии Qualitysilver делает возможным получение высококонцентрированных омега-3 ПНЖК, что позволяет уменьшить размер капсул комплекса и облегчить процесс их приема.

Профилактике преэклампсии также способствует прием витамина D<sub>3</sub>. Эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют беременным принимать витамин D<sub>3</sub> в дозе 200 МЕ в день. Это может способствовать снижению риска преэклампсии, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела.

Известно, что среднее потребление йода жителями России составляет всего 40–80 мкг/сут, что в три раза меньше установленной нормы. Восполнение недостатка йода с ранних сроков беременности ведет к коррекции таких патологий, как врожденные аномалии развития плода и эндемический кретинизм.

Состав комплекса Витажиналь® Мама наиболее полно соответствует клиническим рекомендациям Минздрава России «Нормальная беременность» и клиническому протоколу МАРС «Прегравидарная подготовка».

Состав комплекса разработан специально для обеспечения организма женщины в период подготовки к зачатию, беременности и лактации только самыми необходимыми компонентами в физиологически необходимых дозах. Витажиналь® Мама содержит пять компонентов, демонстрирующих разумный синергизм.

Сочетание витамина D<sub>3</sub> и омега-3 ПНЖК влияет на снижение уровня провоспалительных цитокинов и препятствует развитию окислительного стресса. Совместная дотация йода и омега-3 ПНЖК способствует профилактике макросомии плода и впоследствии ожирения у ребенка. Совместное применение фолиевой кислоты и омега-3 ПНЖК направлено на профилактику плацентарной недостаточности. Сочетание витамина E и омега-3 ПНЖК предотвращает окисление полиненасыщенных жирных кислот.

Все входящие в состав комплекса Витажиналь® Мама микронутриенты обладают убедительной доказательной базой в периконцепционном периоде.


Витажиналь® Мама и Витажиналь® Инозит – комплексы с синергичным составом элементов для здоровья мамы и малыша. Витажиналь® Мама предназначен для женщин, у которых беременность протекает физиологично. Витажиналь® Инозит, содержащий компоненты, благоприятно влияющие на углеводный обмен, рекомендуется назначать

женщинам с нарушениями углеводного обмена.

Одним из современных подходов к восстановлению чувствительности клеток к гормонам являетсянутрицевитический в виде использования инозитолов. В клинической практике мио-инозитол широко применяется для восстановления регулярного менструального цикла у женщин с СПЯ. Исследователи также сообщают о важности мио-инозитола для здоровья новорожденных, его способности усиливать протективную активность фолиевой кислоты в отношении развития дефектов нервной трубки.

Сегодня известно, что мио-инозитол регулирует 120 белков, которые в свою очередь являются регуляторами репродуктивной системы человека.

Мио-инозитол в составе комплекса Витажиналь® Инозит способствует уменьшению выраженности гирсутизма и гиперандрогении, влияет на уровень инсулина, толерантность к глюкозе, овуляцию, концентрацию андрогенов в сыворотке крови у женщин с СПЯ. Использование мио-инозитола увеличивает частоту наступления беременности у пациенток с бесплодием. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США включило мио-инозитол в перечень общепризнанных безопасных соединений.

Подводя итог, профессор Е.В. Ших отметила, что новые тенденции по профилактике преэклампсии предусматривают использование микронизированного прогестерона Утрожестан®, а также омега-3 ПНЖК (ДГК), витамина D<sub>3</sub> с первого триместра беременности. Сегодня в распоряжении акушеров-гинекологов имеются витаминно-минеральные комплексы Витажиналь®: Витажиналь® Мама можно рекомендовать женщинам с физиологически протекающей беременностью, Витажиналь® Инозит – женщинам с нарушениями углеводного обмена. 

<sup>13</sup> Gómez-Chávez F., Correa D., Navarrete-Meneses P., et al. NF-κB and its regulators during pregnancy. Front. Immunol. 2021; 12: 679106.

# Витажиналь® Мама

БАЗОВЫЙ КОМПЛЕКС МИКРОНУТРИЕНТОВ  
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ МАМЫ И МАЛЫША<sup>1-3</sup>



Поддержка при:

- планировании беременности
- беременности
- кормлении грудью



Подробная информация на сайте [Витажиналь.рф](http://Витажиналь.рф)

\* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

1. Инструкция по применению биологически активной добавки Витажиналь®

2. Е.В. Ших, А.А. Махова, "Эндемичность территории по дефициту микронутриентов, как критерий формирования состава базового ВМК для периконцепционного периода", Акушерство и гинекология, №10, 2018

3. Прегравидарная подготовка: клинический протокол [авт.-разраб. Радзинский В.Е. и др.]. М.: Редакция журнала Status preagens, 2016. - с. 5-43



ТЕПЕРЬ  
В НОВОЙ  
УПАКОВКЕ!



## ВИТАЖИНАЛЬ® ИНОЗИТ

СИМФОНΙΑ  
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Микронутриенты для поддержки:

- менструальной функции и гормонального фона
- подготовки к беременности и ЭКО
- углеводного и липидного обмена
- здоровья кожи и волос



Подробная информация  
на сайте [Инозит.рф](http://Инозит.рф)

\*экстракт листьев зеленого чая, 1. Листок-вкладыш к БАД «Витажиналь® Инозит», ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

**BESINS**  
HEALTHCARE

На вашей стороне. Ради жизни

ООО «Безен Хелскеа РУС», Россия, 123022, Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13.  
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. [www.безен.рф](http://www.безен.рф) [www.инозит.рф](http://www.инозит.рф)

Реклама

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



## Физиологическая роль молочной кислоты – залог стабильности микробиоты влагалища

В Нижнем Новгороде 1–2 февраля 2024 г. состоялась очередная Региональная образовательная школа Российского общества акушеров-гинекологов «Репродуктивное здоровье». В рамках школы прозвучали доклады ведущих отечественных экспертов, посвященные актуальным вопросам акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины и перинатологии. Профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии, д.м.н. Инна Анатольевна АПОЛИХИНА рассказала о физиологической роли молочной кислоты в поддержании стабильности состава вагинальной микробиоты.



**М**икробиом влагалища – сложная экосистема, состояние которой зависит от внутренних и внешних факторов. Здоровье мочеполовой системы женщины напрямую связано с количественным и качественным составом вагинальной микробиоты.

В 2023 г. зарубежные исследователи провели онлайн-опрос среди женщин из семи стран – США, Бразилии, Мексики, Франции, Португалии, Испании и Китая. Результаты опроса продемонстрировали, что каждая пятая женщина понимает значение термина «микробиота влагалища». При этом только одна из трех проинформирована врачом о смысле, заложенном в этом термине. По данным опроса, хлопчатобумажное белье носят 85% женщин, для интимной гигиены моющие средства без мыла используют только 52%, без нижнего белья снят 47%, про- и пребиотики принимают 41%, вагинальный душ – 45%.

Российские эксперты из Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии провели опрос

среди врачей-гинекологов, целью которого было определить частоту осмотров вульвы на первичном приеме, обсуждений с пациентками темы интимной гигиены и рекомендаций использования средств интимной гигиены для ежедневного ухода. Показано, что большинство врачей рекомендуют пациенткам специальные средства для ухода за интимной зоной в дополнение к комплексному лечению заболеваний вульвы и влагалища, однако на более подробное рассмотрение этой темы на приеме не хватает времени. Что касается осмотра вульвы на первичном приеме, у большей части врачей он не считается рутинным методом в реальной практике.

В последние годы существенно изменились представления о микробиоме влагалища. Обнаружено значительное видовое многообразие нормальной микробиоты влагалища. Ранее считалось, что в микробиоте влагалища главная роль принадлежит *Lactobacillus acidophilus*. В настоящее время идентифицировано свыше 100 видов лактобацилл.

Из них к представителям влагалищного биотопа относят *L. vaginalis*, *L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *L. jensenii*, *L. johnsonii*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. iners*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. rhamnosus* и др.

Критериями нормы для микробиоценоза влагалища здоровой женщины служат уровень pH 3,8–4,5 и доминирование *L. crispatus*. Исходя из современных представлений, здоровый микробиом оценивается на основании не только симптомов, но и состояния здоровья женщины, ее полового партнера, потомства в долгосрочной перспективе.

Существует пять типов состояний микробных сообществ влагалища. В первом доминируют *L. crispatus*, во втором – *L. gasseri*, в третьем – *L. iners*, в пятом – *L. jensenii*. Четвертый тип вагинальной микробиоты подразделяется на две категории: А – анаэробы, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Streptococcus*; В – *Atopobium*, *Fannyhessea vaginae* (ранее *Atopobium vaginae*), *Gardnerella*, *Mobiluncus*. Микробиом влагалища четвертого типа связан





## Региональная образовательная школа Российского общества акушеров-гинекологов «Репродуктивное здоровье»

с увеличением риска развития гинекологических, акушерских и репродуктивных нарушений, таких как воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путем, рак шейки матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, преждевременные роды, маловесность детей при рождении, послеродовой эндометрит.

Хорошо известна защитная роль лактобацилл в поддержании здоровья влагалища, сформировавшаяся в процессе эволюции. Лактобациллы противодействуют чрезмерному размножению других микроорганизмов за счет конкурентной борьбы за питательные вещества и адгезию. *Lactobacillus* снижает уровень pH влагалища, синтезируя органические кислоты, в основном молочную кислоту, поддерживают локальный иммунитет, а также производят антимикробные вещества, такие как бактериоцины.

К текущему моменту получены новые данные об особенностях состава микробиома влагалища при кандидозном вульвовагините (КВВ). Установлено, что при КВВ численность *L. crispatus* значительно снижается. Женщины с 50%-ным преобладанием *L. iners* чаще являются носителями грибов рода *Candida*, тогда как носительство *L. crispatus* снижает эту вероятность. В свою очередь *L. species* тормозит рост, морфологический переход, вирулентность образования биопленок *C. albicans*. Таким образом, лактобациллы препятствуют размножению грибов рода *Candida* за счет выработки молочной кислоты, бактериоцинов, биосурфактантов и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Как известно, изменения микробиома влагалища повышают риск инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ). Преобладание видов *Lactobacillus* в составе вагинальной микробиоты не ассоциируется с риском ВПЧ. Низкое содержание лак-

тобацилл или доминирование *L. iners* связано с более высокой распространенностью ВПЧ. Лактобациллы снижают уровень pH за счет выработки молочной кислоты, защищая от инфицирования ВПЧ.

У здоровых женщин с физиологическими родами в течение всей беременности преобладают *L. crispatus*. Нарушение состава микробиома влагалища может приводить к преждевременным родам, преждевременному разрыву плодных оболочек, синдрому задержки роста плода, поздним выкидышам и мертворождению. Выкидыши в первом триместре ассоциируются с дефицитом лактобацилл или преобладанием четвертого типа микробиома. Микробиота матери влияет на колонизацию кишечника младенца еще до родов. ДНК бактерий обнаруживается в пуповине, амниотической жидкости и даже в меконии. Если мать находится в состоянии зубиоза, контакт плода со штаммами полезных бактерий благоприятно влияет на кишечник новорожденного. У матери с дисбиозом штаммы различных бактерий попадают через фетоплацентарный кровоток, повышая заболеваемость новорожденного.

Молочная кислота – один из важнейших метаболитов организма человека, субстрат анаэробного энергетического обеспечения практически всех биологических реакций. Эпителиальные клетки влагалища продуцируют только L-изомер молочной кислоты. Напротив, лактобациллы и другие молочнокислые бактерии продуцируют как D-, так и L-изомеры молочной кислоты. Кроме того, благодаря молочной кислоте повышается экспрессия индуктора металлопротеиназы, контролирующего активацию матрикса МР-8, что обеспечивает созревание шейки матки во время беременности.

Доказана защитная роль пробиотиков и молочной кислоты во время беременности. Они поддерживают гомеостаз влагалища, препятствуют размножению других бактерий и образованию биопленки, повышают уровень молочной кислоты и выработку других антимикробных соединений, а также регулируют локальный иммунный ответ. Важно применять пробиотики и молочную кислоту в период близости к родам. Лечение должно начинаться после 30 недель гестации. Использование пробиотиков и молочной кислоты обеспечивает эффективную профилактику гестационного сахарного диабета, мастита, преждевременных родов и атопического дерматита у новорожденных.

Молочная кислота осуществляет важные функции для поддержания здорового микробиома влагалища: инактивирует бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом, гонореей, *Escherichia coli*, вирусом простого герпеса, увеличивает образование медиаторов эпителиальных клеток влагалища, стимулирует противовирусные иммунные реакции, поддерживает нормальный уровень pH. Важно, что при L-изомере молочной кислоты доминируют *L. iners*, *L. crispatus*, обнаруживаются также *Gardnerella* и *Streptococcus*. Как правило, женщины, у которых выделяют данный изомер молочной кислоты, имеют патологические выделения из влагалища. При D-изомере молочной кислоты в основном выявляются *L. crispatus*, а *Gardnerella* и *Streptococcus* не обнаруживаются.

Для восстановления микробиоты влагалища, в том числе после приема антибиотиков, применяются препараты, содержащие молочную кислоту. Сегодня на фармацевтическом рынке представлен хорошо известный обновленный препарат Феми-



лекс в новом дизайне и с новым названием – Лактодепантол®. Лактодепантол® содержит молочную кислоту. Препарат выпускается в форме вагинальных свечей и предназначен для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями нормального состава микробиома, – дисбиоза влагалища, бактериального вагиноза. Лактодепантол® снижает уровень pH влагалища до физиологических значений, способствует росту собственных лактобацилл в вагинальном биотопе, повышению естественной защиты влагалища от генитальных инфекций, а также уменьшает риск развития рецидивов бактериального вагиноза. Лактодепантол® назначают интравагинально по одному суппозиторию один раз в день в течение десяти дней.

Эффективность молочной кислоты в форме суппозитория для нормализации нарушений состава микробиоты и pH влагалища доказана в многочисленных исследованиях. В 2014–2017 гг. проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности применения вагинальных суппозиториях с молочной кислотой в составе комплексной терапии у больных рецидивирующим бактериальным вагинозом. Пациентки были разделены на три группы. В первой группе применяли метронидазол в форме вагинального геля (пять дней) и суппозитории Фемилекс (сейчас препарат называется Лактодепантол), содержащие молочную кислоту (один раз в сутки на ночь в течение десяти дней), во второй группе (группа сравнения) – только метронидазол в течение пяти дней. Третья (контрольная) группа была представлена практически здоровыми женщи-

нами репродуктивного возраста. Эффективность терапии оценивали после курса лечения через 6, 12 и 24 месяца<sup>1</sup>.

Результаты исследования продемонстрировали, что сразу после окончания курса лечения в группе пациенток, получавших метронидазол-гель + суппозитории, содержащие молочную кислоту, клинико-лабораторная эффективность лечения составила 98,9%, при монотерапии метронидазолом-гелем – 94,4%. Однако через месяц после окончания лечения в группе монотерапии метронидазолом у трех пациенток возник рецидив бактериального вагиноза. Авторы исследования пришли к выводу, что использование препарата, содержащего молочную кислоту, в составе комплексной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза позволяет восстановить популяцию лактобацилл и снизить частоту рецидивов на протяжении двух лет наблюдения. Данные реальной практики подтверждают клиническую эффективность вагинальных суппозиториях, содержащих молочную кислоту, в лечении нарушений микробиома влагалища. Докладчик представила клинический случай.

Пациентка обратилась с жалобами на зуд в области вульвы, чувство инородного тела во влагалище. Жалобы появились после перенесенного COVID-19. Заболевание протекало тяжело, наблюдались панические атаки, больная принимала антидепрессанты. В анамнезе четыре беременности и четверо родов. В 2022 г. выявлена уреоплазма, назначен доксициклин.

Осмотр: вульварное кольцо зияет, уретра расположена низко. Опушение стенок влагалища, уровень pH – 5.

Результаты исследований: мазок по Граму – лейкоциты до семи в поле зрения, в составе микрофлоры в большом количестве морфотипы лактобацилл, дрожжеподобные клетки, псевдомицелий. Бактериальный посев – *C. albicans* 10<sup>4</sup> КОЕ, ВПЧ 18-го типа. Диагноз: хронический КВВ, ремиссия; рецидивирующий бактериальный вагиноз, опущение стенок влагалища 1-й степени. Пациентке назначена комплексная терапия: для нормализации микробиоты гель для интимной гигиены Флора-гель, Лактодепантол® по одному суппозиторию один раз в день в течение десяти дней, вагинальные капсулы Макмирор в течение восьми дней, санация влагалища.

После курса лечения отмечалось улучшение, но через месяц жалобы на зуд в области вульвы и влагалища возобновились, появились обильные выделения из половых путей. При микроскопическом исследовании обнаружены большие массы биопленки на эпителиальных клетках влагалища. Пациентке поставлен диагноз: обострение хронического КВВ, бактериальный вагиноз. Назначены клотримазол 2% вагинально на ночь в течение шести дней и Лактодепантол® по одному суппозиторию один раз в день в течение десяти дней. Лечение продолжается, пациентка находится под наблюдением.

Таким образом, молочная кислота обладает доказанным антимикробным и иммуномодулирующим эффектами. Вагинальные суппозитории, содержащие молочную кислоту (Лактодепантол®), – эффективное и безопасное средство для сохранения физиологического состояния вагинального микробиома и лечения нарушений микробиоценоза влагалища. ❀

<sup>1</sup> Летяева О.И. Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 2: 100–104.

# ДЕПАНТОЛ®

NIZHPHARM  
GROUP

**ДЕПАНТОЛ**  
Сульфоэпидиол вагинальный

Лечение вагинальных инфекций

Тщательное действие: противовоспалительное, восстанавливающее, противомикробное

Разрешен при беременности и лактации  
Отпускается без рецепта

10 суппозиториев

*ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬШИНСТВА ВИДОВ ИНТИМНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН, БЕЗ АНТИБИОТИКОВ И ГОРМОНОВ – С ЭФФЕКТОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ.*

**ЛАКТОДЕПАНТОЛ**  
Сульфоэпидиол вагинальный

Лечение бактериального вагиноза

Отпускается без рецепта

10 суппозиториев

*БЕРЕЖНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ИНТИМНОЙ МИКРОФЛОРЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПОСЛЕ ПРИЕМА АНТИБИОТИКОВ, АНТИМИКОТИКОВ.*

Реклама, АО «Нижфарм», 603105, РФ, г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7

POS-20250929-1541 Дата выпуска: октябрь 2023

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ





# Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки

Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки», приуроченная к Всемирному дню борьбы с раковыми заболеваниями, была организована Национальным медицинским исследовательским центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова и фармацевтической компанией «Алцея» с целью повышения эффективности профилактики, ранней диагностики и лечения предраковых и онкологических заболеваний шейки матки. Ведущие российские эксперты рассмотрели основные факторы риска развития рака шейки матки, современные подходы к скринингу и ведению пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и папилломавирусной инфекцией. Особое внимание спикеры уделили практическим вопросам совершенствования методов диагностики и лечения пациенток, использования инновационных технологий и таргетных препаратов с противоопухолевым действием в отечественной клинической практике.



Академик РАН,  
д.м.н. В.Н. Серов

Конференцию открыл президент Российского общества акушеров-гинекологов, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н. Владимир Николаевич СЕРОВ. Он отметил, что ежегодно 4 февраля отмечается Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями. Этот день учрежден Союзом по международному контролю рака, чтобы привлечь внимание мировой об-

## Всемирный день борьбы с онкологическими заболеваниями: фокус на предраковые состояния шейки матки

щественности к глобальной проблеме.

Злокачественные заболевания занимают второе место в структуре общей заболеваемости и смертности после сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении онкологических заболеваний, рак шейки матки (РШМ) остается одним из наиболее распространенных видов рака у женщин. В мире ежегодно регистрируется около 500 тыс. новых случаев РШМ, а 342 тыс. женщин умирают от него. В России ежегодно от РШМ умирают около 6000 женщин<sup>1</sup>. В связи с этим проблемы профилактики, ранней диагностики и лечения патологии шейки матки имеют приоритетное значение для здравоохранения всех стран и требуют неотложного решения. Одними из главных методов, по-

зволяющих снизить онкологическую заболеваемость органов малого таза, являются регулярный профилактический осмотр женщин и проведение скрининга, направленного на выявление патологии шейки матки.

По словам академика В.Н. Серова, в современном мире наблюдается так называемый эколого-генеративный диссонанс. Он заключается в том, что незначительное количество родов и большое количество абортотворств способствуют нарушению генеративной функции. Усиливается элевационный механизм регуляций, увеличивается число женщин с дисфункциональными состояниями. Неполноценная овуляция приводит к дефициту прогестерона и относительной гиперэстрогении, нарушениям метаболизма эстрогенов. Как следствие – повышенная пролиферация клеток.

<sup>1</sup> WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. WHO, 2019.



## Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

Нарушения метаболических процессов в организме женщин влекут за собой целый ряд изменений. При осложнениях в процессе родоразрешения, абортках возникают метаболические нарушения, характеризующиеся прежде всего развитием ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета. У женщин в более зрелом возрасте под влиянием гормонов может измениться обмен веществ и даже сформироваться метаболический синдром. На фоне развившегося ожирения нарушается липидный статус, возникают инсулинорезистентность и окислительный стресс.

Метаболический синдром, обусловленный гиперфункцией надпочечников, системной воспалительной реакцией, ожирением, дисфункцией яичников с гиперэстрогенией, вторичным поликистозом, приводит к иммунодепрессии и гипердаптозу. В свою очередь иммунодепрессия нарушает репарацию ДНК, а эстрогены активируют выработку клеточного пула. В результате нарушается так называемый антииммунный контроль опухолевого роста.

В последние годы показана роль метаболитов эстрогенов, особенно продуцируемых в жировой ткани, в развитии патологических изменений в шейке матки. Тем более что при метаболическом синдроме особую роль играет

ожирение. Выделяют типы метаболитов эстрогенов, способствующих как доброкачественной, так и злокачественной пролиферации. Изменение выработки эстрогенов жировой тканью способно приводить к нарушениям обменных процессов и новообразованиям.

Последние годы ученые активно изучают роль системного воспаления в развитии рака. Показано, что сеть цитокинов способствует выживанию, росту, мутации, пролиферации, дифференциации и перемещению как раковых, так и стромальных клеток. Так, фактор некроза опухоли (ФНО) – агент неоплазии и фактор преобразования фибробласта. Полиморфизм ФНО сопряжен с 14-кратным повышением риска рака простаты. Интерлейкин (ИЛ) 1 стимулирует рост злокачественной опухоли желудка. Кроме того, полиморфизм ИЛ-1 обеспечивает повышенный риск хронической гипохлоридрии в ответ на инфицирование *Helicobacter pylori*. Цитокины и хемокины нарушают репарацию ДНК.

К факторам повышенного риска доброкачественных и злокачественных пролиферативных заболеваний относят:

- дисбаланс в эндокринных системах, гиперэстрогению, нарушение метаболизма эстрогенов;

- метаболические нарушения, метаболический синдром (ожирение, гиперинсулинемия, сахарный диабет), ослабление иммунной защиты, окислительный стресс, нарушение репарации ДНК;
- системное воспаление, иммунный дисбаланс.

В заключение академик В.Н. Серов отметил, что современные данные о факторах риска и патогенезе злокачественных новообразований позволяют разработать методы профилактики РШМ. Профилактические меры должны быть направлены прежде всего на регуляцию дисбаланса эстрогенов с помощью эффективных препаратов, содержащих биологически активные вещества, такие как индол-3-карбинол. Кроме того, в качестве профилактики предраковых и злокачественных заболеваний рекомендуется назначение гормональных контрацептивов при дисменорее. Важным направлением профилактики РШМ является предотвращение и лечение метаболических нарушений, особенно ожирения, в том числе с включением мероприятий по изменению образа жизни, увеличению физической активности. Интересным и перспективным направлением считается изучение возможного влияния на процессы системного воспаления, в частности с использованием блокаторов цитокинов.

### Многомерность проблемы предраковых заболеваний на медицинском, экономическом и социальном уровнях

Как отметил вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, заведующий отделом научных программ Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, профессор, д.м.н. Игорь Иванович БАРАНОВ, профилактика развития онкологических заболеваний – не только медицинская, но и социально-эко-

номическая проблема, требующая пристального внимания мировой общественности.

Злокачественные опухоли женской репродуктивной системы, такие как рак молочной железы, тела матки, яичников, шейки матки, являются ведущими в структуре онкологической заболеваемости женщин. При этом наблюдается стабильный рост показателей заболеваемости РМШ среди женщин разного возраста.



Профессор, д.м.н.  
И.И. Баранов

## Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

Сегодня предраковые заболевания шейки матки представляют многомерную проблему в силу высокой распространенности, особенно в развивающихся странах, и значительной нагрузки на систему здравоохранения. Кроме того, диагностика и лечение предраковых состояний требуют времени, значительных ресурсов здравоохранения. Предраковые заболевания, не выявленные и не пролеченные своевременно, могут прогрессировать в РШМ, что приводит к еще большим затратам на лечение и реабилитацию больных.

Безусловно, высокие расходы на диагностику и лечение предраковых состояний шейки матки существенно влияют на затраты системы здравоохранения. Так, проведение цитологического скрининга требует специальной обработки образцов и дополнительного анализа под микроскопом, что означает большие затраты на оснащение лаборатории и обучение специалистов. В свою очередь введение методов молекулярной диагностики требует использования специализированного оборудования и реагентов, что повышает стоимость исследования. Длительное лечение предраковых состояний и многократные посещения врача, необходимые для мониторинга состояния больных, также увеличивают затраты системы здравоохранения. Тем не менее широкое внедрение современных подходов к раннему выявлению и лечению предраковых заболеваний шейки матки в конечном итоге будет способствовать сокращению заболеваемости РШМ не только в ближайшей, но и в долгосрочной перспективе. Как показал интернет-опрос 1202 российских женщин, 2/3 женщин в возрасте от 25 до 44 лет не осведомлены о проблеме профилактики РШМ. Около трети респонденток

посещают гинеколога только при необходимости. Многие считают длительный прием гормональных контрацептивов причиной РШМ. Только 15% называют вирус папилломы человека (ВПЧ) главной причиной развития РШМ<sup>2</sup>.

Поиском возможной связи между развитием онкологического процесса и папилломавирусной инфекцией ученые занимались достаточно долго. В 1978 г. немецкий вирусолог Гаральд цур Хаузен открыл этиологическую роль ВПЧ в развитии РШМ, за что получил в 2008 г. Нобелевскую премию.

В последние десятилетия в многочисленных исследованиях доказано, что основной причиной развития РШМ является инфицирование ВПЧ. Сегодня установлена 100%-ная связь между инфекцией ВПЧ и РШМ. ВПЧ-инфекция является необходимым условием для развития РШМ и встречается в 99,7% случаев данного типа рака. При этом в 70% случаев РШМ обусловлен ВПЧ 16-го и 18-го типов<sup>3,4</sup>.

Профессор И.И. Баранов напомнил, что ВПЧ считается одним из самых распространенных вирусов, передаваемых половым путем. В мире ВПЧ инфицированы около 660 млн человек. Получается, что 70–80% населения мира инфицируется ВПЧ в течение жизни. Частота инфицированности ВПЧ в России варьируется от 13 до 40%. Как известно, инфекция, вызванная ВПЧ, приводит к предраковому состоянию – интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) шейки матки, а в дальнейшем – к РШМ. По данным эпидемиологических исследований, в мире отмечается широкая распространенность CIN. Так, частота CIN I-й степени (CIN I) в популяции составляет 30 млн, CIN II–CIN III – 10 млн человек. Ежегодно в мире диагно-

стируется около 500 000 новых случаев РШМ. Согласно прогнозам, число случаев РШМ будет расти и к 2050 г. достигнет 1 млн в год.

Основным путем передачи возбудителя ВПЧ считается половой, тем не менее не исключена передача инфекции неполовым путем. Проблема в том, что большинство инфицированных ВПЧ не знают, что они инфицированы и являются источником инфекции. Следует учитывать, что диспластические изменения цервикального эпителия на фоне инфекции ВПЧ происходят без выраженных клинических симптомов и достаточно медленно. Поэтому необходимо своевременно выявлять носительство онкогенных типов ВПЧ и начинать лечение женщин до развития предраковых изменений шейки матки и инвазивного РШМ. Докладчик отметил, что, согласно результатам интернет-опроса российских женщин, более половины из них никогда не сдавали анализ на инфекцию ВПЧ. При этом 90% женщин готовы участвовать в диагностическом процессе и вкладывать собственные средства в анализы и тесты, которые не покрываются системой ОМС. Эти данные демонстрируют готовность женщин участвовать в программах скрининга с целью профилактики и лечения предраковых состояний шейки матки.

На современном этапе развитие новых технологий диагностики предраковых состояний шейки матки может значительно повысить эффективность программ скрининга и оказать экономический эффект. Сегодня в диагностическую практику постепенно входят не только такие методы, как компьютеризированная кольпоскопия, цитологические и гистологические методы, но также молекулярные тесты на наличие ВПЧ.

<sup>2</sup> Отчет о результатах онлайн-опроса пользователей сети Интернет. Выполнено компанией «Винтувин» по заказу ООО «Алцея», 2024.

<sup>3</sup> Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013; 382 (9895): 889–899.

<sup>4</sup> Bosch F.X., Lorincz A., Muñoz N., et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55 (4): 244–265.

## Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

Важным условием эффективной профилактики предраковых изменений шейки матки и РШМ является проведение образовательных кампаний и информационных программ среди населения. Кроме того, успешная коммуникация между врачом и пациенткой способствует повышению осведомленности о заболевании и его раннему выявлению. Немаловажное значение имеет и уровень образования врачей. Обширные знания о путях передачи ВПЧ, особенностях процессов канцерогенеза,

трансформации CIN в РШМ позволят врачу осуществлять коммуникацию и ведение пациенток на высоком профессиональном уровне. Широкое информирование населения о необходимости реализации программ скрининга и лечения предраковых состояний шейки матки существенно снизит бремя заболевания.

Профессор И.И. Баранов подчеркнул необходимость коллаборации и партнерства между государством, общественными организациями и медицинским сообществом для

решения проблемы РШМ. Их плодотворное сотрудничество будет способствовать разработке политик и программ, в полной мере отражающих потребности и интересы женщин в борьбе против РШМ. Следует учитывать, что предраковые заболевания шейки матки представляют многомерную проблему, а РШМ является потенциально предотвратимым заболеванием. Увеличение затрат на диагностику предраковых состояний шейки матки спасет жизни многих тысяч женщин и приведет к экономической выгоде.

### Диагностика предраковых заболеваний шейки матки с точки зрения клинических рекомендаций и текущей нормативной базы. Чего не хватает для контроля заболеваемости раком шейки матки

О подходе к диагностике предраковых заболеваний шейки матки с точки зрения клинических рекомендаций и текущей нормативной базы рассказала д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Инна Анатольевна АПОЛИХИНА. Она отметила, что в России наблюдается высокий уровень заболеваемости РШМ. Наиболее неблагоприятная ситуация складывается в Иркутской и Магаданской областях, Бурятии, Забайкальском крае. Средний показатель заболеваемости РШМ в нашей стране составляет 15,7 случая на 100 тыс. женщин. Всего в России с 2007 по 2018 г. РШМ диагностирован у 187 013 женщин. В 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была

поставлена цель для всех стран мира – снижение заболеваемости РШМ до уровня менее четырех случаев на 100 тыс. женщин<sup>5</sup>.

Докладчик процитировала слова главного внештатного специалиста-онколога Минздрава России, генерального директора Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, академика РАН А.Д. Каприна, который в своем интервью корреспонденту «Комсомольской правды» 3 декабря 2023 г. отметил, что за последние десять лет смертность от рака неуклонно снижается, но показатели заболеваемости и смертности от РШМ демонстрируют тенденцию к увеличению. Более того, по заболеваемости РШМ Россия лидирует: 20 случаев на 100 тыс. населения, тогда как в Германии, Великобритании – 11 случаев на 100 тыс. населения, еще меньше в Канаде, США. В основном это связано с тем, что в указанных странах вакцинация от ВПЧ стала обязательной, а в нашей стране – нет.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2021), профилактика РШМ подразделяется на первичную, вто-



Профессор, д.м.н.  
И.А. Аполихина

ричную и третичную. Первичная профилактика направлена на предупреждение возникновения заболевания. К мерам первичной профилактики относят в первую очередь вакцинацию девочек в возрасте 9–14 лет. Среди девочек и мальчиков распространяется информация о здоровье, предупреждение об опасности табакокурения, проводится сексуальное воспитание с учетом возраста и культуры, пропагандируется применение барьерных методов контрацепции (презервативов) сексуально активным подросткам, а также позиционируется мужское обрезание.

Цель вторичной профилактики РШМ – раннее выявление и ле-

<sup>5</sup> Muntyanu A., Nechaev V., Pastukhova E., et al. Risk factors and communities disproportionately affected by cervical cancer in the Russian Federation: a national population-based study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2022; 20: 100454.

## Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

чение предраковых заболеваний шейки матки у женщин старше 30 лет. Применяется скрининг с использованием цитологического метода, кольпоскопии, а также экспресс-тестирование на ВПЧ высокого онкогенного риска в местах оказания медицинской помощи. По мнению экспертов ВОЗ, проводить скрининг и назначать лечение женщинам с выявленными изменениями шейки матки необходимо в один визит.

Третичная профилактика предусматривает лечение инвазивного рака в любом возрасте и паллиативную терапию, лучевую терапию, химиотерапию в целях предупреждения рецидивирования или метастазирования рака.

Как отметила профессор И.А. Аполихина, под элиминацией РШМ ВОЗ подразумевает снижение заболеваемости до уровня редкой болезни. Эта цель будет достигнута странами, которые начали вакцинацию девочек 15 лет назад, в 2006–2008 гг. В России заболеваемость РШМ увеличивается, и прогнозируется ее дальнейший рост. Вакцинация против ВПЧ и скрининг изменят направление тренда от роста к снижению и сохранят несколько сотен тысяч жизней.

Прошедшее столетие и начало XXI в. ознаменовались эволюционными изменениями подходов к скринингу РШМ, начавшихся с обнаружения в 1920 г. Георгиосом Папаниколау аномальных клеток шейки матки на мазках с помощью микроскопического исследования. В 1980 г. Г. цур Хаузен установил связь между РШМ и ВПЧ, в 1999 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило тестирование на ВПЧ. В 2004 г. вышли

рекомендации по проведению тестирования для женщин старше 30 лет, а в 2006 г. FDA одобрило вакцину против ВПЧ. Наконец, в 2020 г. были выпущены рекомендации по вариантам первичного скрининга на ВПЧ в дополнение к цитологическим исследованиям<sup>6</sup>. Различают централизованный государственный скрининг, осуществляемый по утвержденной программе, и оппортунистический, предполагающий проведение исследований по выявлению заболеваний по желанию пациента или по выбору врача при обращении пациента за медицинской помощью. При оппортунистическом скрининге РШМ высока вероятность пропустить предраковое состояние из-за отсутствия четкого регламента проведения обследований, динамичного наблюдения за пациентами. На каком-то этапе женщина может не получить информацию о факторах риска РШМ, необходимой терапии, не проходит кольпоскопическое исследование при положительном ПАП-тесте (тест Папаниколау) или выявлении ВПЧ высокого онкогенного риска, медицинские работники не берут мазок для скрининговых исследований. Кроме того, при проведении цитологического скрининга дисплазии и РШМ не исключены погрешности, в том числе ложноотрицательные и ложноположительные результаты. По данным зарубежных авторов, каждый третий случай РШМ в предыдущем может иметь нормальный результат ПАП-теста. Показана низкая чувствительность ПАП-теста, при котором ложноотрицательный результат имеет место почти в половине случаев у женщин с тяжелыми поражениями шейки матки<sup>7</sup>.

Не случайно одним из способов повышения эффективности скрининга дисплазии и РШМ считается сочетание цитологического исследования с различными вариантами ВПЧ-теста. Для уточнения результатов скрининга и выявления женщин, которым необходимы дальнейшие диагностические процедуры, используется иммуноцитохимический метод, или тест двойного окрашивания p16, Ki-67. Его применяют для уточнения результатов исследования (ASCUS, поражение плоского эпителия низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesions – LSIL) и отсутствие интраэпителиальных поражений шейки матки (negative for intraepithelial lesion or malignancy – NILM) при ВПЧ). Иммуноцитохимический тест может быть использован как для жидкостной цитологии, так и для традиционных мазков.

В новых рекомендациях ВОЗ по скринингу и лечению РШМ в качестве первого тестирования указано выявление ДНК ВПЧ. ВПЧ-тест в 2,5 раза чувствительнее и в шесть раз дешевле цитологии. У данного теста выше пропускная способность по сравнению с другими методами диагностики. Накопленные данные свидетельствуют о том, что РШМ обнаруживается у каждой четвертой женщины, у которой последнее цитологическое исследование было нормальным. Запущенный рак выявляют у 83% женщин, не проходивших скрининг. Если у женщины есть изменения в результатах цитологии, но тест на ВПЧ отрицательный, рак не развивается в течение пяти лет<sup>8</sup>. Докладчик прокомментировала основные аспекты отечественных клинических рекомендаций по предраку и РШМ:

<sup>6</sup> Swid M.A., Monaco S.E. Should screening for cervical cancer go to primary human papillomavirus testing and eliminate cytology? *Mod. Pathol.* 2022; 35 (7): 858–864.

<sup>7</sup> Jeronimo J., Castle P.E., Temin S., et al. Secondary prevention of cervical cancer: ASCO resource-stratified clinical practice guideline. *J. Glob. Oncol.* 2016; 3 (5): 635–657.

<sup>8</sup> Andrae B., Kemetli L., Sparén P., et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100 (9): 622–629.





## Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

- генотипирование ВПЧ, а не вирусная нагрузка является ключевым фактором при оценке риска воздействия ВПЧ;
- самая высокая вероятность развития РШМ связана с ПВЧ 16-го и 18-го типов. Именно их в первую очередь надо типировать;
- для повышения чувствительности/специфичности скрининга целесообразно определять p16/Ki67 в качестве метода сортировки;
- с помощью иммуноцитохимического исследования с меткой p16/Ki67 предраковые поражения будут выявлены уже при первом посещении пациентки;
- двойная метка исключает повторное исследование по сравнению с ПАП-тестом, имеющим низкую воспроизводимость повторных ПАП-мазков, взятых в течение полутора месяцев после первичных.

Среди современных тенденций в диагностике ВПЧ необходимо особо отметить новые методы самостоятельного забора влагалищного отделяемого для исследования с помощью устройства «Квинтип» (Qvintip). Это способ, с помощью которого самостоятельно проводится скрининг на наличие ВПЧ в удобной домашней обстановке, чтобы затем отправить полученный материал в лабораторию для анализа. Данный метод позволяет привлечь к скринингу РШМ женщин, которые не имеют возможности или не хотят посещать медицинские учреждения.

По данным профессора И.А. Аполихиной, 69% женщин Липецкой области предпочитают самозабор материала для ВПЧ-теста, 55% сообщают о менее выраженных болезненных ощущениях при взятии пробы, а 90% указывают на простоту и удобство метода скрининга<sup>9</sup>.

В мире продолжают разрабатываться и внедряться в повседневную практику современные устройства для самозабора материала для выявления ВПЧ. Совершенствуются также методы кольпоскопического исследования. В частности, появляются портативные приборы для кольпоскопии, позволяющие не только максимально точно изучить нарушения в шейке матки, но и вывести изображение на большой экран, записать изображение. Это способствует вовлечению женщины в процесс диагностики и лечения. Наличие у мобильного кольпоскопа специальной опции для визуальной оценки помогает врачу ориентироваться в сложной ситуации при определении характера патологического процесса на шейке матки.

Еще одним инновационным методом визуализации шейки матки и ранней прижизненной диагностики является применение оптико-электронных систем. Так, TruScreen представляет собой портативный сканер, предназначенный для выявления раковых и предраковых процессов в шейке матки, в том числе на самых ранних стадиях. Отличается высокой чувствительностью и специфичностью. Прибор позволяет четко дифференцировать неоплазию от воспаления, при этом обследуется весь экзоцервикс и часть нижнего эндоцервикса, в отличие от цитологии при обследовании захватываются базальный слой и строма. Это комфортная безболезненная процедура.

На XXI Всемирном конгрессе Международной федерации гинекологии и акушерства (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) особое внимание было уделено профилактике РШМ. Основной стратегией профилак-

тики РШМ названа вакцинация от ВПЧ. Рекомендована девятивалентная вакцина с введением второй дозы в возрасте от девяти до 14 лет и третьей дозы в возрасте от 15 до 26 лет. При этом целесообразно применение однократной дозы вакцины от ВПЧ с целью увеличения охвата вакцинированного населения и снижения финансовых затрат здравоохранения. Тест на ВПЧ следует проводить не чаще одного раза в пять лет. Выполнять цитологическое исследование надо лишь в тех местах, где ВПЧ-тест недоступен. Скрининг на РШМ не рекомендован женщинам, не достигшим 25-летнего возраста. Пациенткам старше 25 лет при наличии двух из трех признаков (ВПЧ 16-го и 18-го типов или внутриэпителиальное поражение плоского эпителия высокой степени (high grade squamous intraepithelial lesions – HSIL)) рекомендована незамедлительная петлевая эксцизия, кольпоскопическое исследование не требуется. Эксперты FIGO отмечают, что мультифокальная биопсия повышает шансы выявления CIN II и выше по сравнению с одиночной биопсией. При низком риске, нормальной кольпоскопической картине и отсутствии метаплазии биопсия нецелесообразна. Завершая выступление, профессор И.А. Аполихина еще раз подчеркнула, что сегодня радикально меняется парадигма профилактики РШМ. Будущее скрининга РШМ за молекулярными технологиями. Альтернативные подходы к отбору проб, такие как самозабор или оценка менструальной крови, заменят стандартные подходы, в том числе цитологические методы. Перспективным направлением ранней диагностики дисплазии и РШМ считается внедрение методов кольпоскопии с использованием искусственного интеллекта.

<sup>9</sup> Аполихина И.А., Баширова Л.К., Гасанова Г.Ф. Факторы, влияющие на участие женщин в программах скрининга рака шейки матки. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 112–118.

## Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»



Профессор, д.м.н.  
Н.В. Зароченцева

### Современные подходы к лечению интраэпителиальной неоплазии с точки зрения практики

С заключительным докладом выступила профессор РАН, д.м.н., заместитель директора по науке Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского Нина Викторовна ЗАРОЧЕНЦЕВА. Она отметила, что поиск оптимальных подходов к профилактике и лечению неопластических изменений и РШМ – глобальная проблема, которую пытается решить весь мир. Несмотря на достигнутые успехи в этой области, внедрение современных методов первичной профилактики, вакцинации, скрининга РШМ, именно на врача-гинеколога ложится основная задача по выявлению и назначению адекватной терапии предраковых поражений шейки матки. В национальных клинических рекомендациях определены стандарты ведения пациенток с поражениями и изменениями шейки матки<sup>10</sup>. У молодых и/или планирующих беременность пациенток с LSIL в биоптате (признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитоз, CIN I) предпочтительны выжидательная тактика в течение 18–24 месяцев, цитологический контроль один раз в шесть месяцев и ВПЧ-тестирование один раз в год. При сохра-

нении повреждений, соответствующих CIN I, свыше 18–24 месяцев пациенткам показано проведение деструктивного или эксцизионного лечения в зависимости от типа зоны трансформации.

Молодым женщинам в возрасте до 25 лет при наличии CIN II в биоптате рекомендовано иммуногистохимическое исследование. При p16-негативном результате допустимо динамическое наблюдение с использованием цитологического контроля, ВПЧ-тестирования и кольпоскопии один раз в шесть месяцев в течение двух лет. В возрасте старше 40 лет у женщин с CIN I в биоптате эктоцервикса рекомендуется проведение петлевой эксцизии зоны трансформации из-за рисков синхронных тяжелых повреждений, скрытых в канале, вследствие длительной персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска.

Всем пациенткам с тяжелым поражением (HSIL или CIN II, CIN III) показана петлевая эксцизия или конизация в зависимости от зоны трансформации с последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса.

Петлевые методики, такие как широкая петлевая эксцизия, конизация, холодная ножевая эксцизия, в первую очередь направлены на адекватное удаление всей зоны трансформации. В современных рекомендациях по применению эксцизионных методик предусмотрено удаление патологического очага одновременно, при этом патологический очаг должен быть удален в пределах здоровых тканей. В протоколе гистологического исследования должно быть указано состояние краев удаленного участка ткани.

Учитывая достаточно частое поражение крипт, которые находятся

на протяжении всего цервикального канала, следует помнить, что они бывают вовлеченными в патологический процесс. Поэтому при поражениях эктоцервикса необходимо удалять ткань на глубину 6 мм.

При неопластических поражениях и РШМ используют методы адьювантной и неoadьювантной терапии. Адьювантная терапия проводится в дополнение к первичной или начальной терапии для повышения ее эффективности. В свою очередь неoadьювантная терапия осуществляется до хирургического вмешательства и позволяет уменьшить объем резекции.

Лечение иммуномодуляторами продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессию CIN до инвазивного рака, патогенетически оправдано лишь как дополнение к эксцизии. Его эффективность оценивается на основании показателей иммунологического статуса, местного иммунитета и изменения вирусной нагрузки. В исследованиях показан ряд положительных результатов в отношении препаратов на основе дииндолилметана (Цервикон®-ДИМ), интерферонов и ряда других препаратов.

Препарат Цервикон®-ДИМ содержит дииндолилметан – средство, стимулирующее апоптоз инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток. В России Цервикон®-ДИМ зарегистрирован в 2018 г. и является единственным препаратом, который может применяться у пациенток с CIN.

В основе механизма действия дииндолилметана лежит восстановление собственной противоопухолевой защиты, которое ведет к элиминации инфицированных ВПЧ и поврежденных эпителиальных клеток. Действие дииндолил-

<sup>10</sup> Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2020.

## Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

метана направлено на блокировку выработки онкогенных белков ВПЧ Е6 и Е7. Таким образом, дииндолилметан восстанавливает рецепторный состав клетки и «делает ее видимой» для клеток иммунной системы, ускоряет элиминацию инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток<sup>11</sup>. Дииндолилметан воздействует на апоптоз, воспаление, окислительный стресс, регуляцию метаболитов эстрогенов, ангиогенез, метастазирование и подавляет опухолевые стволовые клетки.

При лечении дисплазии шейки матки препарат Цервикон®-ДИМ применяют интравагинально по 100 г два раза в сутки. Длительность курса лечения составляет 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

Результаты исследований подтверждают высокую эффективность препарата Цервикон®-ДИМ при поражении плоского эпителия низкой степени (LSIL). В клиническом исследовании применение препарата Цервикон®-ДИМ у пациенток ассоциировалось с повышением эффективности элиминации ВПЧ и достижением значительного регресса CIN<sup>12</sup>.

В отечественном плацебо-контролируемом исследовании доказана эффективность препарата Цервикон®-ДИМ в лечении дисплазии шейки матки у 87,3% пациенток. Данные гистологического исследования подтвердили регрессию дисплазии CIN I–II на фоне применения суппозиторий Цервикон®-ДИМ два раза в день в течение трех месяцев. Эрадикация ВПЧ зафиксирована в 70% случаев<sup>13</sup>.

Тактика ведения пациенток с дисплазией легкой степени предусматривает активное наблюдение. Ис-

пользование абляции и эксцизии рекомендовано при неудовлетворительных результатах кольпоскопии. Как отметила профессор Н.В. Зароченцева, стратегия ведения больных с CIN I должна быть дополнена назначением дииндолилметана, способствующего регрессу дисплазии и элиминации ВПЧ. В то же время при необходимости проведения эксцизионных методов лечения использование препарата дииндолилметана будет способствовать снижению вирусной нагрузки.

Далее докладчик представила клинические примеры ведения пациенток с поражениями шейки матки различной степени выраженности.

*Клинический случай 1.* Пациентка, 25 лет. ВПЧ 16-го типа, персистенция в течение четырех лет. Наблюдалась с верифицированным диагнозом LSIL в течение двух лет, получала терапию противовирусными препаратами. Неоднократно возникали эпизоды бактериального вагиноза. Через два года наблюдения у пациентки при цитологическом исследовании в эндоцервиксе обнаружены признаки HSIL. По данным биопсии – HSIL/CIN III. Проведена конизация шейки матки. Исследование фрагмента шейки матки показало HSIL/CIN II–III с распространением в крипты эндоцервикса. Имели место очаги тяжелой дисплазии.

Необходимо отметить, что в данном клиническом случае яркой кольпоскопической картины, свидетельствовавшей о тяжелом поражении, не наблюдалось. Таким образом, при длительной персистенции ВПЧ 16-го типа на фоне поражения в канале недостаточно только цитологического контроля, необходимо проведение биопсии, подтверждающей диагноз.

Кроме того, важным условием ведения пациенток является наблюдение после применения эксцизионных методов лечения.

После проведения эксцизии и конизации могут развиваться рецидивы CIN и остаточные заболевания. При рецидиве CIN заболевание возвращается через 3–5 лет после лечения. До этого признаки заболевания, по данным цитологии, ВПЧ-теста и кольпоскопии, отсутствуют на протяжении двух лет. Остаточные CIN определяют при наличии признаков заболевания, ВПЧ после проведения эксцизии и конизации в течение двух лет.

*Клинический случай 2.* Пациентка, 29 лет. Проведена конизация шейки матки по поводу HSIL/CIN III. Спустя шесть месяцев выполнено обследование: HSIL, ВПЧ высокого канцерогенного риска 16-го и 44-го типов, при кольпоскопии обнаружено два изолированных участка, которые свидетельствуют о наличии остаточных поражений CIN. Потребовалось проведение повторной конизации шейки матки по поводу остаточных поражений CIN III.

*Клинический случай 3.* Пациентка, 33 года. Женщина с длительной персистенцией ВПЧ наблюдалась по поводу CIN I. При детальном обследовании и взятии биопсии установлен диагноз CIN II–III. Проведена конизация шейки матки. Однако спустя три месяца пациентка осталась ВПЧ-позитивной. При проведении онкоцитологии обнаружена CIN II. Установлен диагноз: остаточные поражения после конизации шейки матки по поводу CIN III. Пациентке показана повторная конизация шейки матки.

Основными причинами рецидива CIN могут быть неполное удале-

<sup>11</sup> Киселев В.И., Киселев О.И., Северин Е.С. Исследование специфической активности индол-3-карбинола в отношении клеток, инфицированных вирусом папилломы человека. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2003; 4: 28–32.

<sup>12</sup> Ashrafiyan L., Sukhikh G., Kiselev V., et al. Double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial (phase IIa) on diindolylmethane's efficacy and safety in the treatment of CIN: implications for cervical cancer prevention. EPMA J. 2015; 6: 25.

<sup>13</sup> Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN I–II). Акушерство и гинекология. 2018; 9: 91–98.

## Научно-практическая конференция «Миссия возможна: фокус на профилактику и раннее выявление рака шейки матки»

ние очага поражения, персистирующая ВПЧ-инфекция в окружающих тканях, реактивация скрытой инфекции ВПЧ, вновь приобретенная ВПЧ после лечения. На развитие рецидива после лечения влияют такие факторы, как возраст, особенности поражения шейки матки, история лечения, тип зоны трансформации, размер иссеченного конуса, квалификация специалиста, проводившего лечение.

К известным маркерам неудачи лечения пациенток с CIN и риска развития рецидива относят положительный ВПЧ-тест и положительный край резекции после эксцизии и конизации.

В соответствии с европейскими стандартами качества лечения CIN, женщины старше 50 лет с неполной эксцизией CIN по эндоцервикальному краю находятся в группе высокого риска по продолжению заболевания. Такие пациентки должны проходить тщательный цитологический контроль, при необходимости – повторное эксцизионное лечение<sup>14</sup>.

По словам профессора Н.В. Зароченцевой, к основным методам снижения частоты рецидивов после лечения CIN можно отнести адекватное удаление всей зоны трансформации в пределах здоровых тканей с четкой оценкой края резекции, применение комбинированного лечения с использованием дииндолилметана для уменьшения количества реплицирующегося ВПЧ и элиминации поврежденных клеток. Показателем эффективности терапии служит снижение вирусной нагрузки в зоне трансформации до эксцизионных манипуляций на шейке матки и частоты рецидивов после лечения. Важна таргетная терапия с использованием фармакологических и природных соединений,

деметилирующих ДНК и являющихся онкопротекторами.

Докладчик привела пример из клинической практики, демонстрирующий эффективность применения дииндолилметана в лечении дисплазии.

*Клинический случай 4.* Пациентка, 28 лет. По данным цитологического исследования, HSIL/CIN II, ВПЧ 16-го типа на протяжении четырех лет. Биопсия шейки матки подтвердила наличие HSIL/CIN II. Назначено эксцизионное лечение. На этапе предэксцизионной подготовки пациентка применяла дииндолилметан (Цервикон®-ДИМ) по одному суппозиторию во влагалище два раза в день в течение двух месяцев. Через месяц использования препарата Цервикон®-ДИМ при проведении кольпоскопии отмечалось уменьшение очага поражения, а также вирусной нагрузки. Цервикон®-ДИМ продемонстрировал выраженные вирус-элиминирующий и противорецидивный эффекты.

Механизм действия препарата Цервикон®-ДИМ отличается от такового противовирусных препаратов и иммуномодуляторов. Это единственный лекарственный препарат, непосредственно воздействующий на патогенез CIN. Его отличают высокая местная биодоступность и подтвержденная гистологически эффективность в регрессии дисплазии. Цервикон®-ДИМ показан при ведении пациенток с CIN I при наблюдательной тактике, а также в качестве предэксцизионной подготовки для повышения эффективности лечения.

В исследовании показана эффективность применения препарата Цервикон®-ДИМ после эксцизии у пациенток, которые остались ВПЧ-позитивными. Цервикон®-ДИМ значительно снижал вирусную на-

грузку, что позволило избежать развития рецидива CIN<sup>15</sup>.

Сегодня большой интерес вызывают вопросы вакцинации от ВПЧ после использования эксцизионных методов терапии у женщин в возрасте до 45 лет. Вакцинация направлена на предотвращение повторного инфицирования ВПЧ и развитие CIN. Анализ данных исследований показал, что риск рецидива CIN II после вакцинации от ВПЧ после эксцизии снижается на 81,2%<sup>16</sup>.

В современных отечественных клинических рекомендациях по лечению CIN (2020) отражены стратегии скрининга РШМ. Женщинам в возрасте 21–29 лет в качестве скринингового метода рекомендовано проведение цитологии/жидкостной цитологии один раз в три года. У женщин в возрасте старше 30 лет предпочтительным вариантом скрининга признано ко-тестирование: цитология/жидкостная цитология и ВПЧ-тестирование. Допустимым вариантом считается проведение ВПЧ-тестирования на первом этапе скрининга<sup>10</sup>.

Подводя итог, профессор Н.В. Зароченцева подчеркнула, что стратегия по ликвидации РШМ включает контрольные цели: вакцинацию против ВПЧ 90% девочек-подростков, скрининг на ВПЧ 70% женщин в возрасте 35 и 45 лет, доступность лечения от предракового заболевания или инвазивного РШМ 90% пациенткам. Основная цель стратегии – снизить смертность от РШМ. Внедрение подходов к профилактике, раннему выявлению и лечению предраковых изменений шейки матки с использованием вакцинации против ВПЧ, современных методов скрининга и лечения позволит снизить заболеваемость и смертность от РШМ, повысить качество и продолжительность жизни женщин в нашей стране. ❧

<sup>14</sup> Cervical screening: programme and colposcopy management. Guidelines for commissioners, screening providers and programme managers for NHS cervical screening. 3<sup>rd</sup> ed. 2016.

<sup>15</sup> Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения препарата Цервикон®-ДИМ у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; 3: 40–46.

<sup>16</sup> Ghelardi A., Parazzini F., Martella F., et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. Gynecol. Oncol. 2018; 151 (2): 229–234.





# XXV ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

Сентябрь 2024 года

## В РАМКАХ ФОРУМА

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



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

## ОРГАНИЗАТОРЫ

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



Подробнее на сайтах  
[mother-child.ru](http://mother-child.ru)  
и [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)

МЕДИ Экспо



# Нео-Пенотран® Форте Л

лидокаин 100 мг + метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг<sup>5</sup>

РЕКЛАМА

Exeltis

противобактериальное  
противогрибковое  
противовоспалительное  
противозудное

**Нео-Пенотран® Форте Л**  
Лидокаин + Метронидазол + Миконазол  
100 мг + 750 мг + 200 мг

Суппозитории вагинальные

ЭКСПЕРТ<sup>4,10</sup> В ТЕРАПИИ  
вагинальных инфекций

ГРИБ БАКТЕРИИ

## Первая линия терапии вагинальных инфекций и дисбиоза влагалища<sup>3,6,7</sup>

- Широкий спектр действия<sup>1</sup>
- Споспобствует снятию боли, зуда и отечности в первые минуты после введения<sup>2</sup>
- Предотвращает рецидивирование, разрушая биопленки<sup>3,6</sup>
- Метронидазол – 1-я линия терапии бактериального вагиноза<sup>8,9,10</sup>
- Миконазол – 1-я линия терапии вульвовагинального кандидоза (азоловый антимикотик)<sup>4,8,9</sup>

1. Мельниченко Е. А., Абакарова П. Р., Борокина Т. В. и др. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия. Гинекология. 2014; 5: 43–47. 2. Адаптировано: А. Е. Мидова. Рациональная фармакотерапия основных заболеваний влагалища. Гинекология. 2014; 01. 3. О чем молчат женщины? Диспаруния и репродуктивное здоровье: информационный бюллетень / М. Р. Ораза, Ю. А. Бокеев, под ред. В. Е. Радченко. – М.: Редколлегия StatusPraesens, 2019. – 24 с. 4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин (издание 2). Москва, 2019 г., РОАГ. 5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нео-Пенотран® Форте Л – ЛП-000488. 6. S. Gebremedhin, B. Doroska-Bobkowska. Miconazole activity against candida biofilms developed on acrylic discs. Journal of physiology and pharmacology 2014; 65: 4: 593–600. 7. Клинические рекомендации: Аутоурство в гинекологии, 4-е изд., перераб. и доп., под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сулик. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2019. 8. Guidelines Centers for Disease Control and Prevention, 2021. 9. Guidelines. International Union against Sexually Transmitted Infections, U of STD&AIDS, 2018. 10. Клинические рекомендации «Бактериальный вагиноз». Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», М3 P9, 2022. <https://minzdrav.gov.ru>.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ Л**  
Регистрационный номер: ЛП 000488-190216. **Противопоказания:** метронидазол + миконазол + лидокаин. **Лекарственная форма:** суппозитории вагинальные. **Состав:** Каждый суппозиторий вагинальный содержит активные вещества: метронидазол (микронизированный) – 750,00 мг; миконазол микрот (микронизированный) – 200,0 мг; лидокаин – 100,0 мг. **Вспомогательные вещества:** вазелин. **Фармакоэкономическая группа:** противомикробное средство комбинированное (противогрибковое и противобактериальное средство + противозудное средство). **Идд. АТХ:** D02AG23. **Показания к применению:** лечение вагинитов, вызванных возбудителями рода Candida, Trichomonas и Gardnerella (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, бактериальный вагиноз), смешанной вагинальной инфекции. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к миконазолу, к производным метронидазола, а также к другим компонентам препарата, наличие белой пленчатости (наличием кандидоза), острого воспаления центральной нервной системы (ЦНС), в т.ч. эпилепсии. **Нарушение координации движений, головокружение (в т.ч. в анамнезе), повышенная утомляемость, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет.** **Способ применения и дозы.** Интравагинально. Препарат помещают по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней. При рецидивировании заболевания или отсутствии положительной динамики курс лечения до 14 дней. **Побочное действие:** обычно препарат Нео-Пенотран® Форте Л хорошо переносится. При применении препарата возможны побочные эффекты. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, запор, потеря аппетита, тошнота, рвота, ощущение тяжести в области полости рта, ощущение вкуса содурия, сыпь во рту, паронихия (обратимые случаи), изменение цвета языка / обложенный язык. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль, утомляемость, головокружение, одоропия, периферическая сенсорная нейропатия, спазмолитический синдром (включая спазмы), судороги, спутанность сознания и подострого мозжечкового синдрома (нарушение координации и сенилности движений, атаксия, дисметрия, нарушение походки, нистагм и тремор), которые проходят после отмены метронидазола. **Нарушения зрения:** повышенная слезоточивость, желтая слезоточивость, снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, мидриаз/миоз/зрительный нерв. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения. **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:** увеличение активности печеночных ферментов, развитие холестатического или смешанного гепатита и гепатолутомозного поражения печени, иногда сопровождающегося желтухой. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** сыпь, кожный зуд, гиперемия кожи, крапивница, пустулезная кожная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** возможно окрашивание мочи в коричнево-красный цвет, дисурия, полиурия, цистит, задержка мочи. **Нарушения со стороны иммунной системы:** анкилозирующий спондилит, синдром Шляттера. **Нарушения со стороны репродуктивной системы:** вагинальный кандидоз.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ООО «Алцея», Россия, 129110, г. Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 6, помещение I

Тел. +7 (495) 502-92-47

E-mail: [medinfo@alceapharma.ru](mailto:medinfo@alceapharma.ru), [safety@alceapharma.ru](mailto:safety@alceapharma.ru), [quality@alceapharma.ru](mailto:quality@alceapharma.ru), [www.alceapharma.ru](http://www.alceapharma.ru)



NR/RU/112023/753

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ