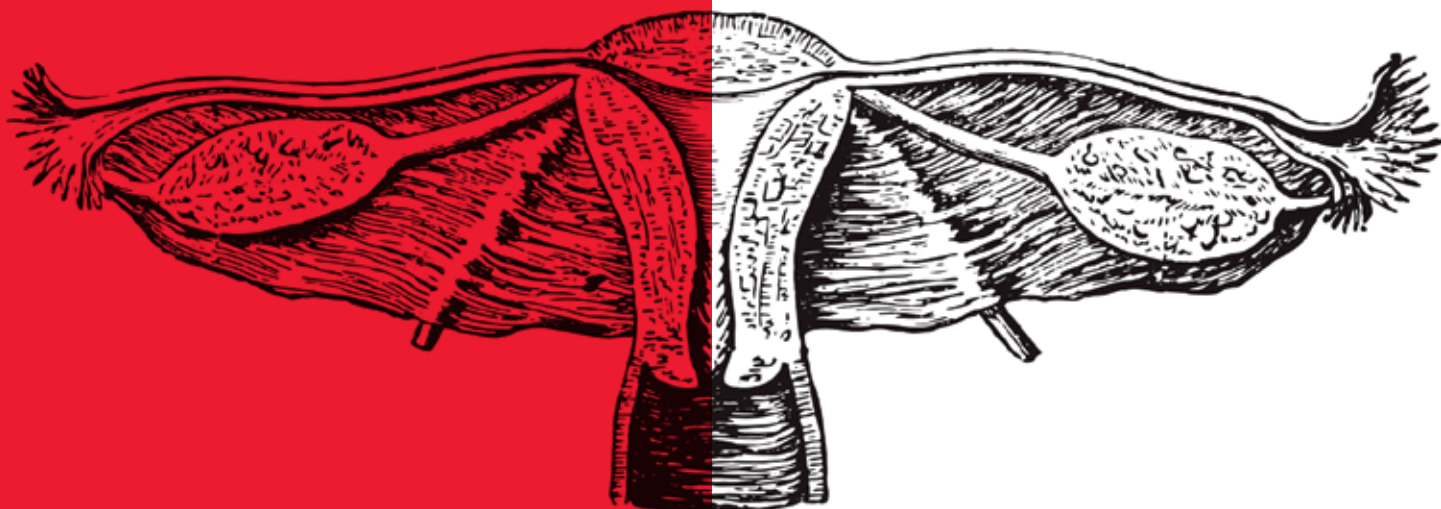


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **45** **ТОМ 20**  
**2024**



## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 4

Возможности  
цитологического  
исследования  
в диагностике  
патологии эндометрия

6

Диагностическая роль  
доплерографии  
маточных артерий  
в оценке аномальных  
маточных кровотечений

56

Рациональный выбор  
антибактериальной  
терапии  
в гинекологической  
практике  
в условиях возрастающей  
резистентности возбудителей

86



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

Свежие выпуски  
и архив журнала

# НОВАРИНГ®

(этинилэстрадиол + этногестрел)  
кольца вагинальные, 0,015 мг + 0,120 мг/сутки

## 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>2</sup>; <sup>б</sup> При отсутствии противопоказаний. Для женщин репродуктивного возраста (18-40 лет)<sup>4</sup>; <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. Oodsson K. et al. Efficacy and safety of a combined 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: an international study of user acceptability. Contraception. 2003; 67: 187-194.

**КЛЮЧЕВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА НОВАРИНГ® (этинилэстрадиол + этногестрел) 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 прอดромальные 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 кардиолину, 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. · 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 этногестрелу, 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 п. Новаринг® у девочек-подростков в возрасте до 18 лет). · Совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитапсир/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 опухоли. Ангионевротический отек и анафилаксия. Гепатит С. Применение Новаринг® следует прекратить до начала терапии комбинацией препаратов омбитапсир/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, рецидивы 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, выделения 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. 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.



Эффективная фармакотерапия. 2024.  
Том 20. № 45.  
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

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

**Руководитель проекта  
«Акушерство и гинекология»**

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

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. ВАСЮК, *д.м.н., профессор (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)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2024.  
Volume 20. Issue 45.  
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

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

**Advertising Manager  
'Obstetrics and Gynecology'**

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

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. VASUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
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)  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.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, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, 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.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,  
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),  
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),  
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, С.А. БОЙЦОВ,  
Г.А. БАРЫШНИКОВА, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,  
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР,  
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,  
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,  
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,  
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,  
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО, Е.В. ШЛЯХТО,  
М.Ю. ЩЕРБАКОВА  
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

### 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)  
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
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, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
N.S. TATAURSHCHIKOVA, 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.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,  
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),  
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),  
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, S.A. BOYTISOV,  
G.A. BARYSHNIKOVA, Yu.I. BUZIASHVILI,  
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, Ya.L. GABINSKY, M.G. GLEZER,  
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,  
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,  
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,  
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,  
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,  
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO, Ye.V. SHLYAKHTO,  
M.Yu. SHCHERBAKOVA  
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

### 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. TABEYeva, 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. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

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

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

### **Офтальмология**

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

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

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

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

### **Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС**

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

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

**Корректоры** О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

**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

**Correctors** O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

**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

- Л.Г. СОЗАЕВА, И.П. ШАБАЛОВА, А.Е. КАРПОВА,  
О.Л. ГЛАЗКОВА, Е.М. КУКОВЕНКО  
Патология эндометрия: возможности цитологических  
исследований в диагностике 6

## Проспективные исследования

- Д.Е. ГАЛКИНА, Д.В. ОКЛАДНИКОВ, Е.В. ОКЛАДНИКОВА,  
Т.А. МАКАРЕНКО, Е.Н. БОЧАНОВА, И.П. ИСКРА  
Состояние врожденного и адаптивного иммунитета  
у пациенток с послеродовым эндометритом 12
- К.В. НОСОВА, С.Г. ЦАХИЛОВА, Н. САКВАРЕЛИДЗЕ,  
Ю.В. СТЕПАНОВА, В.В. ЧАГОВЕЦ, А.О. ТОКАРЕВА,  
Н.А. ФРАНКЕВИЧ  
Прогностическая значимость липидных экстрактов мочи  
при плаценто-ассоциированных осложнениях беременности 20

## Обзор

- В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, П.К. ЯБЛОНСКИЙ, В.А. ЛИНДЕ, А.Д. ОБОРНЕВ,  
Н.Ю. КРЫЛОВА, А.Ю. ЛЕГОНЬКАЯ, Д.В. ФЕДОСОВА  
Актуальные вопросы патогенеза эндометриоза 30
- Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН,  
М.Д. ЮРКАНОВА, К.С. КУРБАТОВА, Ц.Н. ГЕВОРКЯН  
Новое в эндометриоз-ассоциированном бесплодии 36
- Е.В. СИБИРСКАЯ, А.Ю. КУРМАНГАЛЕЕВА,  
П.О. НИКИФОРОВА, Т.С. ПАНАСЕНКО, М.А. ФИЛАТОВА,  
Е.Д. БУРХАНСКАЯ, Е.А. ВОЛКОВА  
Роль рН-метрии в диагностике и профилактике гинекологических  
заболеваний: обзор литературы и анализ клинических случаев 48
- А.Ю. КУРМАНГАЛЕЕВА, Е.В. СИБИРСКАЯ,  
С.А. КОРОТКОВА, И.В. КАРАЧЕНЦОВА  
Диагностическая роль доплерографии маточных артерий  
в оценке аномальных маточных кровотечений 56
- Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА, А.Ю. ШАТИЛИНА  
Репродуктивное здоровье девочек с дефицитом массы тела 62
- Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА, К.И. АЛЯМКИНА  
Ювенильная беременность 68
- Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА, А.В. МАНЦЕВА  
Заболевания кишечника у детей:  
альянс детского гинеколога и педиатра 74
- Е.В. СИБИРСКАЯ, С.Ф. ТОРУБАРОВ, Л.В. ЗАХАРОВА,  
Е.Д. БУРХАНСКАЯ  
Роль комплексной диагностики в выявлении опухолей  
придатков матки у детей 80

## Медицинский форум

- Прегравидарная подготовка пациенток с воспалительными  
заболеваниями органов малого таза перед применением  
вспомогательной репродуктивной технологии:  
обязательные шаги для успешного материнства 84
- Антибиотикорезистентность в акушерско-гинекологической  
практике: рациональный выбор антибактериальной терапии 86
- Хронический эндометрит: проблема верификации диагноза 88
- Профилактика рецидивов инфекционно-воспалительных  
заболеваний репродуктивной системы 92
- Реабилитация после родов: неупущенные возможности 102

# Contents

## Clinical Studies

- L.G. SOZAEVA, I.P. SHABALOVA, A.Ye. KARPOVA,  
O.L. GLAZKOVA, Ye.M. KUKOVENKO  
Endometrial Pathology: the Possibilities of Cytological Studies  
in Diagnosis

## Prospective Studies

- D.Ye. GALKINA, D.V. OKLADNIKOV, Ye.V. OKLADNIKOVA,  
T.A. MAKARENKO, Ye.N. BOCHANOVA, I.P. ISKRA  
The State of Innate and Adaptive Immunity in Patients  
with Postpartum Endometritis
- K.V. NOSOVA, S.G. TSAKHILOVA, N. SAKVARELIDZE,  
Yu.V. STEPANOVA, V.V. CHAGOVETS, A.O. TOKAREVA,  
N.A. FRANKEVICH  
Prognostic Significance of Lipid Extracts of Urine  
in Placenta-Associated Pregnancy Complications

## Review

- V.F. BEZHENAR, P.K. YABLONSKY, V.A. LINDE, A.D. OBORNEV,  
N.Yu. KRYLOVA, A.Yu. LEGONKAYA, D.V. FEDOSOVA  
Topical Issues of the Pathogenesis of Endometriosis
- L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN,  
S.G. ISAEVA, M.D. YURKANOVA, K.S. KURBATOVA, Ts.N. GEVORKYAN  
New in Endometriosis-Associated Infertility
- Ye.V. SIBIRSKAYA, A.Yu. KURMANGALEEVA,  
P.O. NIKIFOROVA, T.S. PANASENKO, M.A. FILATOVA,  
Ye.D. BURKHANSKAYA, Ye.A. VOLKOVA  
The Role of pH-Metry in the Diagnosis and Prevention of Gynecological  
Diseases: Literature Review and Analysis of Clinical Cases
- A.Yu. KURMANGALEEVA, Ye.V. SIBIRSKAYA,  
S.A. KOROTKOVA, I.V. KARACHENTSOVA  
Diagnostic Role of Doppler Ultrasonography of Uterine Arteries  
in the Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding
- Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA, A.Yu. SHATILINA  
Reproductive Health of Girls with Body Weight Deficiency
- Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA, K.I. ALYAMKINA  
Juvenile Pregnancy
- Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA, A.V. MANTSEVA  
Intestinal Diseases in Children:  
Alliance of Obstetrician-Gynecologist and Pediatrician
- Ye.V. SIBIRSKAYA, S.F. TORUBAROV, L.V. ZAKHAROVA,  
Ye.D. BURKHANSKAYA  
The Role of Complex Diagnostics in the Detection of Tumors  
of the Uterine Appendages in Children

## Medical Forum

- Pre-Gravidar Training of Patients with Inflammatory  
Diseases of the Pelvic Organs Before Using  
Assisted Reproductive Technology:  
Mandatory Steps for Successful Motherhood
- Antibiotic Resistance in Obstetric and Gynecological Practice:  
a Rational Choice of Antibacterial Therapy
- Chronic Endometritis: the Problem of Diagnosis Verification
- Prevention of Recurrence of Infectious  
and Inflammatory Diseases of the Reproductive System
- Postpartum Rehabilitation: Not Missed Opportunities



# 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> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

<sup>2</sup> Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>3</sup> Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина

## Патология эндометрия: возможности цитологических исследований в диагностике

Л.Г. Созаева, к.м.н.<sup>1</sup>, И.П. Шабалова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.Е. Карпова, к.м.н.<sup>2</sup>, О.Л. Глазкова, к.м.н.<sup>1,3</sup>, Е.М. Куковенко, к.м.н.<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Асель Ерсаиновна Карпова, aselique@gmail.com

Для цитирования: Созаева Л.Г., Шабалова И.П., Карпова А.Е. и др. Патология эндометрия: возможности цитологических исследований в диагностике. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-6-10

**Цель** – уточнить возможности цитологического исследования в диагностике патологии эндометрия.

**Материал и методы.** Обследовано 136 пациенток в возрасте 35–66 лет, у которых имелись показания для оценки состояния эндометрия. Проводили традиционное и жидкостное цитологические исследования, результаты которых сравнивали с результатами гистологического исследования.

Из материала жидкостной цитологии готовили препарат для иммуноцитохимического исследования, которое выполняли непрямым иммуноферментным методом по протоколу с применением антител к p53, СЕА, РТЕН, р63 в системе детекции PrimeVizion.

**Результаты.** При использовании традиционного цитологического исследования диагноз совпадал с гистологическим в 83,9%, а при использовании жидкостной цитологии – в 75,8%. При этом при гиперплазии с атипией и аденокарциноме совпадение было полным в случае применения каждого из методов. Статистически значимое различие экспрессии иммуноцитологических маркеров между пациентками с доброкачественной патологией (гиперплазия без атипии) и предраковым состоянием и раком эндометрия имеет место в отношении СЕА. При гиперплазии без атипии чувствительность традиционной цитологии составила 68,4%, специфичность – 81,7%, чувствительность и специфичность жидкостной цитологии – 61,8 и 88,3% соответственно. При аденокарциноме аналогичные показатели составили соответственно 45,8 и 97,4% в случае традиционной цитологии и 66,7 и 97,4% – в случае жидкостной. В то же время при объединении пациенток с аденокарциномой и атипической гиперплазией в одну группу чувствительность обоих методов достигала 100%, специфичность – 97,2%.

**Заключение.** Анализ полученных результатов позволяет предположить, что точность цитологических исследований у пациенток при обследовании эндометрия можно увеличить за счет одновременного выполнения традиционной и жидкостной цитологии. Например, у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии прогностическая ценность положительного результата (PPV) для традиционной цитологии составила 82,5%, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 67,1% ( $\chi^2$ -квadrat 33,8301,  $p$  ( $df = 1$ ) < 0,0001). В той же группе пациенток для жидкостной цитологии PPV составил 87,0%, NPV – 64,6% ( $\chi^2$ -квadrat 35,2597,  $p$  ( $df = 1$ ) < 0,0001). Но при выполнении традиционной цитологии в комбинации с жидкостной PPV увеличился до 88,9%, а NPV – до 72,6% ( $\chi^2$ -квadrat 51,8644,  $p$  ( $df = 1$ ) < 0,0001).

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, традиционная цитология, жидкостная цитология, иммуноцитохимия





**В** настоящее время диагностика и лечение доброкачественной патологии и рака эндометрия являются одними из наиболее актуальных проблем. Частота гиперплазии эндометрия составляет 133 на 100 тыс. женщин. При этом максимум заболеваемости приходится на возраст 50–54 года, минимум – на возраст до 30 лет. Атипичная гиперплазия эндометрия, при которой вероятность развития рака достигает 27,5%, диагностируется у 17 из 100 тыс. женщин. Рак эндометрия (18,8 на 100 тыс. населения) значимо «молодеет», среднегодовой темп прироста его частоты составляет 2,18% [1–3].

Золотым стандартом диагностики заболеваний эндометрия признана гистероскопия/офисная гистероскопия с биопсией эндометрия и последующим патоморфологическим исследованием. В отличие от него традиционная цитология (ТЦ) занимает более скромную позицию [4, 5]. В последнее время в цитологической диагностике дисплазии и рака шейки матки, рака мочевого пузыря и новообразований ряда других локализаций значительную роль стал играть метод жидкостной цитологии (ЖЦ) [6, 7]. Метод ЖЦ основан на приготовлении тонкослойных цитологических препаратов из материала, помещенного в специальную среду после забора. По сравнению с традиционными мазками на приготовление и последующий анализ тонкослойных препаратов значительно меньше влияет человеческий фактор [8, 9]. Тонкослойные препараты можно также использовать для иммуноцитохимического исследования [10–15]. Применение ЖЦ, а также комбинации ТЦ и ЖЦ ассоциируется с новыми возможностями в комплексной диагностике патологии эндометрия [16, 17].

*Цель* – уточнить возможности цитологического исследования в диагностике патологии эндометрия.

## Материал и методы

Обследовано 136 пациенток в возрасте 35–66 лет, у которых имелись показания для оценки состояния эндометрия (аномальные маточные кровотечения, маточные кровотечения после менопаузы, эхографические признаки патологии эндометрия, а также необходимость предоперационного обследования по поводу других заболеваний). Материал для цитологического исследования был получен методом аспирации из полости матки. Ткань для гистологического исследования получали при раздельном curettage матки или после гистерэктомии. Материал для ТЦ сразу после получения наносили на предметные стекла и впоследствии окрашивали по Паппенгейму, для ЖЦ – помещали в вилу с консервантом. Сначала автоматизированным методом с использованием технологии фильтрации с последующей окраской по Папаниколау на приборе Эмкостейнер АФОМК готовили препарат для собственно цитологического исследования и оценки клеточности. Из оставшегося материала при достаточной клеточности (не менее 100 клеток в тонкослойном препарате) готовили препарат для иммуноцитохимического исследова-

ния (ИЦХИ). ИЦХИ выполняли непрямым иммуноферментным методом по протоколу с применением антител к p53, СЕА, PTEN, p63 в системе детекции PrimeVizion, оценивая экспрессию маркеров качественно по наличию окрашивания зоны локализации антигена. При изучении экспрессии СЕА оценивали мембранную и цитоплазмную реакции, для PTEN – окрашивание ядер и цитоплазмы, для p53 и p63 – ядерную реакцию. Гистологические исследования проводили по традиционной методике.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с применением пакета программ StatTech v. 2.6.2. Расчет диагностических показателей методов традиционной и жидкостной цитологии (чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности, отрицательной прогностической ценности) осуществляли методом бинарной логической регрессии с использованием четырехпольных таблиц сопряженности чувствительности. Статистически достоверными считались различия между сравниваемыми величинами при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

В группе пациенток, у которых при гистологическом исследовании препарата эндометрия была выявлена наиболее тяжелая патология (гиперплазия с атипией или рак эндометрия), во всех наблюдениях результаты гистологического исследования и ТЦ совпали (рис. 1). У пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии или без патологии эндометрия, по данным морфологического исследования, имела место гипердиагностика при ТЦ. Так в 3,9% случаев при гиперплазии без атипии диагностирована атипичная гиперплазия или рак. В 11,8% наблюдений при гиперплазии без атипии исследуемый материал признан неинформативным. У пациенток с нормальным эндометрием

- Аденокарцинома или гиперплазия эндометрия с атипией
- Гиперплазия эндометрия без атипии
- Отсутствие морфологической патологии эндометрия
- Неинформативный материал

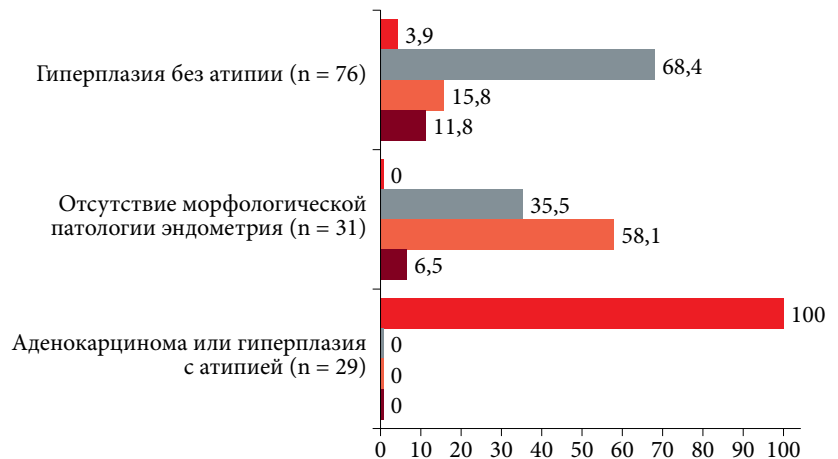


Рис. 1. Сравнение результатов традиционного цитологического и гистологического исследований эндометрия

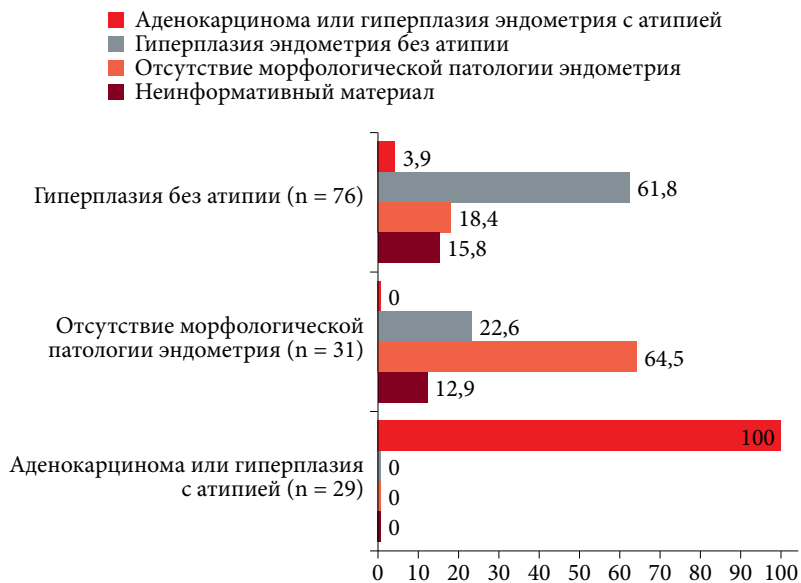


Рис. 2. Сравнение результатов жидкостного цитологического и гистологического исследований эндометрия



Рис. 3. Экспрессия ИЦХ-маркеров при различной патологии на материале ЖЦ (для SEA  $p$  (df = 2) = 0,0311, для PTEN – 0,5305, для p53 – 0,3052, для p63 – 0,4613)



Рис. 4. Специфичность и чувствительность цитологических методов при различной патологии эндометрия (%)

при ТЦ ошибочно в 35,5% случаев диагностирована гиперплазия без атипии, а в 6,5% случаев материал оказался неинформативным.

При выполнении ЖЦ (рис. 2) также имели место заключения о наличии неинформативного материала. Такое предварительное заключение давали при обнаружении в препарате менее пяти структур из клеток эндометрия. Но в таком случае методика позволяет приготовить препарат с большей концентрацией клеточного материала. Если и второй препарат не содержит достаточного количества клеток, материал признают неинформативным. При ЖЦ заключений о неинформативности материала было больше (11,8%), чем при ТЦ (8,1%). При анализе материала обоими методами такое заключение было дано только в 5,9% наблюдений. При ЖЦ также имела место гипердиагностика в группах пациенток с гиперплазией без атипии и в отсутствие патологии эндометрия.

В целом при использовании ТЦ у пациенток с информативным материалом диагноз совпал с гистологическим в 83,9% наблюдений, а при использовании ЖЦ – в 75,8%. При этом при гиперплазии с атипией и аденокарциноме совпадение было полным на фоне применения каждого метода. Следует отметить, что ЖЦ предоставляет лучшие условия для диагностики аденокарциномы. При ТЦ-анализе мешают «загрязнение» препарата и более выраженные некротические изменения в клетках. В препарате ЖЦ наличие полиморфных клеток с гиперхромными ядрами не вызывает сомнений в злокачественном характере процесса. По нашим наблюдениям, при ТЦ клетки выглядят крупнее, чем при ЖЦ, более выражены разрушения клеток, тогда как при ЖЦ лучше сохраняются как сами клетки, так и структура ядер. Вероятно, целесообразно применять комбинацию обоих методов.

По нашим данным, статистически значимое различие экспрессии ИЦХ-маркера между пациентками с доброкачественной патологией (гиперплазия без атипии) и предраковым состоянием и раком эндометрия имеет место только в отношении SEA, но не для других исследованных маркеров. Это позволяет рекомендовать исследование SEA в комплексной диагностике рака эндометрия в цитологических исследованиях (рис. 3).

При гиперплазии без атипии чувствительность ТЦ составила 68,4%, специфичность – 81,7% (рис. 4), чувствительность и специфичность ЖЦ – 61,8 и 88,3%. При аденокарциноме для ТЦ эти показатели составили соответственно 45,8 и 97,4%, для ЖЦ – 66,7 и 97,4%. В то же время при объединении пациенток с аденокарциномой и атипической гиперплазией в одну группу чувствительность как ТЦ, так и ЖЦ достигла 100%, специфичность – 97,2%.

Анализ полученных нами результатов позволяет предположить, что точность цитологических исследований у пациенток при обследовании эндометрия можно увеличить за счет одновременного выполнения ТЦ и ЖЦ. Например, у пациенток с гиперплазией



эндометрия без атипии прогностическая ценность положительного результата (PPV) для ТЦ составила 82,5%, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) – 67,1% (хи-квадрат 33,8301,  $p$  ( $df = 1$ ) < 0,0001). В той же группе пациенток для ЖЦ PPV составил 87,0%, NPV – 64,6% (хи-квадрат 35,2597,  $p$  ( $df = 1$ ) < 0,0001). Но при выполнении ТЦ и ЖЦ в комбинации PPV увеличился до 88,9%, а NPV – до 72,6% (хи-квадрат 51,8644,  $p$  ( $df = 1$ ) < 0,0001) (рис. 5).

### Заключение

Получение из полости матки материала для гистологической диагностики (гистероскопия + кюретаж) сопровождается хирургическим риском, достаточно значительным в некоторых группах больных (пациентки старческого возраста, с рубцом на матке, хроническим эндометритом и т.д.), а также риском, связанным с необходимостью обезболивания, достаточно существенным при сопутствующей соматической патологии.

Применение офисной гистероскопии не требует внутривенного обезболивания с сохранением спонтанного дыхания, являющегося стандартом при гистероскопии и раздельном кюретаже матки. В данном аспекте взятие материала без расширения канала шейки матки, как при цитологических исследованиях, более безопасно.

Другим, заслуживающим обсуждения обстоятельством, является то, что при гистероскопии (в том числе офисной) расширение полости матки раствором под некоторым давлением в той или иной степени сопровождается интравазацией и, вероятно, не рассматривается как абластичный метод. Сказанное относится и к кюретажу «вслепую». Видимо, аспирация из полости матки ассоциируется с меньшим риском.

Цитологическое исследование нуждается в совершенствовании. Одним из его направлений может быть одновременное выполнение ТЦ и ЖЦ (с ИЦХИ по показаниям). Важно, что во многих случаях из материала для ЖЦ при наличии в нем тканевых фрагментов можно приготовить клеточные блоки, то есть получить информацию о гистологическом строении. Если будет достигнута эффективность и точность, приближающая цитологическое исследование к золотому стандарту гистологического исследования,

В последнее время в цитологической диагностике дисплазии и рака шейки матки, рака мочевого пузыря и новообразований ряда других локализаций все большее распространение получает метод жидкостной цитологии, основанный на приготовлении тонкослойных цитологических препаратов из материала, помещенного в специальную среду после забора. Тонкослойные препараты можно также использовать для иммуноцитохимического исследования



Рис. 5. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов цитологических исследований при гиперплазии эндометрия без атипии (%)

то сферой применения метода может стать как минимум контроль консервативного лечения патологии эндометрия. Интересно рассмотреть приемлемость выполнения цитологического исследования вместо кюретажа при контроле консервативного лечения атипической гиперплазии эндометрия у пациенток с репродуктивными планами, что предположительно уменьшит риск развития хронического эндометрита. Можно также обсуждать вопрос получения цитологического материала у пациенток с высоковероятным раком эндометрия (по данным ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии) и принятия как минимум положительного заключения как окончательного вместо гистологического.

### Литература

1. Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L., et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 200 (6): 678.e1–6.
2. Клинические рекомендации. Гиперплазия эндометрия – 2021-2022-2023 (01.07.2021). Утверждены Минздравом России.
3. Рак тела матки и саркомы матки. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С54. Возрастная группа: взрослые. 2021.
4. Munakata S. Diagnostic value of endometrial cytology and related technology. Diagn. Cytopathol. 2022; 50 (7): 363–366.
5. Карпова А.Е., Шабалова И.П., Касоян К.Т. и др. Значение цитологического исследования в диагностике патологии эндометрия. Медицинский алфавит. 2022; 19: 28–32.
6. Akca Y., Erkilic S. Diagnostic utility of ThinPrep Imaging System® for detecting atypical glandular cells in cervical smear samples. Diagn. Cytopathol. 2023; 51 (2): 135–139.



7. Geldenhuis L., Murray M.L. Sensitivity and specificity of the Pap smear for glandular lesions of the cervix and endometrium. *Acta Cytol.* 2007; 51 (1): 47–50.
8. Norimatsu Y., Yanoh K., Hirai Y., et al. A diagnostic approach to endometrial cytology by means of liquid-based preparations. *Acta Cytol.* 2020; 64 (3): 195–207.
9. DeJong S.R., Bakkum-Gamez J.N., Clayton A.C., et al. Tao brush endometrial cytology is a sensitive diagnostic tool for cancer and hyperplasia among women presenting to clinic with abnormal uterine bleeding. *Cancer Med.* 2021; 10 (20): 7040–7047.
10. Norimatsu Y., Yanoh K., Kobayashi T.K. The role of liquid-based preparation in the evaluation of endometrial cytology. *Acta Cytol.* 2013; 57 (5): 423–435.
11. Gbelcová H., Gergely L., Šišovský V., et al. PTEN mutations as predictive marker for the high-grade endometrial cancer development in slovak women. *Physiol. Res.* 2022; 71 (Suppl 1): S125–S135.
12. Nguyen T.T., Hachisuga T., Urabe R., et al. Significance of p53 expression in background endometrium in endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2015; 466 (6): 695–702.
13. Houghton O., McCluggage W.G. The expression and diagnostic utility of p63 in the female genital tract. *Adv. Anat. Pathol.* 2009; 16 (5): 316–321.
14. Neunteufel W., Breitenecker G. CA 19-9, CA 125 and CEA in the endometrial mucosa during the menstrual cycle, in atypical hyperplasia and endometrial carcinoma. *Cancer Lett.* 1989; 48 (1): 77–83.
15. Tsionou C., Minaretzis D., Papageorgiou I., et al. Expression of carcinoembryonic antigen and ferritin in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Gynecol. Oncol.* 1991; 41 (3): 193–198.
16. Карпова А.Е., Созаева Л.Г., Шабалова И.П. Традиционная и жидкостная цитология в диагностике неопухолевых поражений и опухолей эндометрия. *Российский онкологический журнал.* 2021; 26 (3): 85–92.
17. Карпова А.Е., Шабалова И.П., Созаева Л.Г., Тумгоева Л.Б. Значение комплексного цитологического исследования в диагностике патологии эндометрия. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2021; 66 (2): 87–94.

### Endometrial Pathology: the Possibilities of Cytological Studies in Diagnosis

L.G. Sozaeva, PhD<sup>1</sup>, I.P. Shabalova, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.Ye. Karpova, PhD<sup>2</sup>, O.L. Glazkova, PhD<sup>1,3</sup>, Ye.M. Kukovenko, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children

<sup>3</sup> S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center

Contact person: Asel Ye. Karpova, aselique@gmail.com

**Purpose** is to clarify the possibilities of cytological examination in the diagnosis of endometrial pathology.

**Material and methods.** 136 patients aged 35–66 years were examined, who had indications for assessing the condition of the endometrium. Traditional and liquid cytological examinations were performed, the results of which were compared with the results of histological examination. A preparation was prepared from liquid cytology material for immunocytochemical examination, which was performed by an indirect enzyme immunoassay protocol using antibodies to p53, CEA, PTEN, p63 in the PrimeVizion detection system.

**Results.** When using traditional cytological examination, the diagnosis coincided with the histological one in 83.9%, and when using liquid cytology – in 75.8%. At the same time, in hyperplasia with atypia and adenocarcinoma, the coincidence was complete in the case of each of the methods. A statistically significant difference in the expression of immunocytological markers between benign pathology (hyperplasia without atypia) and precancerous condition and endometrial cancer occurs in relation to CEA. In hyperplasia without atypia, the sensitivity of traditional cytology was 68.4%, specificity – 81.7%, sensitivity and specificity of liquid cytology – 61.8 and 88.3%, respectively. In adenocarcinoma, similar indicators were 45.8 and 97.4% in the case of traditional cytology and 66.7 and 97.4%, respectively, in the case of liquid cytology. At the same time, when combining patients with adenocarcinoma and atypical hyperplasia into one group, the sensitivity of both methods reached 100%, specificity – 97.2%.

**Conclusion.** The analysis of the obtained results suggests that the accuracy of cytological studies in patients during endometrial examination can be increased by simultaneous performance of traditional and liquid cytology. For example, in patients with endometrial hyperplasia without atypia, the prognostic value of a positive result (PPV) for traditional cytology was 82.5%, the prognostic value of a negative result (NPV) was 67.1% ( $\chi^2 = 33.8301$ ,  $p$  ( $df = 1$ )  $< 0.0001$ ). In the same group of patients for liquid cytology, PPV was 87.0%, NPV was 64.6% ( $\chi^2 = 35.2597$ ,  $p$  ( $df = 1$ )  $< 0.0001$ ). But when performing traditional cytology in combination with liquid, PPV increased to 88.9%, and NPV – to 72.6% ( $\chi^2 = 51.8644$ ,  $p$  ( $df = 1$ )  $< 0.0001$ ).

**Keywords:** endometrial hyperplasia, endometrial cancer, traditional cytology, liquid cytology, immunocytochemistry



Министерство здравоохранения РФ  
Федеральное медико-биологическое агентство  
Союз реабилитологов России



# Российский конгресс с международным участием

## ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

16–17 декабря 2024 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Европы, д. 2, гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте:

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

Информационная поддержка:



Технический организатор:  
ООО «МЦРК»

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup> Центральная научно-исследовательская лаборатория Красноярского государственного медицинского университета

# Состояние врожденного и адаптивного иммунитета у пациенток с послеродовым эндометритом

Д.Е. Галкина, к.м.н.<sup>1</sup>, Д.В. Окладников, к.м.н.<sup>1</sup>, Е.В. Окладникова, к.м.н.<sup>1</sup>, Т.А. Макаренко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Е.Н. Бочанова, д.м.н.<sup>1</sup>, И.П. Искра, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Дарья Евгеньевна Галкина, dashsemch@mail.ru

Для цитирования: Галкина Д.Е., Окладников Д.В., Окладникова Е.В. и др. Состояние врожденного и адаптивного иммунитета у пациенток с послеродовым эндометритом. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 12–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-12-19

**Введение.** Наиболее часто в общей структуре гнойно-воспалительных осложнений послеродового периода встречается послеродовый эндометрит (ПЭ), процент которого достигает максимальных значений в группе пациенток после оперативного родоразрешения. Ведущая роль в исходе заболевания также отводится резистентности микробиологических патогенов и слаженной работе локального и системного иммунитета беременной и родильницы.

**Цель** – определить особенности системного иммунитета у пациенток с ПЭ средней степени тяжести после самопроизвольных и абдоминальных родов с учетом различных вариантов микробных ассоциаций.

**Материал и методы.** На клинических базах Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого в период 2021–2023 гг. был проведен проспективный анализ показателей системного иммунитета в венозной крови 180 пациенток позднего послеродового периода. Иммунологические исследования проводились на цитофлуориметре Cytomics FC 500 с источником излучения в виде аргонового лазера с длиной волны 488 нм и твердотельным лазером с длиной волны 633 нм, а также на биохимическом анализаторе Sapphire 400. Статистический анализ осуществлялся в программе IBM SPSS STATISTICS с применением стандартных методик.

**Результаты.** В группе родильниц с ПЭ сочетанной этиологии в отличие от родильниц с ПЭ только бактериальной этиологии был повышен уровень лимфоцитов, CD3+45+Т-лимфоцитов, CD3+CD8+ цитотоксических лимфоцитов, CD3-CD16+56 NK-лимфоцитов. У родильниц с ПЭ смешанной этиологии после оперативных родов (в отличие от пациенток с ПЭ после самопроизвольных родов) определяются более высокие показатели лейкоцитов, лимфоцитов, CD3+45+Т-лимфоцитов, CD3-CD16+56 NK-лимфоцитов, CD3+CD8+ цитотоксических лимфоцитов, а также более высокий уровень С-реактивного белка ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Несомненно, проблема ведения пациенток с ПЭ крайне актуальна, причем клинически хуже прогноз у женщин после оперативного родоразрешения, поскольку операция ассоциируется не только с высоким риском контаминации раны, но и с факторами, снижающими как локальный, так и системный иммунитет. Полиэтиологичность патогенных агентов и иммунологические особенности макроорганизма в пуэрперии требуют дополнительной коррекции патогенетической терапии, а также включения в схемы лечения иммуномодулирующих препаратов.

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, послеродовый эндометрит





Гнойно-воспалительные заболевания (ГВЗ) послеродового периода (ПП) не демонстрируют тенденции к снижению и в общей структуре осложнений пуэрперия могут достигать 18–20% [1–3]. Лидирующую позицию среди ГВЗ ПП занимает послеродовый эндометрит (ПЭ), причем в группах риска после абдоминальных родов его частота иногда достигает 25%, а в случае экстренного оперативного родоразрешения – 45% [2].

В связи с увеличением частоты выполнения абдоминального родоразрешения операция кесарева сечения (КС) считается определяющим фактором риска повышения частоты ГВЗ ПП. Несмотря на совершенствование методики, внедрение превентивных методов антибиотикопрофилактики и применение современного шовного материала, собственно оперативное вмешательство со вскрытием полости матки является заведомой угрозой контаминирования. По данным ряда исследований, в 25% КС необоснованно. В свою очередь сформировавшийся рубец на матке далеко не всегда обоснованное показание к оперативному родоразрешению [3–7].

Одними из самых грозных осложнений абдоминальных родов являются акушерский перитонит и сепсис. Несмотря на то что частота таких осложнений не превышает 2%, именно на эти случаи приходится максимальное число летальных исходов (15–40%) [8, 9].

Несомненно, своевременная диагностика и терапия – залог благополучного исхода с возможным сохранением репродуктивной функции при наличии условий: верифицированном и санированном первичном очаге инфекции (матка), непрогрессирующей полиорганной недостаточности, отсутствии клиники шока, наличии эффекта от системной консервативной терапии [9, 10]. Однако следует понимать, что тяжесть ГВЗ ПП и септических осложнений напрямую зависит не только от общесоматического состояния больной, хирургической ситуации, но и от состояния локального и системного иммунитета роженицы [9, 10].

Залог успешного течения послеродового периода закладывается во время имплантации. Так, на фоне нормально протекающей беременности изменяются механизмы взаимодействия между компартментами врожденного и адаптивного иммунитета. При этом факторы естественного иммунитета играют ведущую роль в иммунологической адаптации беременной [11]. Система врожденного иммунитета включает в себя эпителиальный барьер, гуморальные факторы (систему комплемента, лизоцим, растворимые белки – сурфактанты, дефензины, лизоцим и др.), клеточные элементы (естественные киллеры, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и др.) [12].

Типичный иммунный ответ инициируется клетками системы врожденного иммунитета, которая реагирует на экзогенные и эндогенные стимулы быстрее, чем система приобретенного (адаптивного) иммунитета [13–15]. В дальнейшем происхо-

дит активация провоспалительных цитокинов, что приводит к увеличению проницаемости сосудов, обеспечивая миграцию лейкоцитов и моноцитов из кровеносного русла в очаги воспаления [15]. Указанные процессы реализуются благодаря синтезу хемокинов активированными клетками врожденного иммунитета, а именно эпителиальными и дендритными клетками, нейтрофилами. Впоследствии наблюдается дифференцировка моноцитов в макрофаги, которые осуществляют фагоцитоз и элиминацию клеток, подвергшихся апоптозу [16]. Активированные макрофаги и дендритные клетки также являются антигенпрезентирующими клетками для клеток адаптивного иммунитета. При контакте с подвергшимися апоптозу клетками макрофаги способны выделять противовоспалительные цитокины: трансформирующий фактор роста бета и интерлейкин 10, ограничивающие очаг воспаления и индуцирующие репарацию тканей [17–19]. NK-клетки (натуральные киллеры), попадающие в очаг воспаления позже, чем макрофаги, обладают цитолитической и иммуномодулирующей активностью [17–19]. Таким образом, система врожденного иммунитета первой распознает патогены и обеспечивает адекватный иммунный ответ. В случае ее нормального функционирования воспалительный процесс способен к самоограничению и разрешается без избыточного повреждения тканей. При избыточной или недостаточной реакции системы врожденного иммунитета на патоген возникает неконтролируемое хроническое воспаление со значительным повреждением тканей. В результате развиваются тяжелые гнойно-воспалительные и септические состояния с высоким риском летального исхода [20].

Уже на ранних сроках беременности увеличивается число фагоцитов (гранулоцитов и моноцитов), усиливаются фагоцитоз, генерация активных форм кислорода [21–25]. При возникновении риска инфекционного осложнения активируются полиморфноядерные фагоциты, которые используют сходные с макрофагами механизмы бактерицидного действия с увеличением связывания и поглощения микроорганизмов в присутствии опсонизирующих факторов (антител и фрагментов комплемента) [26–30].

Таким образом, поддержание иммунологического баланса за счет взаимодействия макроорганизма беременной, плода, плаценты и компонентов врожденного и адаптивного иммунитета обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам на протяжении не только периода беременности, родов, но и всего ПП.

Определяющим фактором в иммунном ответе является инициирующий агент. Доказано существование классических форм ответа на вирусную и бактериальную инфекцию. При вирусном поражении в состоянии иммунной системы наиболее часто имеют место более низкие по сравнению с бактериальной инфекцией уровни лейкоцитов, высокий лимфоцитоз, Т-клеточный иммунодефицит, в стадии

обострения – высокие показатели NK- и T-NK-клеток. Содержание С-реактивного белка (СРБ) остается в пределах нормы или незначительно ее превышает. При этом ведущую роль в иммунном ответе играет длительный характер воздействия вируса, что зачастую сопровождается повышением уровня иммуноглобулина (Ig) G.

Ответ иммунной системы на бактериальные агенты, как правило, характеризует острый процесс, при этом иммунограммы демонстрируют высокий лейкоцитоз при низкой концентрации лимфоцитов, повышение уровня нейтрофилов, особенно за счет сегментоядерных форм. Количество Т-лимфоцитов (CD3+) может быть в пределах нормы или несколько превышать ее, количество NK-клеток не изменяется или незначительно снижается. При этом определяются высокие уровни СРБ и циркулирующих иммунных комплексов. У больных с бактериальным поражением повышаются уровни IgM, IgA и IgG. Однако зачастую у родильниц с гнойно-воспалительными осложнениями пуэрперия имеют место агенты микст-инфекций, что может отражаться на показателях иммунограммы и влиять на эффективность терапии.

Ввиду актуальности вопросов своевременной диагностики, лечения и профилактики послеродовых гнойно-воспалительных осложнений, особенно тяжелых септических форм, целью исследования стало изучение особенностей системного иммунитета у женщин с ПЭ.

Несмотря на то что по данной проблеме проводились как отечественные, так и зарубежные исследования, некоторые вопросы, касающиеся патогенеза и закономерностей иммунного ответа, остаются открытыми.

**Цель** – определить особенности системного иммунитета у пациенток с ПЭ средней степени тяжести после самопроизвольных и абдоминальных родов с учетом различных вариантов микробных ассоциаций.

## Материал и методы

На клинических базах Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого в период 2021–2023 гг. был проведен проспективный анализ показателей системного иммунитета в венозной крови 180 пациенток позднего ПП. Из них – 50 женщин с неосложненным течением пуэрперия, 80 – с ПЭ средней степени тяжести, в частности 50 пациенток с ПЭ и сопутствующими вирусными инфекциями и 30 родильниц с ПЭ без сопутствующей вирусной нагрузки (рис. 1). Микроорганизмы идентифицировали до вида методом MALDI-ToF масс-спектрометрии на аппарате Vitek MS (bioMérieux, Франция). Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера – Хинтона и автоматическим методом на микробиологическом анализаторе Vitek-2 compact (bioMérieux, Франция). Результаты интерпретировали в соответствии с текущей на момент тестирования выделенного изолята версией экспертных правил определения чувствительности Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). Разделение пациенток на группы проводили после получения результатов анализов ПЦР на определенные вирусы папилломы человека (ВПЧ), простого герпеса (ВПГ) 1-го, 2-го и 6-го типов, Эпштейна – Барр, цитомегаловируса (ЦМВ).

Критериями включения были репродуктивный возраст, ПП до 28 суток включительно, диагноз средней формы ПЭ, самопроизвольные роды (СР) или роды путем операции КС.

Критерии исключения из исследования: поздний ПП (29–42-е сутки), легкая форма ПЭ, акушерский перитонит, акушерский сепсис, вагинит, воспалительные заболевания придатков матки, диагностированные инфекции, передаваемые половым путем, в том числе в ПП, новая коронавирусная инфекция во время беременности и в ПП в течение 21-й недели после родоразрешения.

Забор крови в группах исследования выполняли на 8–10-е сутки ПП.

Статистический анализ осуществляли с использованием программы IBM SPSS STATISTICS. Необходимый объем выборки определяли табличным методом. Нормальность распределения оценивали с помощью вычисления критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса с уровнем критической значимости  $p > 0,05$ . В этом случае распределение признака считалось подчиняющимся закону нормального распределения. Описательная статистика представлена в виде качественных данных в процентах. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При распределении признаков, отличающихся от нормального, описательную статистику представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Для сравнения трех и более независимых групп по одному количественному

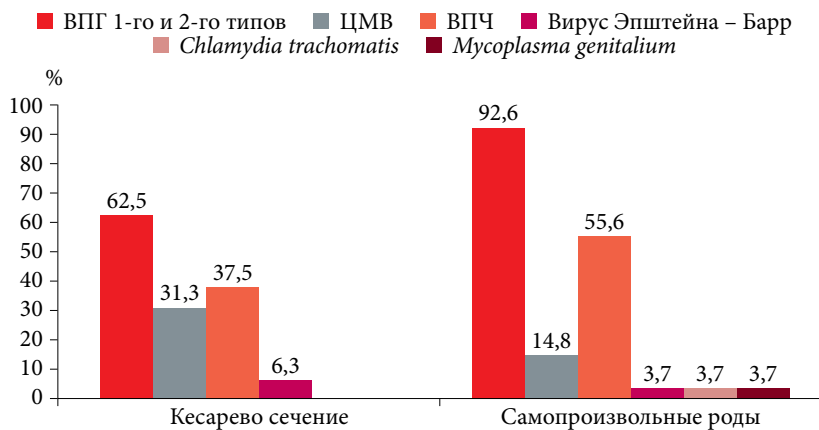


Рис. 1. Структура генитальных форм инфекций в активной фазе или фазе обострения процесса у женщин с ПЭ после операции кесарева сечения и самопроизвольных родов

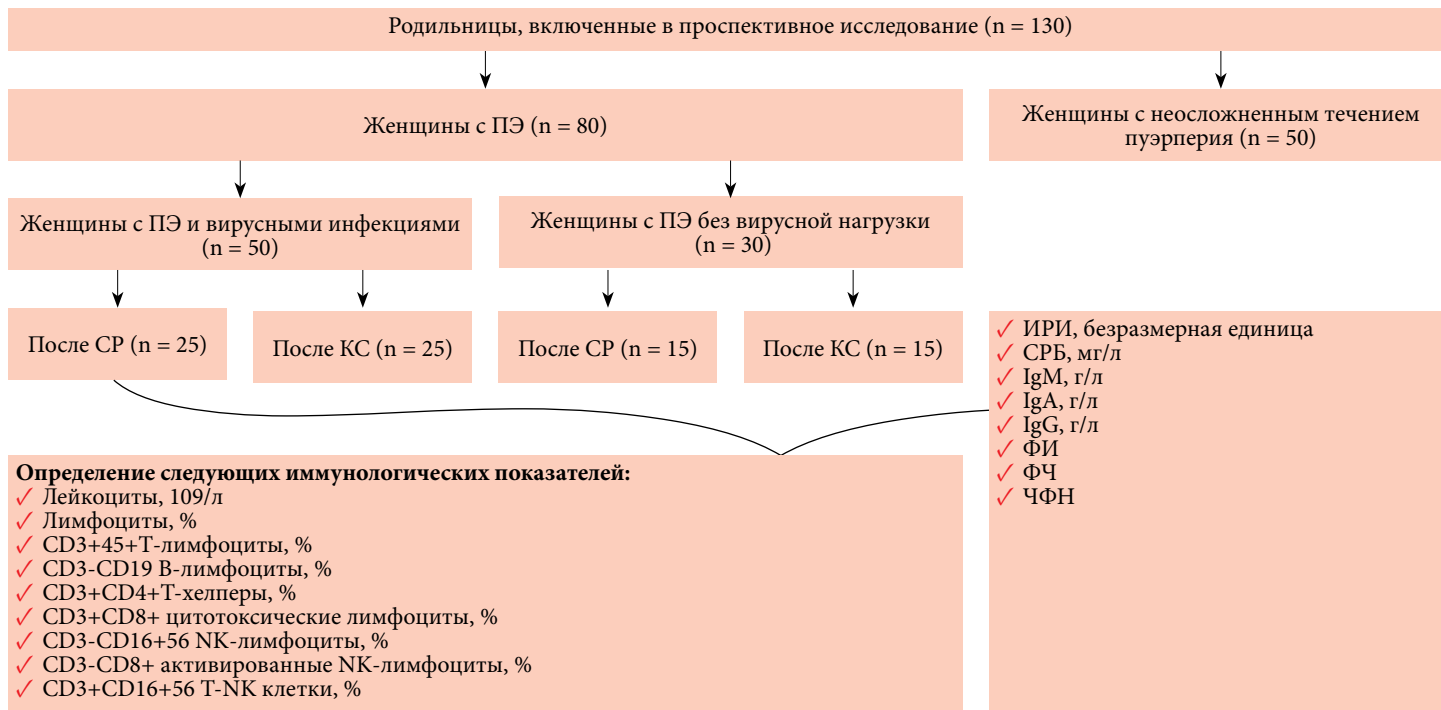


Рис. 2. Дизайн исследования (СР – самопроизвольные роды, КС – кесарево сечение, ПЭ – послеродовый эндометрит, ИРИ – иммунорегуляторный индекс, ФИ – фагоцитарный индекс, ФЧ – фагоцитарное число, ЧФН – число фагоцитирующих нейтрофилов)

признаку в отсутствие нормального распределения применяли ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису. Для выявленных статистически значимых различий проводили апостериорный анализ или попарное сравнение групп с помощью критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для уточнения того, между какими именно группами имеются статистически значимые различия. Дизайн исследования представлен на рис. 2.

## Результаты

Средний возраст женщин с ПЭ в группе СР составил 28 (25; 32,8) лет, после КС – 30 (25; 33) лет. При оценке клиничко-анамнестических данных отмечалось, что в группе оперативных родов у 16 (24,6%) из 65 пациенток диагностирована анемия 1-й степени, в группе после СР – у 13 (20%) пациенток из 65 (p = 0,032). Пациентки всех групп были сопоставимы по основным параметрам репродуктивного и общесоматического статуса (p > 0,05). При этом у женщин с ПЭ после СР жалобы появлялись на 9-е (6; 13,2) сутки ПП. В частности, болезненность матки отмечалась у 15 (37,5%) пациенток из 40, кровянистые выделения из половых путей – у 12 (30%), гнойевидные выделения – у 8 (20%) из 40 пациенток. В среднем выписка проходила на 19-е (16,3; 24) сутки ПП. При этом общее количество проведенных койко-дней составило 10 (8; 11).

У родильниц с ПЭ после КС срок гестации составил 40 (39; 41) недель и был сопоставим с таковым в группе сравнения (p = 0,18). При этом жалобы появлялись на 8-е (6; 12,8) сутки ПП. В частности,

на болезненность матки указывали 16 (40%) пациенток из 40, на кровянистые выделения из половых путей – 19 (47,5%), на гнойевидные – 9 (22,5%) пациенток из 40. Выписка в данной группе проходила на сутки позже – 20-е (17; 24,2), – чем в группе сравнения. Общее количество дней госпитализации составило 10 (9; 13).

При оценке сопутствующих инфекционных агентов отмечалось, что у женщин с ПЭ как после СР, так и после КС (по сравнению со здоровыми родильницами) чаще определялись активные формы ВПГ 1-го и 2-го типов (соответственно у 63 (78,8%) и 59 (73,8%) пациенток из 80), а также ВПЧ (соответственно у 14 (17,5%) и 22 (27,5%) пациенток из 80). При этом в 75% случаев диагностирована его клинически значимая концентрация (10<sup>4</sup> и более абсолютных копий ДНК/10<sup>5</sup> эпителиальных клеток). Следует отметить, что среди женщин после абдоминального родоразрешения в 2 (5%) случаях из 40 показанием к проведению операции КС было обострение генитального герпеса. При анализе данных анамнеза у трех родильниц с ЦМВ из 40, по данным ПЦР, ранее диагностировали этот вирус. В 1 (4,8%) случае из 21 беременность осложнилась маловодием, в 2 (9,5%) – многоводием. У одной пациентки после КС и ПЭ имелось указание на наличие ВИЧ и хронического вирусного гепатита С.

При определении перечня инфекционных агентов за основу были взяты клинические рекомендации «Послеродовые инфекционные осложнения» (2024), «Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся



Таблица 1. Результаты корреляционного анализа данных иммунограмм у рожениц с ПЭ без сопутствующих вирусных инфекций

Показатель	Двухсторонняя взаимосвязь	Индекс корреляции Спирмена (ρ)*
Лейкоциты	CD3+45+Т-лимфоциты, % CD3-CD8+ активированные NK-лимфоциты, %	-0,592 -0,539
CD3+45+Т-лимфоциты, %	CD3-CD19 В-лимфоциты CD3+CD4+Т-хелперы CD3-CD16+56 NK-лимфоциты, %	-0,596 0,676 -0,747
CD3-CD19 В-лимфоциты, %	CD3+CD4+Т-хелперы	-0,566
CD3+CD4+Т-хелперы, %	CD3+CD8+ цитотоксические лимфоциты CD3-CD16+56 NK-лимфоциты, % Индекс Th/Тс ИРИ	-0,552 -0,564 0,866 0,867
CD3+CD8+ цитотоксические лимфоциты, %	Индекс Th/Тс ИРИ	-0,925 -0,805
В-memory	IgM	0,539

\* ρ > 0,5 – есть взаимосвязь.

патологическими выделениями из половых путей женщин» (2019), «Хламидийная инфекция» (2021), «Нормальная беременность» (2024), «Клинические рекомендации ЕАУ-2023 по инфекциям мочевых путей».

Наиболее частыми показаниями к выполнению операции КС во всех группах исследования были рубец на матке после абдоминальных родов в анамнезе – 19 (29,2%) пациенток из 65 и незрелость родовых путей – 14 (21,5%) пациенток из 65. Преждевременный разрыв плодных оболочек зарегистрирован в каждом пятом случае – у 26 (20%) пациенток из 130. В одном случае в послеоперационном периоде диагностировали осложнение в виде абсцесса послеоперационной раны на передней брюшной стенке, в связи с чем пациентку перевели в гнойно-септический центр Краевой клинической больницы. Пациентки всех групп сравнения по данным параметрам были сопоставимы (p > 0,05).

Необходимо отметить, что удовлетворительное состояние в группах рожениц с ПЭ при поступлении отмечалось лишь у 30 (37,5%) из 80, состояние средней тяжести – у 49 (61,3%), тяжелое – у одной

Таблица 2. Показатели иммунологических изменений в образцах крови у рожениц в группах сравнения (Ме (Q1;Q3)) (L 95% ДИ; U 95% ДИ)

Параметр	Показатели венозной крови у пациенток с послеродовым эндометритом после СР/КС и сопутствующими вирусными заболеваниями	Показатели венозной крови у пациенток с послеродовым эндометритом после СР/КС без вирусных заболеваний	Показатели венозной крови у пациенток с неосложненным течением позднего послеродового периода (в группах после СР и КС статистически значимых различий не было)	Референсные значения
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	10,6 (8,3; 19)/ 16 (14,9; 20,5)* ↑	14,5 (7,07; 23,45)/ 20 (10,1; 26,5)* ↑	6,7 (5,7; 7,9)/ 6,4 (5,3; 7,8)	4,50–11,00
Лимфоциты, %	33 (27; 39,8)/ 49,4 (31,5; 52,6)* ↑	18,1 (15; 27)/ 17,03 (5,7; 30,8)* ↓	29,2 (27,8; 34,3)/ 28,1 (21,9; 39,3)	19,0–37,0
Нейтрофилы, %	58 (52,9; 64,2)/ 58 (55; 67,5) N	76,17 (60,9; 94)/ 76,77 (47,8; 93,6)* ↑	67,42 (7,5; 88,4)	40–68
CD3+45+Т-лимфоциты, %	78,5 (73,5; 82,8)/ 87 (81; 88,5)* ↑	77,14 (64; 85,1)/ 77,69 (64; 91) N	78,4 (73; 82)/ 79 (70; 83)	55–80
CD3-CD19 В-лимфоциты, %	10 (8,3; 14,3)/ 12,5 (7; 12,5) N	11,03 (6; 18)/ 9,57 (3,76; 18) N	9 (6; 14)/ 11 (10; 12,5)	5–19
CD3+CD4+Т-хелперы, %	25,9 (25; 28,8)/ 27 (23,5; 29)* ↓	22,11 (17,9; 46)/ 20,25 (19,9; 55)* ↓	45 (38; 51,7)/ 41 (36; 55,5)	31–51
CD3+CD8+ цитотоксические лимфоциты, %	37 (32; 42,5)/ 34 (28; 35,5) ↑	29,9 (21; 52,2)/ 32,1 (21; 52)* ↑	29 (25; 34)/ 29 (26,5; 31,5)	12–30
CD3-CD16+56 NK-лимфоциты, %	10,5 (7,3; 12,8)/ 18 (14,6; 19) ↑	8,31 (5; 13)/ 7,39 (5; 17)* ↓	8,2 (6,7; 11)/ 8 (6; 11)	9–16
CD3-CD8+ активированные NK-лимфоциты, %	1,3 (1,2; 2,5)/ 2,8 (2,4; 3,8) N	1,74 (0,8; 3,6)/ 1,67 (0,4; 3,6) N	1,9 (1,3; 3,4)/ 4,1 (3,5; 7,1)	1,5–6,0
CD3+CD16+56 Т-NK-клетки, %	6,8 (5,5; 7,2)/ 7,4 (3,8; 2,3)* N	0,22 (0,18,4; 8,4)/ 0,12 (0,025; 4,5)* ↓	4,5 (2,6; 6,9)/ 5,2 (4,1; 6,5)	0,1–8,0
Индекс Th/Тс	0,49 (0,4; 0,6)/ 0,5 (0,4; 1,1)* ↓	2,7 (2,7; 2,9)/ 1,4 (1,4; 1,4)* ↓	2,7 (2,7; 2,7)/ 1,4 (1,4; 1,4)	1–3,6
СРБ, мг/л	7,2 (3,9; 13)/ 12,2 (6,4; 12,2)* ↑	126,1 (114,6; 143,8)/ 128,89 (9,8; 404,5)* ↑↑	5,7 (2,9; 12,2)/ 6,4 (5,4; 28,9)	до 6
ФИ	5,07 ± 0,33	5,33 ± 0,42	6,11 ± 0,29	4–6
ФЧ	31,67 ± 1,17	36,73 ± 2,44	53,81 ± 2,69	40–60
НСТ	8,67 ± 0,60	23,73 ± 0,84	9,08 ± 0,71	6–10

\* p < 0,05.



Таблица 3. Показатели гуморального иммунитета в венозной крови у женщин с ПЭ в группах сравнения (Me (Q1; Q3) (L 95% ДИ; U 95% ДИ)

Параметр	Показатели венозной крови у пациенток с послеродовым эндометритом после СР/КС и сопутствующими вирусными заболеваниями	Показатели венозной крови у пациенток с послеродовым эндометритом после СР/КС без вирусных заболеваний	Показатели венозной крови у пациенток с неосложненным течением позднего послеродового периода (в группах после СР и КС статистически значимых различий не было)	Референсные значения
IgM, г/л	2,5 (1,6; 2,8)/ 2,5 (2,3; 2,9) ↑	2,87 (0,31; 3,56)/ 3,56 (2,31; 5,56)* ↑	1,8 (1,1; 2,2)/ 1,8 (1,1; 2,1)	0,4–2,3
IgA, г/л	2,1 (1,7; 2,6)/ 1,9 (1,3; 2,6) N	2,1 (1,39; 2,88)/ 2,18 (1,27; 3,33) N	2,1 (1,8; 2,7)/ 2,6 (1,8; 3,3)	0,7–4,0
IgG, г/л	9,9 (7,5; 11,6)/ 8,9 (7,1; 16,2) N	17,9 (7,5; 20,8)/ 18,7 (8,68; 21,39)* ↑	9,9 (8,5; 12,8)/ 10,9 (8,3; 12,6)	7–16

\* Уровень значимости  $p < 0,05$ .

родильницы. При этом у пациенток с ПЭ после операции КС состояние средней степени тяжести наблюдалось значительно чаще, чем у женщин после СР, – у 63,3 и 37,1% соответственно ( $p = 0,023$ ).

С учетом того, что в среднем клинические проявления ПЭ наступали на 8-е (6; 13) сутки ПП, забор крови в группе сравнения у здоровых женщин пуэрперального периода проводился на 8–10-е сутки ПП после планового осмотра акушером-гинекологом женской консультации. Транспортировка крови в ЦНИЛ осуществлялась в вакуумной пробирке с активатором свертывания и вакуумной пробирке с К2ЭДТА.

Иммунологические исследования выполнялись на цитофлуориметре Cytomics FC 500 с источником излучения в виде аргонового лазера с длиной волны 488 нм и твердотельным лазером с длиной волны 633 нм, а также на биохимическом анализаторе Sapphire 400.

При анализе полученных данных установлено, что у пациенток с ПЭ по сравнению со здоровыми родильницами отмечались статистически значимые различия в полученных результатах – высокие уровни лейкоцитов, нейтрофилов и СРБ ( $p < 0,05$ ) (табл. 1 и 2).

Наличие вирусных инфекций существенно влияет на показатели иммунограммы. Так, в группе родильниц с ПЭ сочетанной этиологии в отличие от родильниц с ПЭ только бактериальной этиологии был повышен уровень лимфоцитов, CD3+45+Т-лимфоцитов, CD3+CD8+ цитотоксических лимфоцитов, CD3-CD16+56 НК-лимфоцитов. При оценке показателей гуморального иммунитета в группе родильниц с ПЭ смешанной этиологии отмечались несколько повышенные уровни IgG (18,7 (8,68; 21,39) г/л), тогда как у пациенток с ПЭ бактериальной этиологии – более высокие значения IgM (3,56 (2,31; 5,56) г/л) (см. табл. 2). Это указывало на наличие острой или обострение хронической формы ряда инфекций.

Метод родоразрешения вносит определенные коррективы в работу клеточного и гуморального иммунитета. Так, у родильниц с ПЭ смешанной этиологии после оперативных родов (в отличие от пациенток с ПЭ после СР) определялись более высокие показатели

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа данных иммунограмм у родильниц с ПЭ без сопутствующей вирусной нагрузки

Показатель	Двухсторонняя взаимосвязь	Индекс корреляции Спирмена ( $\rho$ )*
Лейкоциты	CD3+45+Т-лимфоциты, % ИРИ СРБ	-0,613 -0,571 0,696
CD3+CD4+Т-хелперы, %	Лейкоциты ИРИ	-0,597 0,814
CD3+CD8+ цитотоксические лимфоциты, %	Лейкоциты ИРИ	0,58 -0,769
IgA, г/л N	IgG	0,558

\*  $\rho > 0,5$  – есть взаимосвязь.

лейкоцитов, лимфоцитов, CD3+45+Т-лимфоцитов, CD3-CD16+56 НК-лимфоцитов, CD3+CD8+ цитотоксических лимфоцитов, СРБ ( $p < 0,05$ ).

У родильниц с ПЭ бактериальной этиологии после операции КС по сравнению с родильницами после СР уровень лейкоцитов был несколько выше ( $p < 0,05$ ). При проведении корреляционного анализа и оценки основных, наиболее часто исследуемых иммунологических параметров у женщин с ПЭ с сопутствующими вирусными инфекциями выявлены следующие взаимосвязи: обратная связь значения лейкоцитов с лимфоцитами (-0,592), с процентом CD3-CD8+ активированных НК-лимфоцитов (-0,539). В то же время в группе родильниц с ПЭ бактериальной этиологии высокие значения лейкоцитов прямо коррелировали с уровнем СРБ (0,696) и были обратно пропорциональны проценту CD3+45+Т-лимфоцитов (-0,613) и иммунорегуляторному индексу (-0,571). При этом следует отметить, что в группе смешанной этиологии послеродового эндометрита встречается намного больше прямых и обратных взаимосвязей с различными иммунологическими параметрами, чем в группе родильниц с ПЭ бактериальной этиологии (табл. 3 и 4).

Таким образом, в отличие от чисто бактериальной этиологии смешанный микробно-вирусный характер ПЭ ассоциируется с вовлечением в воспалительный процесс значимо большего количества звеньев адаптивного и врожденного иммунитета. Однако влияние бактериальных эндотоксинов сопровождается более выраженными изменениями в иммунном статусе, особенно за счет лейкоцитоза, лимфопении, снижения количества Т-хелперов при преобладающих значениях цитотоксических лимфоцитов.

Кроме того, оперативное родоразрешение вносит определенный вклад в работу адаптивного и врожденного иммунитета за счет как повышения, так и снижения параметров клеточного иммунитета. Это, несомненно, влияет на течение и прогноз не только гнойно-воспалительных, но и септических осложнений пуэрперия.

У женщин с ПЭ отмечается угнетение компонентов врожденного иммунитета за счет снижения НК-клеток. Следует отметить, что содержание

лимфоцитов у больных этой группы повышено, в том числе за счет В-звена и Т-хелперов.

Сохраняющийся вторичный транзиторный иммунодефицит в первые десять суток ПП, углубление иммунодепрессии родильниц на фоне гнойно-септических заболеваний свидетельствуют о необходимости мобилизации у них защитных сил организма за счет воздействия на определенные звенья иммунной системы и общую систему гомеостаза.

*Работа выполнена на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого в рамках государственного задания НИОКТР в ЕГИСУ № 122040600142-6 по теме «Новые стандарты лечения гнойно-воспалительных послеродовых заболеваний матки с применением микробиологического тестирования актуальных возбудителей» сроком реализации в период 2022–2024 гг.*

## Литература

1. PrabhuDas M., Piper J.M., Jean-Philippe P. Immune regulation, maternal infection, vaccination, and pregnancy outcome. *J. Women Health.* 2020; 30 (20): 1–8.
2. Mor G., Aldo P., Alvero A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17: 469–482.
3. Hailin D., Yimin L. Upregulation of CD81 in trophoblasts induces an imbalance of Treg/Th17 cells by promoting IL-6 expression in preeclampsia. *Ding, Cell. Mol. Immunol.* 2019; 16 (3): 302–312.
4. Nazzari S., Fearon P., Rice F. The biological underpinnings of perinatal depressive symptoms: a multi-systems approach. *J. Affect. Dis.* 2020; 274: 1004–1012.
5. Merle N.S., Noe R., Halbwachs-Mecarelli L. Complement system part II: role in immunity. *Front. Immunol.* 2015; 6: 257.
6. He Y.D., Zhao M.H. Dysregulation of complement system during pregnancy in patients with preeclampsia: a prospective study. *Mol. Immunol.* 2020; 122: 69–79.
7. Арефьева А.С., Бабаян А.А., Степанова Е.О. Роль CD200/CD200R-взаимодействия в формировании иммунологической толерантности при трансплантации и беременности. *Медицинская иммунология.* 2018; 20 (6): 807–814.
8. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: From spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221: 437–456.
9. Tannetta D., Collett G., Vatish M. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles – circulating biopsies reflecting placental health. *Placenta.* 2017; 52: 134–138.
10. Moser G., Windsperger K., Pollheimer J. Human trophoblast invasion: New and unexpected routes and functions. *Histochem. Cell. Biol.* 2018; 150: 361–370.
11. Papuchova H., Meissner T.B., Li Q. The dual role of HLA-C in tolerance and immunity at the maternal-fetal interface. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2730.
12. Hunter S., Willcox C., Davey M.C. Human liver infiltrating  $\gamma\delta$  T cells are composed of clonally expanded circulating and tissue-resident populations. *J. Hepatol.* 2018; 69: 654–665.
13. Craenmehr M.H., Nederlof I., Cao M. Increased HLA-G expression in term placenta of women with a history of recurrent miscarriage despite their genetic predisposition to decreased HLA-G levels. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 625.
14. Reeves E., James E. Tumour and placenta establishment: The importance of antigen processing and presentation. *Placenta.* 2017; 56: 34–39.
15. Davey M.S., Willcox C., Hunter S.  $\gamma\delta$  + T cells – two subsets for the price of one. *Front. Immunol.* 2018; 25 (9): 2106.
16. Erkers T., Stikvoort A., Uhlin M. Lymphocytes in placental tissues: Immune regulation and translational possibilities for immunotherapy. *Stem Cells.* 2017; 5738371.
17. Zeng W., Liu Z., Liu X. Distinct transcriptional and alternative splicing signatures of decidual CD4+ T cells in early human pregnancy. *Front. Immunol.* 2017; 8: 682.
18. Liu J., Hao S., Chen X. Human placental trophoblast cells contribute to maternal-fetal tolerance through expressing IL-35 and mediating iTreg conversion. *Nat. Commun.* 2019; 10: 4601.





19. Gomes Fagundes D.L., Franca E.L., Fernandes R.T. Changes in T-cell phenotype and cytokines profile in maternal blood, cord blood and colostrum of diabetic mothers. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016; 29 (6): 998–1004.
20. Persson G., Jorgensen N., Nilsson L.L. A role for both HLA-F and HLA-G in reproduction and during pregnancy? *Hum. Immunol.* 2020; 81: 127–133.
21. Jauniaux E., Burton G.J. Pathophysiology of placenta accreta spectrum disorders: A review of current findings. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2018; 61: 743–754.
22. Schettini J.C., Gomes T.V., Santos Barreto A.K. High levels of CXCL8 and low levels of CXCL9 and CXCL10 in women with maternal Rh Dallo immunization. *Front. Immunol.* 2017; 8: 700.
23. Morandi F., Rizzo R., Fainardi E. Recent advances in our understanding of HLA-G biology: lessons from a wide spectrum of human diseases. *J. Immunol. Res.* 2016; 4326495.
24. Ohmura K., Oku K., Kitaori T. Pathogenic roles of anti-C1q antibodies in recurrent pregnancy loss. *Clin. Immunol.* 2019; 203: 37–44.
25. Маркова К.Л., Зементова М.С., Вашукова Е.С. МикроРНК внеклеточных везикул как биомаркеры и регуляторы патологических и физиологических процессов. *Медицинская иммунология.* 2024; 26 (1): 7–26.
26. Михайлова В.А., Давыдова А.А., Баженов Д.О. и др. НК-клетки и клетки трофобласта: механизмы взаиморегуляции и их роль в репродуктивном процессе. СПб., 2023.
27. Гребенкина П.В., Сельков С.А., Краева Л.А. Взаимодействие бактерий группы ескаре инк-клеток: взаимная регуляция и роль в развитии репродуктивных патологий. *Инфекция и иммунитет.* 2023; 13 (4): 609–626.
28. Тыщук Е.В., Михайлова В.А., Сельков С.А. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции. *Медицинская иммунология.* 2021; 23 (6): 1207–1228.
29. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Айламазян Э.К., Коган И.Ю. Молекулярные механизмы циклической трансформации эндометрия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019; 68 (1): 5–12.
30. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Новые подходы к оценке эндометриальной дисфункции. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66 (3): 8–15.

### The State of Innate and Adaptive Immunity in Patients with Postpartum Endometritis

D.Ye. Galkina, PhD<sup>1</sup>, D.V. Okladnikov, PhD<sup>1</sup>, Ye.V. Okladnikova, PhD<sup>1</sup>, T.A. Makarenko, PhD, Prof.<sup>1</sup>, Ye.N. Bochanova, PhD<sup>1</sup>, I.P. Iskra, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> Central Scientific Research Laboratory of the Krasnoyarsk State Medical University

Contact person: Darya Ye. Galkina, dashsemch@mail.ru

**Introduction.** The most common in the general structure of purulent-inflammatory complications of the postpartum period is postpartum endometritis (PE), the percentage of which reaches maximum values in the group of patients after surgical delivery. Also, the leading role in the outcome of the disease is given to the peculiarities of the resistance of microbiological pathogens and the coordinated work of the local and systemic immunity of the pregnant woman and the maternity hospital.

**Purpose** to determine the characteristics of systemic immunity in patients with moderate PE after spontaneous and abdominal labor, taking into account various variants of microbial associations.

**Material and methods.** A prospective analysis of systemic immunity indicators in the venous blood of 180 patients of the late postpartum period was performed at the clinical bases of V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University in the period from 2021–2023. Immunological studies were carried out on a Cytomics FC 500 cytofluorimeter with a radiation source in the form of an argon laser with a wavelength of 488 nm and a solid-state laser with a wavelength of 633 nm and on a Sapphire 400 biochemical analyzer. The statistical analysis was performed using the IBM SPSS STATISTICS program using standard techniques.

**Results.** In the group of maternity hospitals with PE of combined etiology, in contrast to maternity hospitals with PE only of bacterial etiology, the percentage of lymphocytes, CD3+45+T lymphocytes, CD3+CD8+ cytotoxic lymphocytes, CD3-CD16+56 NK lymphocytes was increased. In women with PE of mixed etiology after operative delivery (unlike a subgroup of patients with PE after CP), higher rates of leukocytes, lymphocytes, CD3+45+T lymphocytes, CD3-CD16+56 NK lymphocytes, CD3+CD8+ cytotoxic lymphocytes, a higher rate of CRP are determined ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Undoubtedly, the problem of managing patients with PE is extremely relevant, and the prognosis for women after surgical delivery is clinically worse, due to the fact that surgery is not only a high risk of wound contamination, but also a factor that reduces both local and systemic immunity. Polyethologicity of pathogenic agents and immunological features of the macroorganism in the puerperium requires additional correction of pathogenetic therapy, as well as the inclusion of immunomodulatory drugs in treatment regimens.

**Keywords:** innate immunity, adaptive immunity, postpartum endometritis

<sup>1</sup> Российский университет медицины

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

# Прогностическая значимость липидных экстрактов мочи при плацента-ассоциированных осложнениях беременности

К.В. Носова<sup>1</sup>, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Н. Сакварелидзе, к.м.н.<sup>1</sup>, Ю.В. Степанова<sup>1</sup>, В.В. Чаговец<sup>2</sup>, А.О. Токарева<sup>2</sup>, Н.А. Франкевич, к.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Наталья Анатольевна Франкевич, natasha-lomova@yandex.ru

Для цитирования: Носова К.В., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н. и др. Прогностическая значимость липидных экстрактов мочи при плацента-ассоциированных осложнениях беременности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 20–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-20-28

*Низкая эффективность современных методов прогнозирования задержки роста плода (ЗРП) требует разработки новых неинвазивных высокоточных методик прогнозирования и ранней пренатальной диагностики. Диагностика по молекулярному профилю считается перспективным направлением современной клинической медицины.*

**Цель** – проанализировать липидный состав мочи у беременных с ЗРП с последующей разработкой неинвазивной методики раннего прогнозирования ЗРП среди беременных с высоким риском развития ЗРП.

**Материал и методы.** В когортном исследовании участвовали 29 беременных. На основании результатов скрининга они были разделены на группы высокого и низкого риска ЗРП. Одномоментный сбор образцов мочи проводили при включении пациенток в исследование на сроках 11–14 недель. Состав липидов в образцах мочи анализировали с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Выполняли сравнительный анализ липидного профиля мочи пациенток с высоким и низким риском ЗРП, а также мочи пациенток, у которых во время беременности развилась ЗРП и у которых ЗРП отсутствовала.

**Результаты.** При сравнительном анализе липидного профиля мочи пациенток в зависимости от риска ЗРП выявлено 68 липидов со статистически значимой разницей ( $p < 0,05$ ). Липиды относились к классам сфинголипидов, глицеролипидов, глицерофосфолипидов и холестериновым эфирам. Обнаружено совпадение пяти липидов в профилях мочи, значимо изменяющих свой уровень как в группе высокого риска ЗРП, так и среди пациенток с реализацией данного осложнения: OхTG 16:0\_18:0\_17:1(ОНОН), TG 16:0\_17:0\_20:0, Plasmayl-PS 29:0, Cer d22:5\_22:6, DG 8:0\_20:2. На основании выявленных отличий были созданы прогностические математические модели реализации ЗРП методом проекций на скрытые структуры (OPLS-DA), обладающие высокой точностью (>99%).

**Заключение.** Продемонстрирована возможность использования липидного профиля мочи для прогнозирования и раннего детектирования ЗРП неинвазивным методом.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, липиды мочи, масс-спектрометрия, неинвазивные методы диагностики, OPLS-DA, раннее прогнозирование, преэклампсия

## Введение

Частота задержки роста плода (ЗРП) составляет 4–8% всех беременностей в экономически развитых регионах и 30% – в странах с развивающейся экономикой [1, 2]. ЗРП – недостижение плодом потенциала своего роста, при котором вес и индекс массы тела (ИМТ) новорожденного не соответствуют

общепопуляционной норме для соответствующего срока беременности. Согласованное определение задержки (ограничения) роста включает в себя массу тела при рождении меньше 3-го перцентиля на популяционных или индивидуальных диаграммах роста или наличие не менее трех из пяти показателей:



- 1) масса тела при рождении ниже 10-го перцентиля по популяционным или индивидуальным диаграммам роста;
- 2) окружность головы ниже 10-го перцентиля;
- 3) длина тела ниже 10-го перцентиля;
- 4) пренатально установленная ЗРП;
- 5) осложненное течение беременности (артериальная гипертензия, преэклампсия) [3, 4].

Образующаяся патологическая плацентация из-за отсутствия трансформации спиральных артерий, предрасполагающая к плацентарным поражениям материнской сосудистой мальперфузии, считается внешней причиной, приводящей к раннему началу преэклампсии. Причины ЗРП подразделяют на внутриутробные, присущие плоду или плаценте, и внешние. На фоне прогрессирования данного осложнения создаются критические условия кислородного и энергетического голодания с централизацией кровотока у плода [5]. Роль материнской адаптации к плацентарной недостаточности при этом расстройстве полностью не изучена. Интерес представляют биологические процессы и взаимодействие ряда метаболитов, в том числе липидов, ассоциированных с ЗРП. Исследование С. Paules и соавт., включавшее анализ сети взаимодействий метаболитов материнской крови, продемонстрировало роль белка-гомologa нейрогенного локуса NOTCH1 в регуляторных процессах при ЗРП. Анализ геномной онтологии ряда белков выявил участие в этих процессах 14 канонических путей и позволил лучше понять значение биологических процессов при ЗРП (в том числе с поздним началом), в частности изменения профиля свободных липидов (отток холестерина и фосфолипидов), адгезии клеток крови, метаболизма жирных кислот и дислипидемии [6].

На сегодняшний день отсутствуют адекватные способы прогнозирования данного осложнения беременности, что требует разработки неинвазивных и объективных методов пренатальной диагностики и мониторинга. Простота, неинвазивность и возможность раннего применения (с первого триместра беременности) – ключевые требования к новым тест-системам, направленным на своевременное медицинское вмешательство и улучшение результатов беременности. Изучение состава липидов различных сред организма необходимо для выявления особенностей ряда акушерских осложнений на молекулярном уровне, биологических механизмов, лежащих в их основе, а также новых биомаркеров. В настоящий момент оценка динамики липидного профиля в биологических средах беременных при ЗРП является достаточно распространенной целью научных исследований. Тем не менее систематизированных обобщенных данных пока не получено [7–9]. В аспекте разработки новых эффективных подходов к ранней диагностике и прогнозированию беременных с ЗРП интерес представляет метаболомный анализ мочи. Сбор мочи – неинвазивная и относительно простая процедура, которая может проводиться регулярно и даже в домашних условиях. Анализ метаболитов

мочи считается крайне актуальным лабораторным методом для раннего обнаружения групп высокого риска ЗРП и последующего динамического мониторинга.

*Цель* – проанализировать липидный состав мочи у беременных с ЗРП с последующей разработкой неинвазивной методики раннего прогнозирования в группе высокого риска развития ЗРП.

### Материал и методы

В 2022–2024 гг. на базе Городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова (родильный дом № 8) проводилось проспективное когортное исследование. В него были включены женщины, обратившиеся в поликлиническое отделение для прохождения пренатального скрининга первого триместра беременности. На основании результатов скрининга изначально в исследование вошло 50 беременных: 25 пациенток высокого риска ЗРП и 25 – низкого. У всех пациенток выполнялся одномоментный сбор мочи на сроке 11–14 недель гестации. В дальнейшем 21 пациентка выбыла из исследования по следующим причинам: выявленная хромосомная патология плода; неразвивающаяся беременность; самопроизвольный выкидыш; отказ (отсутствие возможности) от участия в исследовании; отсутствие информации об исходе родоразрешения, потеря контакта с пациенткой. После родоразрешения, исходя из критериев включения и невключения, в окончательный анализ вошли данные 29 пациенток.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Критериями включения служили возраст беременных 18–40 лет, одноплодная беременность на сроке 11–14 недель, наличие данных о риске развития ЗРП (на основании данных расширенного пренатального скрининга). Критерии исключения: резус- и АВ0-изоиммунизация, хромосомные аномалии, генетические мутации и врожденные пороки развития у плода, наличие у матери тяжелой экстрагенитальной патологии, хронических заболеваний почек, миомы матки больших размеров, острых инфекционных заболеваний.

Экстракты липидов получали в соответствии с модифицированным методом Фолча. К 40 мкл образца добавляли 480 мкл раствора хлороформа в метаноле (2:1, об./об.), смесь инкубировали в течение десяти минут, тщательно перемешивая. В полученный раствор добавляли воду. Смесь центрифугировали при 13 000 G в течение десяти минут при температуре окружающей среды, отбирали 150 мкл органического нижнего слоя, содержавшего липиды, в оставшуюся смесь добавляли 250 мкл раствора хлороформа в метаноле (2:1, об./об.). Повторно смесь перемешивали, центрифугировали при 13 000 G в течение десяти минут и отбирали еще 300 мкл нижнего слоя. Органическую фазу высушивали в потоке азота, затем растворяли в 200 мкл смеси ацетонитрил-2-пропанола (1:1, об./об.) для последующего масс-спектрометрического анализа.



Молекулярный состав образцов определяли с помощью хроматомасс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия), соединенном с масс-анализатором Maxis Impact qTOF с ЭРИ источником ионов (Bruker Daltonics, Германия). Образцы разделяли методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке Zorbax C18 (150 × 2,1 мм, 5 мкм, Agilent, США) с градиентом от 15 до 45% элюента В в течение двух минут, а затем от 45 до 99% в течение 15 минут. В качестве элюента А использовали раствор ацетонитрила/воды (60/40, об./об.) с добавлением 0,1%-ной муравьиной

кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония, в качестве элюента В – раствор ацетонитрила/изопропанола/воды (90/8/2 об./об./об.) с добавлением 0,1%-ной муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония. Скорость потока элюирования – 35 мкл/мин, объем инжестируемого образца – 1 мкл. Масс-спектры получали в режиме положительных и отрицательных ионов в диапазоне m/z 100–1700 со следующими установками: напряжение на капилляре – 4,1 кВ для режима положительных ионов и 3,0 кВ для режима отрицательных ионов, давление распыляющего газа – 0,7 бар, скорость потока осушающего газа – 6 л/мин, температура осушающего газа – 200 °С.

Таблица 1. Клинические параметры в общей выборке, в когортах в зависимости от риска ЗРП по результатам скрининга и вероятность совпадения величин (p)\*

Параметр	Все пациентки (n = 29)	Пациентки с низким риском (n = 5)	Пациентки с высоким риском (n = 24)	p
Возраст, лет	30 (27; 34)	28 (24; 35)	31 (28; 33)	0,62
Рост, см	164 (160; 170)	160 (160; 170)	164 (160; 168)	0,69
Вес, кг	64 (54; 73)	71 (65; 75)	62 (54; 69)	0,07
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,3 (21,8; 27,9)	25,7 (25,1; 29,2)	25,2 (20,3; 27,8)	0,30
Первородящие, абс. (%)	18 (62)	2 (40)	16 (67)	0,54
Неразвившаяся беременность, абс. (%)	0–25 (86) 1–3 (10) 2–1 (3)	0–4 (80) 1–1 (20)	0–25 (86) 1–3 (10) 2–1 (3)	0,67
Использование ЭКО, абс. (%)	2 (7)	0 (0)	2 (8)	1
Самопроизвольные роды до 34-й недели, абс. (%)	6 (21)	0 (0)	6 (24)	0,52
Угроза выкидыша во втором триместре, абс. (%)	14 (48)	1 (20)	13 (54)	0,37
ОРВИ во втором триместре, n(%)	3 (10)	0 (0)	3 (8)	0,97
Анемия во втором триместре, абс. (%)	<b>26 (89)</b>	<b>2 (40)</b>	<b>24 (100)</b>	<b>0,001</b>
ГСД во втором триместре, абс. (%)	10 (34)	1 (20)	9 (38)	0,82
Угроза прерывания беременности в третьем триместре, абс. (%)	8 (28)	1 (20)	7 (29)	1
Внутрипеченочный холестаз в третьем триместре, абс. (%)	6 (21)	0 (0)	6 (25)	0,52
Анемия в третьем триместре, абс. (%)	<b>27 (93)</b>	<b>3 (60)</b>	<b>24 (100)</b>	<b>0,03</b>
ГАГ в третьем триместре, абс. (%)	3 (10)	0 (0)	3 (13)	0,98
Срок родоразрешения, недели	39,1 (37,2; 39,9)	40,1 (39,5; 40,7)	39,0 (37,2; 39,4)	0,08
Тип родоразрешения, абс. (%)	Самопроизвольные роды – 18 (62) Кесарево сечение – 10 (34) Индукцированный выкидыш – 1 (3)	Самопроизвольные роды – 4 (80) Кесарево сечение – 1 (20)	Самопроизвольные роды – 14 (58) Кесарево сечение – 9 (38) Индукцированный выкидыш – 1 (4)	0,64
Пол ребенка, абс. (%)	Мужской – 11 (38) Женский – 18 (62)	Мужской – 3 (60) Женский – 2 (40)	Мужской – 8 (33) Женский – 16 (67)	0,54
Живорожденные, абс. (%)	28 (97)	5 (100)	23 (96)	1
Наличие задержки развития плода, абс. (%)	7 (24)	1 (20)	6 (33)	1
Доношенность, абс. (%)	Недоношенный – 8 (28) Доношенный – 20 (69) Переношенный – 1 (3)	Недоношенный – 1 (20) Доношенный – 4 (80)	Недоношенный – 7 (29) Доношенный – 16 (67) Переношенный – 1 (4)	0,80
Вес ребенка, г	3160 (2690; 3580)	3580 (3180; 3900)	2981 (2673; 3505)	0,19
Рост ребенка, см	51 (48; 53)	53 (48; 54)	50 (48; 52)	0,38
Балл по шкале Апгар спустя 1 минуту	8 (8; 8)	8 (8; 8)	8 (8; 8)	0,50
Балл по шкале Апгар спустя 5 минут	9 (8; 9)	9 (9; 9)	9 (8; 9)	0,24
Здоровые новорожденные, абс. (%)	23 (79)	4 (80)	19 (79)	1

\* Выделены параметры, имеющие статистически значимые различия.

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение. ОРВИ – острые вирусные инфекции. ГСД – гестационный сахарный диабет. ГАГ – гестационная артериальная гипертензия.



Таблица 2. Клинические параметры пациенток с ЗРП и без ЗРП и вероятность совпадения величин (р)\*

Параметр	Норма (n = 22)	Задержка развития плода (n = 7)	P
Возраст, лет	30 (28; 31)	35 (29; 40)	0,24
Рост, см	165 (160; 168)	161 (160; 165)	0,40
Вес, кг	64 (57; 74)	64 (51; 65)	0,28
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,7 (23,0; 28,8)	24,6 (21,1; 26,8)	0,52
Количество предшествующих беременностей, абс. (%)	0–8 (36) 1–6 (27) 2–5 (23) ≥ 3–3 (14)	0–2 (29) 1–3 (43) 2–1 (14) ≥ 3–1 (14)	0,87
Первородящие, абс. (%)	14 (64)	4 (57)	1
Случаи неразвившейся беременности, абс. (%)	0–19 (86) 1–2 (9) 2–1 (5)	0–6 (86) 1–1 (14)	0,80
Использование ЭКО, абс. (%)	1 (5)	1 (14)	0,98
Самопроизвольные роды до 34-й недели, абс. (%)	4 (18)	2 (29)	0,96
Угроза выкидыша во втором триместре, абс. (%)	10 (45)	4 (57)	0,92
ОРВИ во втором триместре, абс. (%)	<b>3 (14)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0,75</b>
Анемия во втором триместре, абс. (%)	19 (86)	7 (100)	0,75
ГСД во втором триместре, абс. (%)	8 (36)	2 (29)	1
Угроза прерывания беременности в третьем триместре, абс. (%)	4 (18)	4 (57)	0,13
Внутрипеченочный холестаз в третьем триместре, абс. (%)	<b>5 (23)</b>	<b>1 (14)</b>	<b>1</b>
Анемия в третьем триместре, абс. (%)	20 (91)	7 (100)	1
ГАГ в третьем триместре, абс. (%)	2 (9)	1 (14)	1
Срок родоразрешения, недели	<b>39,3 (39,0; 39,9)</b>	<b>36,0 (31,9; 37,5)</b>	<b>0,002</b>
Тип родоразрешения, абс. (%)	Самопроизвольные роды – 15 (68) Кесарево сечение – 7 (32)	Самопроизвольные роды – 3 (43) Кесарево сечение – 3 (43) Индукционный выкидыш – 1 (14)	0,14
Пол ребенка, абс. (%)	Мужской – 9 (41) Женский – 13 (59)	Мужской – 2 (29) Женский – 5 (71)	0,89
Живорожденные, абс. (%)	22 (100)	6 (86)	0,54
Доношенность, абс. (%)	Недоношенный – 3 (14) Доношенный – 18 (81) Переношенный – 1 (5)	Недоношенный – 5 (71) Доношенный – 2 (29)	0,01
Вес ребенка, г	<b>3385 (2966; 3660)</b>	<b>2280 (1550; 2430)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Рост ребенка, см	<b>52 (49; 54)</b>	<b>47 (44; 47)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Балл по шкале Апгар спустя 1 минуту	<b>8 (8; 8)</b>	<b>7 (6; 8)</b>	<b>0,01</b>
Балл по шкале Апгар спустя 5 минут	<b>9 (9; 9)</b>	<b>8 (7; 9)</b>	<b>0,008</b>
Здоровые новорожденные, абс. (%)	<b>20 (91)</b>	<b>3 (43)</b>	<b>0,03</b>

\*Выделены параметры, имеющие статистически значимые различия.

Для идентификации липидов выполняли tandemную масс-спектрометрию в режиме зависимого сканирования с шириной окна 5 Да.

Для предварительной обработки хроматомасс-спектрометрических данных использовали программы msConvert из Proteowizard 3.0.9987 для преобразования файлов в MzXML с информацией о масс-спектре в любой момент времени, ms2 с информацией о спектре фрагментации иона в заданный момент времени и MzMine для выделения пиков, нормирования на полный ионный ток и создания таблицы, содержащей информацию о пике – массе иона, площади пика и времени выхода. Идентификация липидов проводилась средствами скриптов

LipidMatch [10]. Номенклатура липидов соответствует рекомендациям консорциума LipidMaps.

Сравнение уровней липидов и количественных клинических параметров между группами с высоким и низким риском ЗРП, а также пациентками с ЗРП и без ЗРП проводилось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона – Манна – Уитни. Аналогично сравнивали категориальные клинические параметры исходя из критерия согласия Пирсона (хи-квадрат). Для описания количественных данных использовали медианы (Me) и квартили Q1 и Q3. Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05. Были построены классифицирующие модели на основе дискриминантного анализа

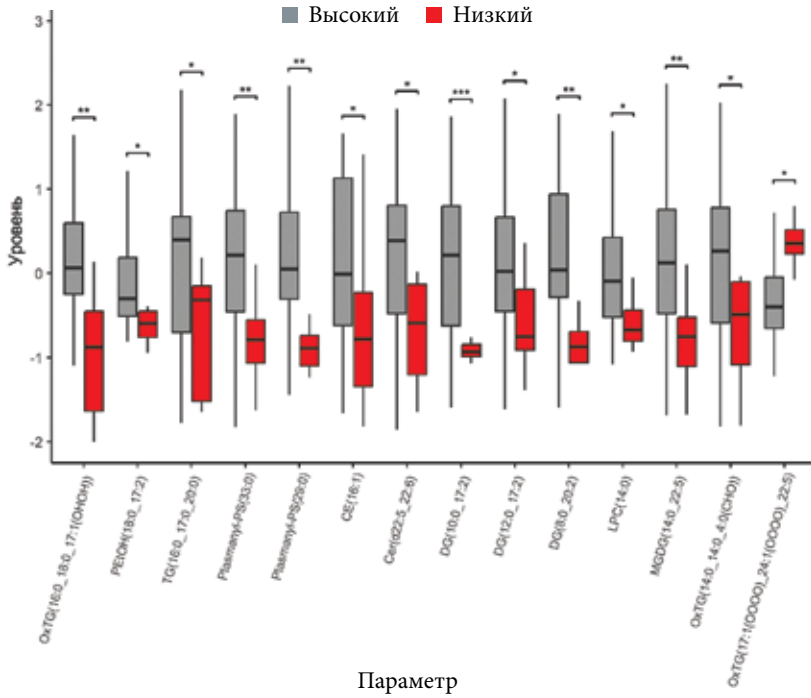


Рис. 1. Сравнение липидного профиля мочи между группами с высоким и низким риском развития ЗРП (границами бокса служат первый и третий квартили, линия в середине бокса – медиана; концы усов – разность первого квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния, сумма третьего квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния)

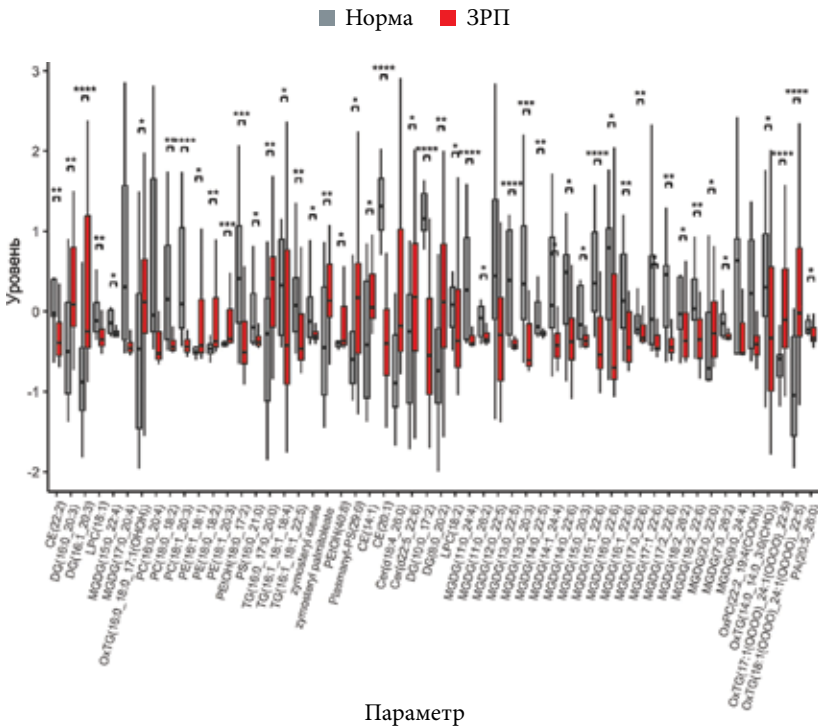


Рис. 2. Сравнение липидного профиля мочи между группой «Норма» и группой ЗРП (границами бокса служат первый и третий квартили, линия в середине бокса – медиана; концы усов – разность первого квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния, сумма третьего квартиля и полуторной величины межквартильного расстояния)

ортогональных проекций на скрытые структуры (OPLS-DA) [11]. В ходе кросс-валидации были построены операционные кривые и рассчитана площадь под ними. Статистический анализ осуществлялся средствами языка R 4.3.3 в среде Rstudio 2023.09.1 Build 494.

### Результаты

Из 29 пациенток, вошедших в исследование, у 24 в первом триместре, согласно результатам скрининга, был определен высокий риск ЗРП, у пяти – низкий. В дальнейшем ЗРП развилось у семи беременных, шесть из них ранее были отнесены к группе высокого риска, одна – к группе низкого риска (табл. 1). На основании результатов скрининга сравнивали клинические параметры между группами разного риска (высокий и низкий) и группами с разными исходами беременности (основная группа с ЗРП и группа сравнения без ЗРП). Для сравнения численных параметров использовали тест Манна – Уитни, для сравнения категориальных параметров – критерий согласия Пирсона (хи-квадрат). Статистически значимым считали различие при  $p < 0,05$ .

Беременные группы высокого риска ЗРП были старше (Me 31 (28; 33)), 67% пациенток были первородящими, у 6 (24%) повторнородящих данной группы в анамнезе имелись преждевременные роды до 34 недель ( $p > 0,05$ ). Только в этой группе в 8% случаев беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий ( $p > 0,05$ ). Течение беременности у пациенток высокого риска ЗРП чаще осложнялось угрозой выкидыша и гестационным сахарным диабетом во втором триместре – 13 (54%) и 9 (38%) случаев соответственно ( $p > 0,05$ ). Только в этой группе в третьем триместре также выявлены гестационная артериальная гипертензия и внутрипеченочный холестаз – 3 (13%) и 6 (25%) случаев соответственно ( $p > 0,05$ ). Статистически значимые различия в группе высокого риска ЗРП и группе низкого риска были получены по таким клиническим параметрам, как анемия во втором (24 (100%);  $p = 0,001$ ) и третьем (24 (100%);  $p = 0,03$ ) триместрах. Причем данное осложнение наблюдалось у всех пациенток группы высокого риска. Родоразрешение среди беременных группы высокого риска в 38% случаев было оперативным (кесарево сечение). Только в данной группе была зафиксирована антенатальная гибель плода у одной пациентки ( $p > 0,05$ ). Данные представлены в табл. 1.

На следующем этапе были проанализированы клинические данные в зависимости от исходов для плода (наличие или отсутствие ЗРП на момент рождения (анализ данных по типу «случай – контроль»). В группе ЗРП родоразрешение произошло значительно раньше (Me 36,0 (31,9; 37,5);  $p = 0,002$ ), недоношенность младенцев достигала 71% ( $p = 0,01$ ), вес и рост детей ( $< 0,001$ ) и оценка по шкале Апгар были значительно ниже ( $p = 0,01$  для оценки на первой минуте и  $p = 0,008$  для оценки на пятой минуте после рождения). Однако статистическая значимость описанных данных обусловлена делением на группы (с ЗРП и без ЗРП). Данные представлены в табл. 2.



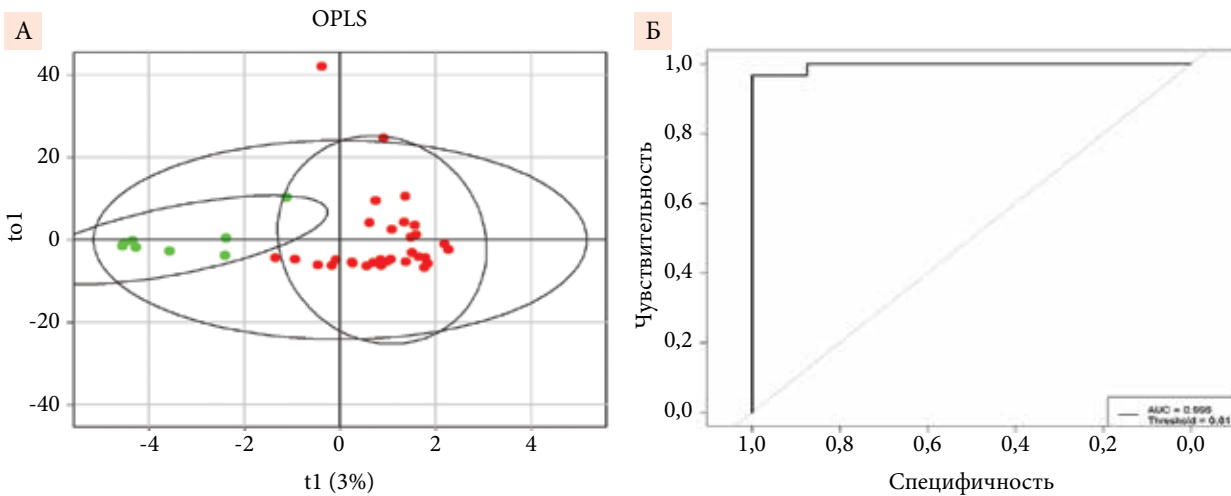


Рис. 3. График счетов, построенный по результатам OPLS-DA-анализа уровней липидов в моче (А; зеленые точки соответствуют образцам пациенток группы низкого риска развития ЗРП, красные точки – образцам высокого риска) и операционная кривая OPLS-DA-модели для дифференцировки образцов мочи пациенток с низким и высоким риском развития ЗРП (Б)

При расчете относительного риска (ОР) для акушерских и перинатальных исходов в зависимости от принадлежности к группе риска ЗРП, установленной на основании данных первого скрининга, были выявлены следующие результаты. В группе высокого риска ОР развития ЗРП оказался выше в 1,25 раза (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,63–2,49), а ОР рождения недоношенного ребенка – в 1,46 раза (95% ДИ 0,78–2,72).

При сравнении уровней липидов в моче пациенток с высоким и низким риском развития ЗРП выявлено 14 липидов со статистически значимой разницей (рис. 1). Сравнение состава мочи пациенток группы «Норма» и группы ЗРП позволило выявить 54 липида, уровни которых статистически значимо отличались (рис. 2).

Таким образом, липиды, значимо меняющие свой уровень в моче в первом триместре беременности у женщин с последующей реализацией ЗРП, относятся к сложным эфирам спиртов и жирных кислот: сфинголипидам, глицеролипидам, глицерофосфолипидам и холестеринным эфирам. Внутригрупповое деление дополнительно выявило наличие фосфатидилхолинов и их лизоформ, фосфатидилсеринов и этаноламинов, фосфатидной кислоты, ди- и триглицеридов и их окисленных форм.

Особый интерес вызвало наблюдение, результаты которого указали на совпадение пяти липидов в профилях мочи как в группе высокого риска ЗРП (согласно данным скрининга), так и среди пациенток с реализацией данного осложнения: ОхTG(16:0\_18:0\_17:1(ОНОН)), TG(16:0\_17:0\_20:0), Plasmalyl-PS(29:0), Cer(d22:5\_22:6), DG(8:0\_20:2). Уровни всех перечисленных липидов были повышены в группах, ассоциированных с ЗРП. Можно предположить, что эти липиды имеют значение в патогенезе данного осложнения беременности.

Далее была рассмотрена возможность разработки OPLS-DA-моделей, позволяющих отличить образцы мочи пациенток рассматриваемых групп. Такие

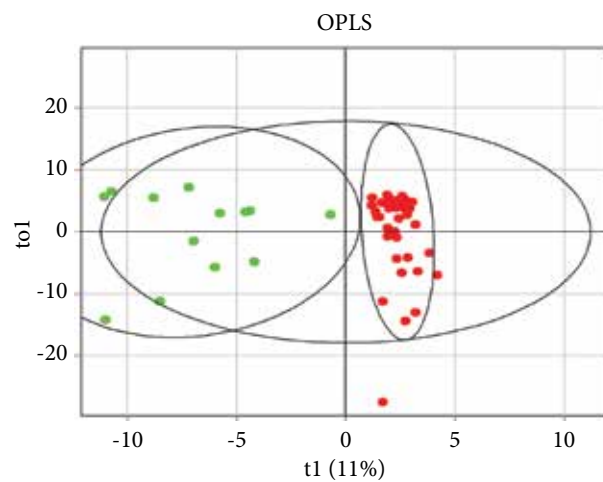


Рис. 4. График счетов, построенный по результатам OPLS-DA-анализа уровней липидов в моче (зеленые точки соответствуют образцам пациенток группы «Норма», красные точки – образцам группы ЗРП)

модели в перспективе можно использовать для диагностики и прогнозирования соответствующих патологий.

На рисунке 3А представлен график счетов, построенный по результатам OPLS-DA-анализа уровней липидов в моче пациенток с низким и высоким риском развития ЗРП. Наблюдается хорошее разделение точек, соответствующих образцам различных групп, что свидетельствует о заметном отличии липидных профилей в группах. ROC-анализ полученной модели подтверждает ее высокую эффективность: площадь под ROC-кривой составила 0,996 (рис. 3Б).

При построении OPLS-DA-модели, позволяющей отличить образцы групп с низким и высоким риском ЗРП, также была получена хорошая кластеризация образцов на графике счетов (рис. 4). Для этой модели значение площади под ROC-кривой составило 1.

## Обсуждение

На сегодняшний день крайне актуален поиск неинвазивных и малоинвазивных маркеров диагностики в акушерстве. Одним из локусов неинвазивного забора биологического материала считается моча. В результате проведенного нами анализа были идентифицированы липиды, относящиеся к сфинголипидам, глицеролипидам, глицерофосфолипидам и холестериновым эфирам. Эти группы органических соединений включают жиры и жироподобные вещества, являющиеся неотъемлемой частью клеточной мембраны и важными регуляторами обмена веществ [12–14]. Анализ изменения данных групп соединений при акушерской патологии представляется крайне актуальным. В эмбриональном периоде липиды играют первостепенную роль в росте и развитии плода. Любые колебания состава жирных кислот мембранных фосфолипидов плода в перинатальном периоде могут быть связаны со структурными и/или функциональными клеточными нарушениями [15]. Изменение профиля жирных кислот и липидов во время беременности на фоне осложнений может отображать ряд поломок в системе контроля над нейроэндокринной функцией и энергетическим обменом «на территории» плода, с последующей реализацией ЗРП [16, 17]. С большой долей вероятности при обнаружении изменения уровня липидов можно установить нарушения в работе системы «мать – плацента – плод» на доклиническом этапе.

Особый интерес представляет наблюдение, указывающее на совпадение пяти липидов в профилях мочи как в группе высокого риска ЗРП (согласно данным скрининга), так и среди пациенток с реализацией данного осложнения: OхTG 16:0\_18:0\_17:1(ОНОН), TG 16:0\_17:0\_20:0, Plasmanyl-PS 29:0, Cer d22:5\_22:6, DG 8:0\_20:2. Уровни всех перечисленных липидов были значимо повышены в группах, ассоциированных с ЗРП, еще в первом триместре беременности, то есть на доклиническом этапе данного осложнения. Можно предположить, что эти липиды, относящиеся к глицерофосфолипидам, фосфатидилсеринам, ди- и триглицеридам и их окисленным формам, имеют значение в патогенезе ЗРП.

В исследовании К. Mizugishi и соавт. показано, что метаболический путь сфинголипидов играет критическую роль в толерантности плода и матери, регулируя врожденный иммунитет на границе раздела между плодом и матерью как в экспериментах на животных, так и в исследовании с участием людей, и может расширить понимание терапевтических стратегий лечения акушерских осложнений [18].

Церамиды относятся к группе керамидных липидов в сфинголипидах. Их структура состоит из сфингоидной основы, в частности сфингозина, и жирной кислоты. Жирная кислота может иметь переменную длину, быть гидроксильной и содержать двойные связи. Церамиды являются важными промежуточными продуктами в биосинтезе всех сложных сфинголипидов. За исключением кожи,

церамиды быстро преобразуются и присутствуют только в следовых количествах, но выполняют важные биологические функции. Они могут образовывать богатые церамидами липидные плоты внутри клеточной мембраны и выполнять жизненно важную функцию в клеточной сигнализации, связанной с апоптозом, клеточной дифференцировкой и пролиферацией [19]. Кроме того, церамиды противодействуют эффектам церамид-1-фосфатов. Таким образом, их баланс необходим для гомеостаза, а дисбаланс связан с метаболическими и онкологическими заболеваниями, нейродегенеративными процессами и сердечно-сосудистыми заболеваниями [20–22].

Плазмалогены представляют собой класс глицерофосфолипидов и являются компонентами мембранной структуры. Плазмалогены важны для организации и стабильности микродоменов липидного рафта и богатых холестерином областей мембраны, участвующих в клеточной сигнализации [23]. В дополнение к их структурным ролям подмножество эфирных липидов предположительно функционируют как эндогенные антиоксиданты и, как показывают новые исследования, участвует в клеточной дифференцировке и сигнальных путях [24]. Хотя клиническое значение плазмалогенов связано с пероксисомальными расстройствами, патофизиологическая роль и их возможные метаболические пути не полностью изучены, они представляют уникальные структурные атрибуты для различных типов тканей.

Во время беременности свободные жирные кислоты необходимы для клеточного синтеза эмбриональных мембран. Свободный трансплацентарный транспорт материнских липопротеинов ограничен плацентарным барьером, однако плод потребляет ряд материнских свободных липидов наравне с синтезируемыми им самостоятельно [16]. Такие метаболиты матери, как фосфолипиды и триглицериды, не могут проникать напрямую в плод. На сегодняшний день описаны некоторые механизмы транспорта жирных кислот на «территорию» плода путем их связывания [17] и переноса через плаценту. При ЗРП мы наблюдаем проблемы на «территории» плода, появившиеся на фоне нарушений структуры и функции плаценты, и не отмечаем их в организме матери. Исследования, посвященные оценке изменения метаболитов крови в системе «мать – плод» при ЗРП [25], продемонстрировали, что при данном осложнении беременности изменяется содержание ряда липидов в материнской и пуповинной крови, снижается их рецепторное отображение в ткани плаценты. Динамика уровня липидов и их рецепторов в системе «мать – плод», вероятно, напрямую связана с изменениями роста и развития плода. Дисбаланс липидов может приводить к нарушению нормального транспорта холестерина и фосфолипидов, участвующих в построении клеточных мембран плода [26, 27].

Особый интерес представляет оценка результатов проведенного дискриминантного анализа,



показавшего общность происходящих молекулярных процессов в группе беременных как при потенциальном риске ЗРП, так и при его реализации, еще на доклиническом этапе (первый триместр беременности). Образцы мочи пациенток с реализацией ЗРП и группы высокого риска (по данным первого скрининга) смещены в правую область графика. То есть направление изменений в липидном профиле при развитии ЗРП и потенциальном риске его возникновения (на основании данных скрининга) носят схожий характер. Исходя из полученных данных, можно предположить, что после валидации полученных моделей их можно будет использовать для прогноза развития ЗРП по липидному профилю мочи уже на ранних сроках беременности.

### Заключение

Проведен углубленный анализ акушерских и перинатальных исходов, идентифицировано 175 липидов в образцах мочи пациенток, отнесенных к группам высокого и низкого риска реализации ЗРП, согласно данным перинатального скрининга. При групповой стратификации образцов мочи пациенток в зависимости от риска и реализации ЗРП выявлено 14 липидов со статистически значимой разницей ( $p < 0,05$ ). Уровни 54 липидов имели достоверно значимые отличия в группе ЗРП по сравнению с группой «Норма» ( $p < 0,05$ ). Выявлено совпадение пяти липидов в профилях мочи (образцы собраны в первом триместре беременности), значимо изменяющих свой уровень как в группе высокого риска ЗРП (согласно данным

скрининга), так и среди пациенток с реализацией данного осложнения: OxTG 16:0\_18:0\_17:1(ОНОН), TG 16:0\_17:0\_20:0, Plasmanyl-PS 29:0, Cer d22:5\_22:6, DG 8:0\_20:2. Можно предположить, что данные липиды имеют значение в патогенезе ЗРП. Выполненный OPLS-DA-анализ образцов мочи пациенток с реализацией ЗРП и группы высокого риска (по данным первого скрининга) продемонстрировал четкое смещение в правую область графика. То есть направление изменений в липидном профиле при развитии ЗРП и потенциальном риске его возникновения (на основании данных скрининга) носят схожий характер и могут указывать на общность происходящих молекулярных процессов при ЗРП еще на доклиническом этапе (первый триместр беременности). На основании данных о липидном профиле мочи пациенток были разработаны математические модели, прогнозирующие развитие ЗРП, имеющие высокую чувствительность и специфичность.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования демонстрируют возможность использования анализа липидных экстрактов мочи в комплексном прогностическом исследовании беременных, причем независимо от принадлежности к группе риска, уже начиная с первого триместра беременности.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 24-64-00006.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Nardoza L.M.M., Caetano A.C.R., Zamarian A.C.P., et al. Fetal growth restriction: current knowledge. Arch. Gynecol. Obstet. 2017; 5 (295): 1061–1077.
2. Gaccioli F., Lager S. Placental nutrient transport and intrauterine growth restriction. Front. Physiol. 2016; 7: 40.
3. Leite D.F.B., de Melo E.F., Souza R.T., et al. Fetal and neonatal growth restriction: new criteria, renew challenges. J. Pediatr. 2018; 203: 462–463.
4. Weinstein A., Cruz K., Alvarez M., et al. Diagnosis, classification, and management of fetal growth restriction: a practice update. Top. Obstet. Gynecol. 2024; 44 (4): 3663–3667.
5. Villar J., Puglia F.A., Fenton T.R., et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21 st project. Pediatr. Res. 2017; 82 (2): 305–316.
6. Paules C., Youssef L., Miranda J., et al. Maternal proteomic profiling reveals alterations in lipid metabolism in late-onset fetal growth restriction. Sci. Rep. 2020; 10 (1): 21033.
7. Clinton C.M., Bain J.R., Muehlbauer M.J., et al. Non-targeted urinary metabolomics in pregnancy and associations with fetal growth restriction. Sci. Rep. 2020; 10 (1): 5307.
8. Moros G., Boutsikou T., Fotakis C., et al. Insights into intrauterine growth restriction based on maternal and umbilical cord blood metabolomics. Sci. Rep. 2021; 11 (1): 7824.
9. Гасанбекова А.П., Франкевич Н.А., Чаговец В.В. и др. Роль полиаминов в неинвазивной диагностике плацентарно-ассоциированных осложнений беременности. Акушерство и гинекология. 2024; 2: 52–61.
10. Koelmel J.P., Kroeger N.M., Ulmer C.Z., et al. LipidMatch: an automated workflow for rule-based lipid identification using untargeted high-resolution tandem mass spectrometry data. BMC Bioinformatics. 2017; 18 (1): 331.
11. Trygg J., Wold S. Orthogonal projections to latent structures (O-PLS). J. Chemometrics. 2002; 16 (3): 119–128.
12. Sattar N., Greer I.A., Galloway P.J., et al. Lipid and lipoprotein concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84 (1): 128–130.
13. la Barca J.M.C. de, Chabrun F., Lefebvre T., et al. A metabolomic profiling of intra-uterine growth restriction in placenta and cord blood points to an impairment of lipid and energetic metabolism. Biomedicines. 2022; 10 (6): 1411.



14. Alvino G., Cozzi V., Radaelli T., et al. Maternal and fetal fatty acid profile in normal and intrauterine growth restriction pregnancies with and without preeclampsia. *Pediatr. Res.* 2008; 64 (6): 615–620.
15. Kabaran S., Besler T.T. Do fatty acids affect fetal programming? *J. Health, Popul. Nutr.* 2015; 33: 14.
16. Herrera E., Lasunción M.A. Maternal-fetal transfer of lipid metabolites / by ed. R.A. Polin, W.W. Fox, S. Abman. Philadelphia: W.B. Saunders, 2011; 441–454.
17. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Гунько В.О. и др. Метаболизм, транспорт и состав липидов в плаценте. *Фундаментальные исследования.* 2015; 2: 5832–5836.
18. Mizugishi K., Inoue T., Hatayama H., et al. Sphingolipid pathway regulates innate immune responses at the fetomaternal interface during pregnancy. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (4): 2053–2068.
19. Castro B.M., Prieto M., Silva L.C. Ceramide: a simple sphingolipid with unique biophysical properties. *Prog. Lipid Res.* 2014; 54 (1): 53–67.
20. Cogolludo A., Villamor E., Perez-Vizcaino F., et al. Ceramide and regulation of vascular tone. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (2): 411.
21. Alizadeh J., da Silva Rosa S.C., Weng X., et al. Ceramides and ceramide synthases in cancer: Focus on apoptosis and autophagy. *Eur. J. Cell Biol.* 2023; 102 (3): 151337.
22. Pant D.C., Aguilera-Albesa S., Pujol A. Ceramide signalling in inherited and multifactorial brain metabolic diseases. *Neurobiol. Dis.* 2020; 143: 105014.
23. Hossain M.S., Mawatari S., Fujino T. Biological functions of plasmalogens. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1299: 171–193.
24. Paul S., Lancaster G.I., Meikle P.J. Plasmalogens: a potential therapeutic target for neurodegenerative and cardiometabolic disease. *Prog. Lipid Res.* 2019; 74: 186–195.
25. Jin W.Y., Lin S.L., Hou R.L., et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16: 60.
26. Wild R., Feingold K.R. Effect of pregnancy on lipid metabolism and lipoprotein levels / by ed. K.R. Feingold, B. Anawalt, M.R. Blackman, et al. South Dartmouth (MA), 2023.
27. Duttaroy A.K., Basak S. Maternal fatty acid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetoplacental development. *Front. Physiol.* 2022; 12: 787848.

### Prognostic Significance of Lipid Extracts of Urine in Placenta-Associated Pregnancy Complications

K.V. Nosova<sup>1</sup>, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof.<sup>1</sup>, N. Sakvarelidze. PhD<sup>1</sup>, Yu.V. Stepanova<sup>1</sup>, V.V. Chagovets<sup>2</sup>, A.O. Tokareva<sup>2</sup>, N.A. Frankevich<sup>2</sup>

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

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

Contact person: Natalia A. Frankevich, natasha-lomova@yandex.ru

*Low effectiveness of present fetal growth restriction (FGR) prognostic methods needs development of novel non-invasive high-accuracy methods for prognostic and early prenatal diagnostic. Molecular profile based diagnostic methods include in a perspective direction of clinical medicine.*

**Purpose** of the current study is detection of pregnant women urine lipidome's features, which associate with fetal growth restriction and development of non-invasive methods for early prognosis of FGR in the group of pregnant women with high risk of FGR.

**Material and methods.** 29 pregnant women were included in cohort study and discriminate into groups of high and low risk of FGR according results of screening. Urine samples were one-moment collected at 11–14 weeks of gestation. Urine's lipids were analysed by liquid chromatography with mass-spectrometry detection. Comparative analysis were performed for urine lipid profiles in case of high and low risk of FGR and in case of released or not FGR.

**Results.** As result of comparative analysis of urine lipids profile depended on risk and realization of FGR 68 lipids with statistical significant alteration ( $p < 0,05$ ) were selected. The lipids include in classes of sphingolipids, glycerophospholipids and cholesterol esters. 5 lipids statistical significant alterate level in case of high risk of FGR and in case of future released FGR, too: OxTG 16:0\_18:0\_17:1(OH), TG 16:0\_17:0\_20:0, Plasmanyl-PS 29:0, Cer d22:5\_22:6, DG 8:0\_20:2. Detected alterations were used for creation prognostic OPLS-DA model of FGR releasation with high accuracy (> 99%).

**Conclusion.** Non-invasive method based on urine lipids was demonstrated as possible methods for prognosis and early detection of FGR.

**Keywords:** Fetal growth restriction, urine lipids, mass-spectrometry, non-invasive diagnostic methods, OPLS-DA, early detection, preeclampsia



# 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>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

<sup>3</sup> Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

# Актуальные вопросы патогенеза эндометриоза

В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, П.К. Яблонский, д.м.н., проф.<sup>2</sup>, В.А. Линде, д.м.н., проф.<sup>2,3</sup>, А.Д. Оборнев, к.м.н.<sup>1</sup>, Н.Ю. Крылова, к.м.н.<sup>3</sup>, А.Ю. Легоньяк<sup>3</sup>, Д.В. Федосова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Виталий Федорович Беженарь, bez-vitaly@yandex.ru

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Яблонский П.К., Линде В.А. и др. Актуальные вопросы патогенеза эндометриоза. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-30-34

Обзор выполнен с использованием баз данных Cyberleninka, PubMed, MedArt и Центральная научная медицинская библиотека. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз стабильно занимает 3–4-е место после воспалительных процессов гениталий и миомы матки. Теории возникновения эндометриоза исходят из двух альтернативных положений. По мнению одних исследователей, источником эндометриозидных гетеротопий является эндометрий, по мнению других, гетеротопии имеют нематочное происхождение, то есть возникают из иных тканей, например за счет целомической метаплазии. Особая роль в патогенезе эндометриоза отводится воспалению, нарушению цитокинового статуса и окислительному стрессу. Однако все эти механизмы весьма неспецифичны и могут рассматриваться как следствие возникновения эндометриозидных гетеротопий, а не его причина. Известные экспериментальные модели развития эндометриоза не учитывают механизма эпителиально-мезенхимального перехода.

Таким образом, ключевым вопросом понимания патогенеза эндометриоза остается механизм возникновения и формирования эндометриозидных гетеротопий. В поисках ответа на данный вопрос могут помочь новые экспериментальные модели, учитывающие возможность эпителиально-мезенхимального перехода.

**Ключевые слова:** эндометриоз, эндометриозидные гетеротопии, патогенез, цитокины, эпителиально-мезенхимальный переход

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, эндометриоз – патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки [1]. Ранее использовалось расширенное определение эндометриоза – хроническое, рецидивирующее, гормонозависимое, иммунокомпетентное, генетически

детерминированное заболевание, сущность которого заключается в разрастании ткани, подобной по своему строению и трансформации соответственно фазам менструального цикла эндометрию, но находящейся за границами слизистой оболочки матки [2–4]. Основной вопрос, на который ученые так и не нашли ответа, – природа эндометриозидных гетеротопий (ЭГ).

Теории возникновения эндометриоза (ЭМ) можно разделить на две группы. Первая группа теорий исходит из того, что источником гетеротопий является эндометрий [5]. Вторая группа теорий базируется на том, что импланты имеют внепочечное происхождение, возникают из других тканей. Например, согласно теории целомической метаплазии, нормальная ткань брюшины трансформируется в подобную эндометрию эктопическую ткань [6, 7]. Решить проблему невозможно, поскольку критически не хватает необходимого понимания патофизиологических процессов, происходящих на клеточном и молекулярном уровнях [8, 9].

Ю.Э. Доброхотова и соавт. [10] в качестве ведущих современных теорий этиологии и патогенеза ЭМ указывают теорию аутоиммунных реакций, индукционную теорию, эпигенетическую (генетическую) концепцию, теорию стволовых клеток, теорию перитонеального иммунного окружения и теорию влияния микро-РНК и экзосом.

Особая роль в развитии и функционировании ЭГ в последние десятилетия отводится воспалительной реакции (ВР) в области их локализации [11, 12]. Так, воспалительными механизмами наряду с ноцицептивными и нейропатическими объясняют болевой синдром при ЭМ [13–15]. Ряд авторов вообще рассматривает ЭМ как истинное воспалительное заболевание [16]. По мнению исследователей, в большинстве случаев боль возникает в результате инвазии эндометриальных клеток в подлежащую ткань, ВР этой ткани и влияния провоспалительных медиаторов на нервные волокна. В частности, ученые объясняют эффективность диеногеста или дидрогестерона иммуносупрессивным действием синтетических прогестинов в отличие от эстрогенов, обладающих иммуностимулирующим провоспалительным эффектом [17, 18]. Воспаление – одна из основных, если не основная защитная реакция, направленная на освобождение организма от повреждающих агентов и последствий повреждения. Воспаление проявляется преимущественно на местном уровне прежде всего как комплексная сосудисто-мезенхимальная тканевая реакция организма в ответ на повреждение [19]. Воспаление свойственно и человеку, и животным, в том числе низшим животным и одноклеточным организмам в упрощенном виде. Причиной, или флогогеном, воспаления могут быть вирусы, бактерии, иммунные комплексы и тканевая гипоксия [20]. При этом воспаление чрезвычайно лабильный адаптационный процесс, зависящий от постоянно меняющейся суммы клеточных и гуморальных факторов [21].

Поскольку ЭГ является чужеродной для подлежащей и/или окружающей ее ткани, она неизбежно рассматривается организмом как повреждающий агент и не может не вызывать ВР. Боль – один из самых частых симптомов ЭМ в нашем сознании также связана в первую очередь с воспалением.

При изучении механизмов ВР, ассоциированных с ЭМ, особенно глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ), особое внимание уделяют нарушению обмена различных регуляторов тканевого гомеостаза – от макрофагов, интерлейкинов и факторов роста до микро-РНК (microRNA, mRNA и т.п.) [22–24].

В публикациях последних десятилетий указывается на почти общее сходство ЭМ вообще и ГИЭ в частности с онкологическими процессами [25, 26]. Однако при начальных стадиях онкологических процессов ВР окружающих тканей отсутствует или минимальна [27, 28]. Вторичные ВР присоединяются на более поздних стадиях злокачественных процессов [29, 30]. На сложность взаимодействия ЭМ и воспаления указывают и экспериментальные данные. Поскольку у оливковых бабуинов ЭМ развивается спонтанно, они являются лучшей моделью для отслеживания течения заболевания [31]. Показано, что использование иммунологического (иммуносупрессивного) компонента терапии может привести к отмене иммунного надзора, парадоксальным образом усугубить течение ЭМ и ухудшить результаты лечения [32].

В последние годы крайне актуальным стало изучение цитокинов – важнейших медиаторов воспалительного ответа, мощных про- и противовоспалительных агентов, вовлеченных во все этапы воспалительных и иммунных реакций. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношение отражают интенсивность, динамику и прогрессирование заболевания и имеют прогностическое значение [12].

Нарушения цитокинового статуса (ЦС) могут рассматриваться в качестве связующего патогенетического звена между степенью тяжести ЭМ и степенью эндотелиальной дисфункции на этапе выраженных клинических проявлений патологии [33]. На патогенетической значимости повышения содержания провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости у пациенток с ЭМ настаивают Ю.Э. Доброхотова и А.В. Софронов, рассматривающие ЭМ как доброкачественное эстрогензависимое хроническое воспалительное заболевание [34]. Различные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-2, ИЛ-33, ИЛ-22, трансформирующий фактор роста (TGF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), моноцитарный хемотаксический протеин MCP-1, предлагалось использовать для неинвазивной диагностики генитального ЭМ [35]. Сдвиг ЦС в сторону воспалительного компонента значим в патогенезе болевого синдрома любой интенсивности при перитонеальном ЭМ, поскольку в основе болевого синдрома при данной форме ЭМ лежат хроническое иммунное воспаление и гипервозбудимость ноцицептивной системы [36]. Доказана роль провоспалительных цитокинов, MCP-1, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, фактора некроза опухоли альфа и хронического воспаления в генезе нарушения фертильности у пациенток



с ЭМ [37, 38]. Вместе с тем, как и при рассмотрении воспаления вообще, обращает на себя внимание неспецифичность для ЭМ описанных нарушений ЦС. Подобные нарушения, например, в гинекологии выявляют при воспалительных заболеваниях органов малого таза и аденомиозе (АМ) [39, 40].

Еще одним значимым в патогенезе ЭМ звеном является ассоциированный с воспалением и ЦС окислительный стресс (ОС). Во всех живых организмах непрерывно протекают реакции, приводящие к формированию промежуточных продуктов восстановления молекулы кислорода. Образованные таким образом химические соединения получили обобщенное название – активные формы кислорода. ОС определяется как дисбаланс между антиоксидантной и прооксидантной формами защиты организма [41]. Однако следует отметить, что ОС неспецифичен для ЭМ и, скорее, рассматривается как следствие формирования ЭГ, чем как причина их формирования. ОС является неотъемлемой частью нарушений гемостаза, иммунитета, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и других системных процессов [42–44].

Ситуация осложняется еще и тем, что в литературе активно дискутируется вопрос правомочности рассмотрения единого патогенеза для различных форм эндометриоза. Все больше исследователей рассматривают его как этиологически гетерогенное заболевание, в основе развития которого лежит сложный комплекс гормональных, иммунологических,

воспалительных, генетических и эпигенетических механизмов [14, 22, 45].

Считается доказанной роль стволовых клеток в процессе формирования гетеротопий [46]. Выявлены миграция и пролиферация стромальных клеток эндометрия или прогениторных клеток мезенхимального происхождения, детерминированных на дифференцировку в определенный тип клеток при АМ [47]. Прогениторные клетки – стволовые клетки, детерминированные на дифференцировку определенного типа. Создается впечатление, что мы имеем дело с некими генетически детерминированными биологическими процессами. Достаточно вспомнить, какое значение в различных направлениях, прежде всего в онкологии, придают в последнее время эпителиально-мезенхимальному переходу, при котором эпителиальные клетки приобретают свойства мезенхимальных клеток [48, 49]. Таким образом, ключевым вопросом понимания патогенеза или вариантов патогенеза ЭМ остается механизм возникновения и формирования ЭГ. В поисках ответа на данный вопрос могут помочь экспериментальные модели формирования ЭГ [50, 51]. Однако, учитывая их разнообразие как в техническом, так и в биологическом аспекте, можно сделать вывод, что ни одна модель не дает однозначного ответа на вопрос о патогенезе ЭМ [52–59]. Не исключено, что с построением модели, учитывающей современные данные о возможности эпителиально-мезенхимального перехода, ситуация изменится. ❏

## Литература

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава России. 2020.
2. Линде В.А., Ермолова Н.В., Друккер Н.А. и др. Эндометриоз яичников. СПб.: Фолиант, 2015.
3. Sourial S., Tempest N., Napangama D.K. Theories of the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Reprod. Med.* 2014; 201: 795–815.
4. Коган Е.А., Калинина Е.А., Колотовкина А.М. и др. Морфологический и молекулярный субстрат нарушения рецептивности эндометрия у бесплодных пациенток с наружно-генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2014; 8: 71–75.
5. Зайратьянц О.В., Адамян Л.В., Андреева Е.Н. и др. Молекулярно-биологические особенности эктопического и эутопического эндометрия при генитальном эндометриозе. *Архив патологии.* 2010; 72 (5): 6–12.
6. Augoulea A., Alexandrou A., Creatsa M., Vrachnis N. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 286 (1): 99–103.
7. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98 (3): 511–519.
8. Adashi E.Y., Cibula D., Peterson M., Azziz R. The polycystic ovary syndrome: the first 150 years of study. *F.S. Rep.* 2023; 4 (1): 2666–3341.
9. Пономаренко И.В., Конева О.А., Алтухова О.Б. и др. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза. *Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация.* 2016; 240 (35): 11–16.
10. Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А., Хлынова С.А., Нариманова М.Р. Эндометриоз. Обзор клинического протокола под разным углом зрения (дискуссия). *РМЖ. Мать и дитя.* 2024; 7 (2): 89–97.
11. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009.
12. Оразова М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Инфильтративный эндометриоз и спаечный процесс: есть ли причинно-следственная связь? *Гинекология.* 2021; 23 (2): 198–204.
13. Беженарь В.Ф., Ярмолинская М.И., Байлюк Е.Н. и др. Сравнение эффективности различных схем гормономодулирующей терапии после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2015; 21 (4): 89–98.

14. Cuevas M., Cruz M.L., Ramirez A.E., et al. Stress during development of experimental endometriosis influences nerve growth and disease progression. *Reprod. Sci.* 2018; 25 (3): 347–357.
15. Orellana R., García-Solares J., Donnez J., et al. Important role of collective cell migration and nerve fiber density in the development of deep nodular endometriosis affiliations expand. *Fertil. Steril.* 2017; 107 (4): 987–995.
16. García-Gómez E., Vázquez-Martínez E.R., Reyes-Mayoral C., et al. Regulation of inflammation pathways and inflammasome by sex steroid hormones in endometriosis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 935.
17. Hughes G.C., Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat. Rev. Rheumatol* 2014; 10: 740–751.
18. Tan I.J., Peeva E., Zandman-Goddard G. Hormonal modulation of the immune system — a spotlight on the role of progestogens. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14: 536–542.
19. Литвицкий П.Ф. Воспаление. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (3): 46–51.
20. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Патофизиология воспалительного процесса. Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2014.
21. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. 4-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
22. Tosti C., Pinzauti S., Santulli P., et al. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis. *Reprod. Sci.* 2015; 22 (9): 1053–1059.
23. Маржевская В.В., Присяжная Т.С., Жамойдик В.И. и др. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018; 67 (3): 64–73.
24. Кудрявцева Е.В., Геец А.В., Мангилева Я.А. и др. Современные неинвазивные методы диагностики эндометриоза. *Уральский медицинский журнал.* 2023; 22 (4): 140–147.
25. Пучков К.В., Попов А.А., Федоров А.А., Федотова И.С. Эндометриоз-ассоциированные злокачественные опухоли, связанные с глубоким инфильтративным эндометриозом: обзор литературы и клинические наблюдения. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019; 19 (4): 42–46.
26. Ильина И.Ю., Бурдин Д.В., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Генитальный эндометриоз: патогенез, диагностика и связь с онкологическими заболеваниями. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021; 4 (4): 339–345.
27. Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Фетисова Е.Ю. и др. Современные подходы к лечению больных с карциномой *in situ* молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2013; 2 (4): 30–33.
28. Богданова И.М., Болтовская М.Н., Рахмилевич А.Л., Артемьева К.А. Ключевая роль опухоль-ассоциированных макрофагов в прогрессировании и метастазировании опухолей. *Иммунология.* 2019; 40 (4): 41–47.
29. Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А. и др. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16 (3): 65–78.
30. Будурова М.Д., Давыдов М.М., Абдуллаев А.Г. и др. Немелкоклеточный рак легкого, осложненный вторичным воспалением. Клиническое наблюдение. *Поволжский онкологический вестник.* 2018; 10 (4): 18–23.
31. D'Hooghe T.M., Vambra C.S., Raeymaekers B.M., et al. The effects of immunosuppression on development and progression of endometriosis in baboons (*Papio anubis*). *Fertil. Steril.* 1995; 64 (1): 172–178.
32. Пацап О.И., Бабкина А.В., Хабарова М.Б. и др. Эндометриоз. Новые терапевтические мишени. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2023; 22 (4): 80–91.
33. Афанасьева Г.А., Чеснокова Е.Ю. О патогенетической взаимосвязи изменений цитокинового статуса и развития эндотелиальной дисфункции при эндометриозе. *Бюллетень медицинских интернет-конференций (ISSN 2224-6150).* 2016; 6 (11): 1584–1586.
34. Доброхотова Ю.Э., Софронов А.В. Применение витамина D в лечении эндометриоза. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023; 6 (2): 126–129.
35. Ярмолинская М.И., Цицкарава Д.З., Сельков С.А. Цитокины как маркеры для неинвазивной диагностики генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015; 64 (6): 6–16.
36. Куценко И.И., Мусольянец Р.А., Кравцова Е.И., Холина Л.А. Серотониновый и цитокиновый статус пациенток с хронической тазовой болью при перитонеальном эндометриозе. *Доктор. Ру.* 2016; 7 (124): 11–14.
37. Li Y., Liu Y.D., Chen S.L., et al. Down-regulation of long non-coding RNA MALAT1 inhibits granulosa cell proliferation in endometriosis by up-regulating P21 via activation of the ERK/MAPK pathway. *Mol. Hum. Reprod.* 2019; 25 (1): 17–29.
38. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Курбанова З.Ш., Калиматова Д.М. Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021; 4 (1): 12–16.
39. Незнамова Н.В., Ярош А.А., Конопля А.А., Мальцева А.Н. Фармакотерапия нарушений иммунного статуса в условиях аденомиоза. *Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация.* 2012; 22 (141): 57–60.
40. Бубнова Л.Е., Алексеева Н.В., Иванов Л.Н., Павлова О.В. Патогенетическое значение озонотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний репродуктивной системы. *Медицина в Кузбассе.* 2024; 3: 51–57.
41. Poli G., Leonarduzzi G., Biasi F., et al. Oxidative stress and cell signaling. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11 (9): 1163–1182.
42. Цейликман В.Э., Лукин А.А. Влияние окислительного стресса на организм человека. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2022; 3 (117): 206–211.

43. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., et al. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ. J.* 2012; 5: 9–19.
44. Гребенчиков О.А., Забелина Т.С., Филипповская Ж.С. и др. Окислительный стресс в кардиохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2016; 13 (4): 53–60
45. Пономаренко И.В., Полоников Л.В., Чурносков М.И. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2019; 3: 26–31.
46. Девятова Е.А., Цатурова К.А., Эсмурзиева З.И., Вартанян Э.В. Эндометриоз. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2015; 3: 91–100.
47. Li J., Yanvan M., Mu L., et al. The expression of Bcl-2 in adenomyosis and its effect on proliferation, migration, and apoptosis of endometrial stromal cells. *Pathol. Res. Pract. J.* 2019; 215 (8): 152477.
48. Гапонова А.В., Родин С., Мазина А.А., Волчков П.Ю. Эпителиально-мезенхимальный переход: злокачественная прогрессия и перспективы противоопухолевой терапии. *ACTA NATURAE.* 2020; 12 (3): 4–23.
49. Шевлюк Н.Н. Эпителиально-мезенхимальный переход: история создания концепции, дискуссионные аспекты. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2023; 12 (2): 90–98.
50. Becker C., Wright R., Satchi-Fainaro R., et al. A novel noninvasive model of endometriosis for monitoring the efficacy of antiangiogenic therapy. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (6): 2074–2084.
51. Beliard A., Noël A., Goffin F., et al. Role of endocrine status and cell type in adhesion of human endometrial cells to the peritoneum in nude mice. *Fertil. Steril.* 2002; 78 (5): 973–978.
52. Yao Z., Shen X., Capodanno I., et al. Validation of rat endometriosis model by using raloxifene as a positive control for the evaluation of novel SERM compounds. *J. Invest. Surg.* 2005; 18: 177–183.
53. Yano S., Ikegami Y., Nakao K. Studies on the effect of the new nonsteroidal aromatase inhibitor fadrozole hydrochloride in an endometriosis model in rats. *Arzneimittelforschung.* 1996; 46: 192–195.
54. Yang J.Z., Agarwal S.K., Foster W.G. Subchronic exposure to 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. *Toxicol. Sci.* 2000; 56: 374–381.
55. Vernon M., Wilson E. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil. Steril.* 1985; 44 (5): 684–694.
56. Somigliana E., Vigano P., Rossi G., et al. Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 2944–2950.
57. Steinleitner A., Lambert H., Suarez M., et al. Periovarian calcium channel blockade enhances reproductive performance in an animal model for endometriosis-associated subfertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164: 949–952.
58. Merrill J.A. Experimental induction of endometriosis across a Millipore Filter. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1966; 94: 780–790.
59. Matsuzaki S., Canis M., Darcha C., et al. Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of eutopic endometrium to ectopic sites in rats. *Fertil. Steril.* 2004; 82: 1609–1615.

### Topical Issues of the Pathogenesis of Endometriosis

V.F. Bezhenar, PhD, Prof.<sup>1</sup>, P.K. Yablonsky, PhD, Prof.<sup>2</sup>, V.A. Linde, PhD, Prof.<sup>2,3</sup>, A.D. Osborne, PhD<sup>1</sup>, N.Yu. Krylova, PhD<sup>3</sup>, A.Yu. Legonkaya<sup>3</sup>, D.V. Fedosova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

<sup>2</sup> St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology

<sup>3</sup> City Multidisciplinary Hospital № 2, St. Petersburg

Contact person: Vitaly F. Bezhenar, bez-vitaly@yandex.ru

*The review was performed using the databases Cyberleninka, PubMed, MedArt and the Central Scientific Medical Library. In the structure of gynecological morbidity, endometriosis consistently occupies the 3<sup>rd</sup>–4<sup>th</sup> place after inflammatory processes of the genitals and uterine fibroids. Theories of the occurrence of endometriosis proceed from two alternative positions. According to some researchers, the source of endometrioid heterotopias is the endometrium, according to others, heterotopias are of ectopic origin, that is, they arise from other tissues, for example due to coelomic metaplasia. A special role in the pathogenesis of endometriosis is assigned to inflammation, cytokine status disorders and oxidative stress. However, all these mechanisms are very nonspecific and can be considered as a consequence of the occurrence of endometrioid heterotopias, rather than its cause. Known experimental models of endometriosis development do not take into account the mechanism of epithelial-mesenchymal transition. Thus, the key issue of understanding the pathogenesis of endometriosis remains the mechanism of occurrence and formation of endometrioid heterotopias. New experimental models that take into account the possibility of an epithelial-mesenchymal transition can help in finding an answer to this question.*

**Keywords:** endometriosis, endometrioid heterotopias, pathogenesis, cytokines, epithelial-mesenchymal transition

# 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. акад. В.И. Кулакова

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница – филиал 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

<sup>6</sup> Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

# Новое в эндометриоз-ассоциированном бесплодии

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>, С.Г. Исаева<sup>5</sup>, М.Д. Юрканова<sup>5</sup>, К.С. Курбатова<sup>1</sup>, Ц.Н. Геворкян<sup>6</sup>

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

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Новое в эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 36–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-36-46

*Эндометриоз – заболевание, характеризующееся наличием ткани, подобной эндометрию, вне полости матки. Оно поражает до 10% фертильных женщин. Около 25–50% бесплодных женщин страдают эндометриозом, а у 30–50% пациенток с эндометриозом диагностируется бесплодие. Механизмы бесплодия, обусловленного эндометриозом, до конца не изучены. Особый интерес в данном аспекте представляет исследование влияния эндометриоза на здоровую ткань яичников и репродуктивную функцию женщины. Поиск соответствующих публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar и библиотеке Кокрейна по ключевым словам: endometriosis, fertility, pathophysiology, endometrioma, ovarian reserve, surgery. В работу были включены оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, а также клинические рекомендации на русском и английском языках. Показано, что эндометриоз, в частности эндометриома, негативно влияет не только на овариальный резерв, снижая количество фолликулов, но и на их качество. В настоящее время известна роль морфологических изменений, а также нарушения стероидогенеза, обусловленных эндометриомой яичников, в снижении овариального резерва. Особое внимание уделяется изменениям в интрафолликулярной среде – преобладанию провоспалительных цитокинов в фолликулярной жидкости, окислительному стрессу, перегрузке железом, а также активно изучаемому ферроптозу гранулезных клеток. Кроме того, освещается роль микроРНК в патогенезе бесплодия, связанного с эндометриозом. В настоящий момент вопрос предпочтений в выборе хирургического или консервативного подхода к лечению остается открытым. Операция на яичниках должна быть обоснована строгими показаниями, поскольку существует высокий риск снижения овариального резерва из-за избыточного удаления здоровой ткани, термического повреждения во время проведения гемостаза. Цель работы – проанализировать влияние эндометриоза на овариальный резерв, механизмы негативного воздействия заболевания на состояние яичников на основании актуальных данных литературы, а также предпочтительные методы хирургического лечения эндометриоза при бесплодии.*

**Ключевые слова:** эндометриоз, бесплодие, эндометриома яичников, качество ооцитов, микроРНК, хирургия

## Введение

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся наличием ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки, обычно с сопутствующим воспалительным процессом и окислительным стрессом. Оно поражает 5–10% фертильных женщин с наибольшей распространенностью в возрастной группе

20–40 лет [1]. Заболевание может проявляться различными симптомами, в частности хронической тазовой болью, бесплодием, диспареунией, дисменореей [2].

Эндометриоз классифицируют на три подтипа: поверхностный перитонеальный, эндометриома яичников и глубокий инфильтрирующий эндометриоз [3, 4].



Наиболее распространенной формой заболевания является эндометриома яичника, на которую приходится от 17 до 44% случаев [5]. Это кистозное образование, возникающее из эктопической ткани эндометрия внутри яичника, содержащее густую, коричневую, похожую на смолу жидкость, которую можно назвать «шоколадной кистой» [6, 7].

У 25–50% женщин с бесплодием диагностируют эндометриоз, а у 30–50% пациенток с эндометриозом – бесплодие [5, 8].

Патофизиология бесплодия, связанная с эндометриозом, объясняется механическими факторами (тазовые спайки, анатомические искажения органов репродуктивной системы, влияющие на процесс зачатия), плохим качеством яйцеклеток, нарушенным развитием эмбрионов, сниженной функцией и подвижностью сперматозоидов, окислительным стрессом в полости таза, восприимчивостью эндометрия, а также иммунными, генетическими и эпигенетическими нарушениями [8].

На сегодняшний день наиболее исследуемой причиной бесплодия при эндометриозе является сокращение овариального резерва [9, 10]. Его истощение сопровождается существенным уменьшением размеров яичников и запасов фолликулов, что ассоциируется с несовершенными характеристиками яйцеклеток и бездетностью. Однако механизмы бесплодия, обусловленного эндометриозом, до конца не изучены [11].

В настоящее время особое внимание уделяется влиянию эндометриомы яичников на фертильность женщины [12]. В одних исследованиях выдвигалась гипотеза о снижении частоты овуляции в пораженных гонадах, в других был сделан вывод, что у пациенток с эндометриомой функция яичников сохраняется [9]. Тем не менее появляется все больше молекулярных, гистологических и морфологических доказательств, что эндометриома негативно влияет на функцию яичников [12].

Высказывалось предположение, что вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) эффективны в преодолении бесплодия, связанного с эндометриозом. Тем не менее современные данные весьма противоречивы. Сообщается, что у пациенток с эндометриозом более низкие показатели клинической беременности и более высокие показатели выкидышей [13]. V.Y. Radzinsky и соавт. [14] установили, что эндометриома негативно влияет на количество извлеченных яйцеклеток, качество эмбрионов и частоту имплантации в цикле ВРТ. Кроме того, в недавних исследованиях более высокая распространенность анеуплоидии наблюдалась среди эмбрионов, полученных у женщин с эндометриомой [15]. Все это может быть связано с влиянием заболевания как на рецептивность эндометрия, так и на качество фолликулов.

Вопрос снижения не только количества, но и качества ооцитов у пациенток с эндометриозом остается открытым. Первые сообщения о причинах изменения репродуктивной функции и влияния эндометриоза на качество фолликулов появились

в 1976 г. в монографии Л.В. Адамян. Она описала дегенеративные ооциты, обнаруженные при морфологическом исследовании у пациенток с эндометриозом [16]. Оценка влияния эндометриоза на качество ооцитов как с клинической, так и с биологической точки зрения имеет важное значение, поскольку в определенной степени именно такое влияние может быть связано с неблагоприятными исходами беременности, что с большей частотой наблюдается у пациенток с эндометриозом [17].

Поскольку применение ВРТ у пациенток с эндометриозом основано на аутологичном фолликулогенезе, влияние заболевания на качество фолликулов и ооцитов не может быть проигнорировано и требует детального изучения, особенно у пациенток с эндометриомой яичника.

*Цель* – изучить влияние эндометриоза на овариальный резерв, оценить механизмы негативного влияния заболевания на состояние яичников на основании анализа актуальных данных литературы.

## Материал и методы

В базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar и библиотеке Кокрейн осуществлен поиск работ по ключевым словам: endometriosis, fertility, pathophysiology, endometrioma, ovarian reserve, surgery. Кроме того, были использованы источники международных сообществ ESHRE, CNGOF, NIC. В работу включены оригинальные статьи, систематические обзоры и метаанализы, а также клинические рекомендации на английском и русском языках.

## Влияние эндометриоза на качество и количество ооцитов за счет морфологических изменений

На данный момент изучение фиброза привлекает внимание многих исследователей. Фиброз, связанный с эндометриомой, характеризуется сверхактивацией миофибробластов и избыточным отложением тканей внеклеточного матрикса. Показано, что фиброз, обусловленный эндометриомой, способствует образованию рубцов и повреждает окружающие ткани коры яичников, что приводит к снижению овариального резерва и дисменорее [18].

В недавних исследованиях продемонстрирована роль эктопических стромальных клеток эндометрия в фиброзе, ассоциированном с эндометриомой [19]. Данные клетки являются предшественниками миофибробластов в очагах эндометриомы, их дифференцировка характеризуется повышенной экспрессией альфа-гладкомышечного актина (альфа-ГМА), высвобождением цитокинов и патологической продукцией внеклеточного матрикса. Методы лечения, направленные на TGF-бета-индуцированную дифференцировку эктопических стромальных клеток эндометрия в миофибробласты, могут стать значимыми стратегиями для устранения прогрессирования фиброза, обусловленного эндометриомой, и связанных с ним симптомов [20, 21].

В 2024 г. Y. Gong и соавт. показали, что сверхэкспрессия лизинацетилтрансферазы 14 в эктопических

стромальных клетках эндометрия играет ключевую роль в опосредовании TGF-бета-ассоциированных пролиферативных эффектов. Это достигается за счет стимуляции синтеза альфа-ГМА и белков внеклеточного матрикса [21].

В другом исследовании в яичниках с эндометриозом наблюдались усиление фиброза с потерей специфичной для кортекса стромы и более низкая плотность фолликулов по сравнению с контралатеральными здоровыми яичниками ( $6,3 \pm 4,1/\text{мм}^3$  против  $25,1 \pm 15,0/\text{мм}^3$ ) [22].

В исследовании A. Takeuchi и соавт. чрезмерная активация примордиальных фолликулов была предложена в качестве механизма истощения фолликулярного резерва при эндометриозе яичников [23]. Активация примордиальных фолликулов считается необратимым процессом и приводит к истощению фолликулярного запаса. Сигнальные пути PI3K/Pten/Akt/FOXO3 и PI3K/Akt/mTOR являются наиболее изученными регуляторами активации примордиальных фолликулов во время первоначального набора. Авторы продемонстрировали, что количество примордиальных фолликулов уменьшается, в то время как количество первичных, вторичных, антральных и растущих фолликулов увеличивается в яичниках с эндометриозом. Этот эффект опосредован активацией пути PI3K-Pten-Akt-Foxo3. Помимо влияния на фолликулы у женщин с эндометриозом обнаружен повышенный уровень апоптоза клеток гранулезы, однако конкретный предполагаемый механизм, приводящий к потере клеток, пока не установлен [23].

В одном из недавних исследований также установлено, что концентрация белков, участвующих в апоптотических путях, значительно увеличена в кортикальной ткани, окружающей небольшие эндометриотические кисты (менее 3 см), по сравнению с тканями, окружающими другие доброкачественные кисты [24].

Помимо количества ооцитов огромное значение при эндометриозе имеет их качество. Качество яйцеклеток отражается на морфологии яйцеклетки и ее способности завершить процессы созревания и оплодотворения [25]. В настоящее время основным методом оценки качества ооцитов и эмбрионов является исследование на основании морфологических критериев. Его основной недостаток – субъективность и, как следствие, недостаточная точность.

Согласно данным патоморфологических исследований, у женщин с эндометриозом отмечаются различные диморфизмы ооцитов, включая потерю кортикальных гранул, утолщение *zona pellucida*, снижение количества и качества цитоплазматических митохондрий и децентрализация хроматина [25]. Y. Wu и соавт. в ретроспективном когортном исследовании оценивали влияние эндометриоза на качество и количество яйцеклеток, качество эмбрионов и уровень живорождения при проведении ЭКО/ИКСИ [26]. Установлено, что у женщин с эндометриозом значительно более низкие показатели

количества антральных фолликулов (КАФ), анти-мюллерова гормона (АМГ), индекса чувствительности яичников, скорости созревания яйцеклеток и оплодотворения, частоты бластоцист, количества извлеченных яйцеклеток и доступных эмбрионов соответственно по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Данные этого исследования подтвердили вывод, что эндометриоз негативно влияет на качество и количество яйцеклеток, но не на общие исходы беременности, у женщин, проходящих курс ЭКО/ИКСИ. Авторы отметили также, что хирургическое удаление эндометриоза перед ЭКО/ИКСИ может частично улучшить созревание яйцеклеток и частоту оплодотворения, но не исход беременности. Однако в ряде публикаций утверждается, что качество яйцеклеток у женщин с эндометриозом не снижается. Так, в крупном ретроспективном исследовании с участием 596 женщин наличие глубоких поражений эндометриоза или эндометриом не оказывало неблагоприятного воздействия на морфологию яйцеклеток [27]. При этом у женщин с эндометриозом было извлечено меньше яйцеклеток метафазы II, отмечались меньшее общее количество эмбрионов, количество эмбрионов высшего качества и более низкая совокупная частота клинических беременностей, что авторы объяснили более низким выходом яйцеклеток.

Систематический обзор и метаанализ восьми исследований влияния эндометриоза на репродуктивные результаты экстракорпорального оплодотворения подтвердили, что у женщин с эндометриозом получено меньшее количество яйцеклеток и ооцитов метафазы II по сравнению с женщинами без них. Однако других различий в репродуктивных результатах не установлено. Авторы сделали вывод, что ЭКО/ИКСИ является эффективным методом ВРТ у женщин с эндометриозом [28]. Кроме того, недавнее проспективное когортное исследование, в котором женщин с эндометриозом (основная группа) сравнивали с женщинами с трубным или необъяснимым бесплодием (контрольная группа), не выявило различий в средней частоте оплодотворения независимо от возраста [29].

Что касается оценки эмбрионов, имеющиеся данные весьма противоречивы. Группа французских и американских ученых в исследовании оценивали 1880 бластоцист, полученных от 305 женщин с эндометриозом. От 3798 женщин контрольной группы получено 23 054 бластоцисты. Результаты исследования показали, что частота обнаружения анеуплоидных эмбрионов у женщин с эндометриозом аналогична таковой у женщин контрольной группы [30]. Это может быть обусловлено влиянием эндометриоза на процесс созревания яйцеклетки и приобретения ею способности к оплодотворению, описанного H. Dongue и соавт. [31].

Систематический обзор, опубликованный в 2024 г., был посвящен морфокинетике эмбрионов, проанализированной методом покадрового мониторинга у женщин с эндометриозом. Покадровый мониторинг позволяет осуществлять непрерывный



и неинвазивный мониторинг морфокинетики эмбрионов во время процедуры ЭКО и может быть полезен при оценке эмбрионов у женщин с эндометриозом. Чтобы определить, различаются ли морфокинетические показатели эмбрионов у пациенток с эндометриозом и без него, авторы обзора проанализировали пять исследований. Исследования показали в целом более низкие морфокинетические параметры эмбрионов у пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой независимо от тяжести эндометриоза. Однако, по мнению авторов, из-за небольшого количества доступных исследований, содержащих в основном ретроспективные данные, достоверность выводов и возможность их применения в клинической практике требуют дальнейшей оценки [32].

### **Дисрегуляция стероидогенеза, опосредованная эндометриозом**

Стероидогенез в яичниках представляет собой последовательный процесс образования эстрогенов из андрогенов, протекающий в тека-клетках и клетках гранулезы. Некоторые молекулярные исследования подтверждают негативное влияние эндометриоза на рост, стероидогенную активность и функцию гранулезных клеток [33]. Огромное значение имеют вырабатываемые клетками гранулезы паракринные факторы, которые стимулируют активность ароматазы P450 – ключевого фермента стероидогенеза, необходимого для синтеза 17-бета-эстрадиола (E2). E2 имеет решающее значение для развития фолликула и яйцеклетки, которая в дальнейшем будет способна достичь стадии зрелой метафазы II и быть оплодотворенной [34]. Показано, что у пораженных эндометриозом женщин снижаются уровень экспрессии ароматазы P450 в гранулезных клетках и концентрация эстрогена в культуральных средах гранулезных клеток [35].

Снижение E2 у пациенток с эндометриозом может быть опосредовано рядом факторов. Гранулезные клетки обеспечивают ресурсы, необходимые для формирования яйцеклеток, контролируют рост фолликулов. Последний процесс контролируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) и лютеинизирующим гормоном (ЛГ), которые воздействуют на соответствующие рецепторы клеток кумулюса и пристеночных (муральных) гранулезных клеток. Именно ФСГ воздействует на муральные гранулезные клетки, стимулируя синтез эстрогена и пролиферацию гранулезы. ФСГ и E2 стимулируют клетки гранулезы к созданию рецепторов к ЛГ.

Негативное влияние эндометриоза на нормальную физиологию клеток гранулезы подробно описано рядом исследователей. Например, в работе L. Shi и соавт. (2022) при секвенировании гранулезных клеток пациенток с эндометриозом и клеток здоровых женщин выявлена повышенная экспрессия генов сигнального пути белков WNT, который связан с пролиферацией, гибелью и миграцией клеток [36]. Помимо изменений в концентрации E2 особое внимание уделяется нарушению ответа тканей на прогестерон. Прогестероновые рецепторы A и B

(PR-A и PR-B соответственно) считаются противоположными системами для клеток-мишеней, контролирующими чувствительность к прогестерону. Чувствительность к прогестерону обратно пропорциональна соотношению PR-A/PR-B.

В нескольких исследованиях при эндометриотических поражениях наблюдалось ослабление экспрессии PR-B [37]. Исследование V.A. Flores и соавт. показало, что у пациенток с эндометриозом, не реагирующих на терапию прогестинами, уровни прогестероновых рецепторов значительно ниже, чем у пациенток, реагирующих на такую терапию [38]. Сниженная экспрессия прогестероновых рецепторов при эндометриозе воспринимается как свидетельство и причина прогестеронорезистентности [37, 38].

### **Нарушение интрафолликулярной среды**

Фолликулы являются основными функциональными единицами для возникновения и развития яйцеклеток. Фолликулярная жидкость (ФЖ) – жидкость, которая заполняет антральный отдел фолликула и представляет собой микроокружение для развития и созревания яйцеклетки, содержит важные метаболиты, такие как факторы роста, цитокины, энергетические субстраты, стероиды, липиды и холестерин. Эти метаболиты имеют решающее значение для роста и развития ооцитов [39]. Опубликовано множество исследований влияния эндометриоза на различные факторы роста, содержащиеся в ФЖ [40–42].

### **Цитокиновый профиль фолликулярной жидкости при эндометриозе**

Цитокины представляют собой небольшие растворимые сигнальные белки, наиболее известные своими иммунорегуляторными свойствами, но все чаще признаются в качестве факторов роста, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток [42].

Интерлейкины (ИЛ) – подгруппа цитокинов, представляющих аномальный профиль при эндометриозе. Эндометриоз яичников может приводить к воспалению фолликулов и окислительному стрессу. На данный момент проведен ряд исследований уровня цитокинов в фолликулярной жидкости яичников, пораженных эндометриозом. Например, J. Yland и соавт. в 2020 г. определили повышенные уровни моноцитарного белка-хемоаттрактанта-1 (CCL2) и ИЛ-8 в фолликулярной жидкости, вырабатываемой пораженными эндометриозом яичниками [43]. CCL2 – провоспалительный цитокин, не только привлекающий воспалительные клетки, такие как нейтрофилы, моноциты и лимфоциты, к месту поражения, но также стимулирующий выработку дополнительных цитокинов, включая ИЛ-2, ИЛ-6 и молекулы клеточной адгезии. ИЛ-8 также является цитокином-хемокином, его основная биологическая активность заключается в привлечении и активации нейтрофилов, а следовательно, индуцировании воспаления. Более того, ученые определили разницу в содержании ИЛ-1-бета и ИЛ-6. Авторы



также определили, что в пораженных эндометриозом яичниках образуется меньше яйцеклеток (среднее значение  $\pm$  SD =  $4,6 \pm 2,3$ ) по сравнению с яичниками женщин контрольной группы ( $7,9 \pm 5,6$ ).

Исследование М. Ghodsi и соавт. было посвящено определению содержания в ФЖ ИЛ-3, ИЛ-5 и ИЛ-6 [44]. В исследовании участвовали 34 женщины с эндометриозом яичников и 34 женщины контрольной группы. ИЛ-3 и ИЛ-5 имеют общую субъединицу бета-рецептора и проявляют сходную противовоспалительную биологическую активность [45]. Исследование показало статистически значимую более низкую концентрацию ИЛ-3 как противовоспалительного цитокина в образцах ФЖ женщин с эндометриозом ( $p = 0,04$ ), что указывает на роль данного цитокина в патогенезе и прогрессировании этого хронического воспалительного состояния. Концентрация ИЛ-5 также была незначительно снижена в группе пациентов с эндометриозом. ИЛ-6 – провоспалительный цитокин, который способствует инициации и развитию эндометриоза через цитокиновую сеть и преимущественно продуцируется макрофагами [46]. В значительном количестве исследований оценивали концентрацию этого цитокина и количество макрофагов в перитонеальной жидкости у женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза. Исследователи пришли к заключению, что повышенная концентрация ИЛ-6 является прогностически ценным биомаркером эндометриоза [47, 48].

М. Ghodsi и соавт. показали, что концентрация ИЛ-6 значительно повышается в ФЖ у женщин с эндометриозом [44].

### Окислительный стресс в ткани яичников, пораженных эндометриозом

Окислительный стресс может вызывать воспаление за счет ряда механизмов, включая Толл-рецепторы и пути NF- $\kappa$ B [17]. Одновременно воспаление может приводить к окислительному стрессу. Так, уровень окислительного стресса в корковом веществе яичников вокруг эндометриотических кист намного выше, чем при дермоидных кистах [49].

Анализ состава ФЖ продемонстрировал, что у пациенток с эндометриозом более высокие уровни окислительных веществ, таких как 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, активные формы кислорода (АФК), пероксинитрит-ион, оксид азота и малоновый диальдегид, и более низкие уровни антиоксидантных веществ, например пероксиддисмутазы, каталазы, витаминов А, С, Е и восстановленного глутатиона [32, 50]. С. Kupitoni и соавт. показали, что нарушение функции эндоплазматического ретикулаума, индуцированное высоким окислительным стрессом в гранулезных клетках яичников с эндометриозом, опосредует апоптоз этих клеток, приводя к дисфункции яичников у пациенток с эндометриозом [51].

При культивировании мышечных комплексов кумулюс-ооцит с жидкостью из эндометриальной кисты нарушается работа митохондрий кумулюсных гранулезных клеток, снижается содержание

антиоксиданта глутатиона, повышается уровень АФК, возрастает скорость окислительного повреждения яйцеклеток [52]. Сказанное позволяет предположить, что эндометриоз влияет на качество яйцеклеток, вызывая окислительный стресс в гранулезных клетках. В дополнение к снижению качества яйцеклеток окислительный стресс может препятствовать овуляции.

Х. Lin и соавт. обнаружили, что окислительный стресс в гранулезных клетках способен снижать экспрессию гистон-лизиновой N-метилтрансферазы (EZH2) и уровень лизина 27 в белке гистона H3 при одновременном повышении экспрессии рецептора ИЛ-1 2-го типа для подавления сигналов овуляции [53].

Реактивные формы кислорода, продукция которых инициируется окислительным стрессом, нарушают васкуляризацию коры яичников, а также способствуют развитию мейотических аномалий и хромосомной нестабильности, снижая тем самым качество ооцита [54].

### Окислительный стресс и перегрузка железом

Железо является важным микроэлементом биологических процессов (транспорта и накопления кислорода в тканях, синтеза гормонов, энергетического метаболизма в митохондриях, выработки аденозинтрифосфата), однако перегрузка железом может усиливать окислительный стресс за счет реакции Фентона ( $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH$ ) [55]. Это приводит к повреждению ДНК, липидов и белков, а впоследствии к гибели клеток. Перегрузка железом может происходить из-за активированных макрофагов, вызывающих разрушение эритроцитов, которое в свою очередь возникает из-за периодических кровотечений из очагов эктопического эндометрия и ретроградных менструаций. Л.В. Адамьян и соавт. обнаружили очаги, содержащие кластеры ионов железа  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  в тканях эндометриоидных гетеротопий (матка, яичники, брюшина) с помощью парамагнитного резонанса. Данное явление не характерно для нормальных тканей эндометрия [56, 57]. Железо из эритроцитов является одним из хорошо известных индукторов окислительного стресса [58].

Многие исследования экспрессии железа и разновидностей гемоглобина показали присутствие гемоглобина, гема или свободного железа в эндометриоидной кисте яичника, перитонеальной жидкости или ФЖ пациенток с эндометриозом [59, 60]. Кроме того, показано, что содержание железа в фолликулах, прилегающих к эндометриоидным кистам, выше, чем в контралатеральных интактных яичниках. Общее содержание железа ранжируется по степени убывания: проксимальные фолликулы эндометриомы, дистальные фолликулы эндометриомы и фолликулы здорового яичника. Эти данные свидетельствуют о том, что железо, содержащееся в эндометриомах яичников, может свободно диффундировать из стенки кисты и достигать гранулезных клеток [61]. Концентрация трансферрина, белка, необходимого для поддержания нормального количества свободного железа, в ФЖ снижена у женщин с бесплодием,

связанным с эндометриозом [62]. Авторы также отметили, что перегрузка железом и недостаточность трансферрина вызывают избыток АФК, нарушают целостность митотического веретена, способствуя нестабильности хромосом, что может влиять на количество и созревание яйцеклеток, полученных от женщин с эндометриозом [62].

Таким образом, избыточное содержание железа в эндометриоме яичников негативно влияет на соседние клетки гранулезы через окислительный стресс посредством свободных железо-опосредованных реакций Фентона, снижая количество и качество извлекаемых яйцеклеток, что может быть связано с нарушением фертильности и неблагоприятными исходами беременности [63].

### Роль ферроптоза гранулезных клеток при эндометриозе

Ферроптоз – клеточная гибель на пересечении регуляции железа и метаболизма АФК. Считается, что эндометриоз тесно связан с ферроптозом, опосредованным железозависимым окислительным стрессом [64]. Гранулезные клетки в фолликулах играют ключевую роль в созревании яйцеклеток, которое зависит от внутрифолликулярной среды. Избыток железа и дефицит трансферрина выявлены в ФЖ женщин как с бесплодием, так и с эндометриозом [62]. Гранулезно-клеточный ферроптоз, вызванный дисбалансом между концентрациями железа и трансферрина, ухудшает качество яйцеклеток и негативно влияет на репродуктивную функцию [59]. В клетках гранулезы женщин с эндометриозом повышено содержание малонового диальдегида, продуктов перекисного окисления липидов, но снижено содержание регуляторных ингибиторов ферроптоза (глутатиона и глутатионпероксидазы 4 (GPX4)) по сравнению с контрольной группой. Ферроптоз характеризуется не только функциональными (например, повышенным содержанием перекисноокисленных липидов), но и морфологическими изменениями. Митохондрии считаются важными участниками метаболизма железа и продукции АФК [65]. При ферроптозе отмечаются их набухание и изменение крист. Избыток железа в эндометриоидных кистах снижает экспрессию GPX4 и индуцирует перекисное окисление липидов, что может индуцировать ферроптоз гранулезных клеток, нарушать созревание яйцеклеток, формирование бластоцисты, а следовательно, приводить к бесплодию [66].

### Роль микроРНК в развитии бесплодия при эндометриозе

МикроРНК (miR) представляют собой небольшие некодирующие РНК, способные модулировать экспрессию генов. Они взаимодействуют с матричной РНК (мРНК), подавляя трансляцию или вызывая ее деградацию. Повышенная экспрессия микроРНК вызывает подавление трансляции с мРНК, в то время как пониженная экспрессия микроРНК может привести к повышению реализации гена, продуктом которого является мРНК. Они также нацелены на процессы метилирования и ацетилирования и регулируют их,

тем самым изменяя эпигеном. В отличие от других эпигенетических механизмов, микроРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и встречаются как внутри-, так и внеклеточно [67].

Многие исследования посвящены изучению роли микроРНК в бесплодии, вызванном эндометриозом. В последние десять лет при анализе микрочипов тканей эндометрия (эктопического и эутопического) было выявлено более 20 микроРНК, ассоциированных с эндометриозом, нарушение регуляции которых приводит к бесплодию [68]. Так, данные микроРНК можно классифицировать, основываясь на процессах, связанных с бесплодием. Нарушение регуляции miR-543, miR-135a/b приводит к нарушению имплантации эмбриона [69, 70]. Дисрегуляция miR-2861, miR-488, miR-141-3p, miR-205-5p, miR-138, miR-370-3p, miR-34a/b/c, miR-9, miR-451, miR-210-3p, miR-27b-3p, miR-92a обуславливает увеличение пролиферации эктопического эндометрия и уменьшение апоптоза клеток в эндометриоидных очагах [71–80]. Нарушение экспрессии miR-29c, miR-194-3p, miR-34a/b/c, miR-196a, miR-125b, miR-92a в клетках эндометрия приводит к их резистентности к прогестерону [76, 80–83]. miR-33b, miR-370-3p, miR-196a, miR-194-3p препятствуют децидуализации эндометрия [82–84].

Повышенный уровень miR-135a и miR-135b идентифицирован в ткани эндометрия пациенток с эндометриозом. Доказано, что это способствует подавлению генов, связанных с имплантацией, например NOXA10 [85]. Повышенная экспрессия miR-29c в ткани эндометрия пациенток с эндометриозом коррелирует с нарушением экспрессии белка 4, связывающего FK506 (FKBP4) (маркер децидуализации), потенциально способствуя резистентности к прогестерону [81].

T. Pei и соавт. определили, что повышенная регуляция miR-194-3p играет роль в развитии резистентности к прогестерону, подавляя уровень экспрессии прогестероновых рецепторов, и нарушает процесс децидуализации в эутопическом эндометрии [82].

Многие исследования выявили в эндометрии бесплодных женщин с эндометриозом значительное нарушение регуляции апоптоза. Например, установлено, что сниженная экспрессия miR-2861 приводит к стимуляции роста эктопических клеток эндометрия, способствуя клеточной пролиферации и ингибируя апоптоз [71]. Снижение экспрессии miR-141-3p приводит к повышению уровня BCL-2 при одновременном снижении экспрессии bax и, следовательно, к ингибированию ферроптоза эктопических очагов эндометриоза. Данный процесс происходит благодаря воздействию на крестовидный фактор 12 [72, 85, 86]. Пониженная регуляция miR-205-5p в стволовых клетках эктопического эндометрия снижает апоптоз и способствует миграции и инвазии путем нацеливания на ангиопоэтин 2 [73].

В аспекте эндометриоза важно отметить влияние экспрессии miR-138. Ее подавление приводит к инициации воспаления через сигнальный путь

NF- $\kappa$ B и снижению апоптоза через сигнальный путь NF- $\kappa$ B/VEGF. Эти данные также свидетельствуют о потенциальной роли микроРНК в регуляции ангиогенной активности. В исследовании подчеркивалась роль иммунной дисфункции и ингибирования апоптоза при бесплодии, связанном с эндометриозом [74]. В эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом сверхэкспрессия miR-196a усиливала передачу сигналов MEK/ERK, подавляла экспрессию прогестероновых рецепторов и ингибировала децидуализацию [83]. Кроме того, были обнаружены микроРНК, ставшие следствием измененных условий окружающей среды, таких как окислительный стресс (miR-302a) [87].

Таким образом, терапия на основе микроРНК на данный момент рассматривается как многообещающий новый таргетный метод лечения бесплодия, вызванного эндометриозом. Некоторые микроРНК также были предложены в качестве диагностических биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания, поскольку их концентрация в биологических жидкостях значительно повышается при эндометриозе [88, 89]. Сегодня известно, что микроРНК содержится в сыворотке и плазме крови, слюне [88, 90]. Оценка сигнатуры микроРНК в данных жидкостях – неинвазивная процедура, поэтому является перспективным методом диагностики эндометриоза. Наибольшим биомаркерным потенциалом обладает панель микроРНК, полученная из сыворотки крови, состоящая из miR-125-5p, miR-150-5P, miR-342-3p, miR-451a, miR-3613-5P и let-7b [89]. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения роли микроРНК в диагностике эндометриоза.

### **Методы коррекции: золотой стандарт и альтернативные методики**

В настоящее время выбор хирургического или консервативного лечения эндометриомы яичников становится все более противоречивым. Варианты лечения включают выжидательное ведение, медикаментозное лечение, хирургическое вмешательство, экстракорпоральное оплодотворение или их комбинацию [91]. Выбор метода лечения зависит от многих клинических параметров, которые следует принимать во внимание (прежде всего основные симптомы и размер поражений) [92]. Выжидательная тактика сопряжена с высокими рисками, среди которых выделяют разрыв кисты и инфекционные осложнения. В недавнем исследовании показано, что диаметр эндометриомы более 8 см может служить предиктором злокачественной трансформации [93].

За последние десять лет было опубликовано множество консенсусных рекомендаций. Однако до сих пор не существует золотого стандарта лечения эндометриоза яичников из-за различных подходов, зависящих от возраста, репродуктивных планов пациентки, уровня овариального резерва, предыдущего лечения и квалификации хирурга [91].

В 2017 г. в журнале *Human Reproduction* была опубликована первая часть рекомендаций по хирургическому лечению. В документе представлены

рекомендации по техническим аспектам различных методов хирургического лечения эндометриомы. Общие рекомендации авторов сводятся к тому, чтобы «обращаться с овариальной тканью как можно более атравматично» и «помнить о риске повреждения овариального резерва». В перечень предоперационных обследований, согласно рекомендациям, обязательно должна включаться оценка уровня АМГ и КАФ [94, 95].

Основной проблемой, ограничивающей применение щадящих техник, является увеличение частоты рецидивов, описанное рядом исследователей. Однако данные исследований весьма противоречивы [94]. Так, в 2020 г. М. Candiani и соавт. опубликовали работу, посвященную сравнению частоты наступления рецидивов после применения одноэтапной CO<sub>2</sub>-вапоризации и стандартной лапароскопической цистэктомии в течение трехлетнего наблюдения. Статистически значимой разницы между двумя группами в отношении частоты наступления рецидивов не выявлено [96]. Результаты сравнения традиционной лапароскопической цистэктомии и лазерной вапоризации были представлены в одном из недавних метаанализов. Результаты работы, включавшей анализ девяти исследований, не показали статистически значимой разницы между двумя группами в отношении частоты наступления рецидивов, а также частоты наступления клинической беременности и живорождения. При этом КАФ было выше в группе абляции [97].

Следует подчеркнуть, что на данный момент для создания убедительных рекомендаций информации недостаточно. Вопрос выбора оптимальной методики требует проведения рандомизированных клинических исследований и метаанализов для сравнительной оценки эффективности каждого метода.

### **Заключение**

В настоящее время эндометриоз признан одним из наиболее распространенных заболеваний, связанных с бесплодием. К основным рискам при поражении яичников эндометриозом, касающимся фертильности, относят гонадотоксический эффект и снижение овариального резерва после ее удаления, что обусловлено рядом причин, в частности нарушением гормональной регуляции, изменением микроокружения и механическим воздействием самого образования. И хотя существуют опасения по поводу снижения овариального резерва после операции, следует отметить, что эндометриома сама по себе приводит к уменьшению числа фолликулов, негативно воздействуя на ткань яичника. При анализе материала, полученного на расстоянии более 1 см от эндометриомы, обнаруживается более низкая плотность ооцитов с большей распространенностью атретичных форм. Актуальным вопросом остается исследование роли микроРНК в развитии заболевания. С учетом недавних данных разрабатываются и внедряются новые диагностические модели на основании обнаружения микроРНК в сыворотке крови, а также создаются модели таргетных препаратов. В настоящее время выбор хирургического или консервативного

подхода к лечению эндометриомы яичников становится все более противоречивым. Операция на яичниках должна иметь обоснованные показания ввиду высокого риска снижения овариального резерва. Согласно рекомендациям ESHRE-2022, в случае хирургического вмешательства у женщин с эндометриомой яичников врачам следует выполнять цистэктомия вместо дренирования и коагуляции, поскольку цистэктомия снижает частоту рецидивов эндометриомы и боли, обусловленной эндометриозом. Клиницистам рекомендуется сообщать пациенткам обо всех потенциальных

рисках, связанных со снижением овариального резерва. Операции по поводу эндометриоидных кист в силу высокого риска последующего снижения овариального резерва должны выполняться только опытными и высококвалифицированными хирургами. При проведении хирургического лечения важно учитывать, что негативное влияние на здоровые фолликулы может оказывать и термическое повреждение во время осуществления гемостаза, вследствие чего предпочтение целесообразно отдавать наименее агрессивным методам остановки кровотечения. ❄

## Литература

1. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES et al. An international terminology for endometriosis, 2021. *Hum. Reprod. Open.* 2021; 2021 (4): hoab029.
2. Suker A., Crump J., White L. Endometriosis: a review of recent evidence and guidelines. *Aust. J. Gen. Pract.* 2024; 53 (1–2): 11–18.
3. Nirgianakis K., Ma L., McKinnon B., Mueller M.D. Recurrence patterns after surgery in patients with different endometriosis subtypes: a long-term hospital-based cohort study. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (2): 496.
4. Chapron C., Marcellin L., Borghese B., Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (11): 666–682.
5. Alson S., Jokubkiene L., Henic E., Sladkevicius P. Prevalence of endometrioma and deep infiltrating endometriosis at transvaginal ultrasound examination of subfertile women undergoing assisted reproductive treatment. *Fertil. Steril.* 2022; 118 (5): 915–923.
6. Levy B., Barbieri R. Endometriosis: management of ovarian endometriomas. 2019.
7. Adamyan L.V., Starodubtseva N., Borisova A., et al. Direct mass spectrometry differentiation of ectopic and eutopic endometrium in patients with endometriosis. *J. Minimal. Invasive Gynecol.* 2018; 25 (3): 426–433.
8. Bonavina G., Taylor H.S. Endometriosis-associated infertility: from pathophysiology to tailored treatment. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 1020827.
9. Okobi O.E. A systemic review on the association between infertility and sexual dysfunction among women utilizing female sexual function index as a measuring tool. *Cureus.* 2021; 13 (6).
10. Wang Z.Y., Huang S.X., Yang J.D., et al. Subfertile Chinese patients with diminished ovarian reserve: an analysis of pregnancy outcomes of ART cycles. *Pakistan J. Med. Sci.* 2023; 39 (2): 338.
11. Kheil M.H., Sharara F.I., Ayoubi J.M., et al. Endometrioma and assisted reproductive technology: a review. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2022; 39 (2): 283–290.
12. Jiang D., Nie X. Effect of endometrioma and its surgical excision on fertility. *Exp. Ther. Med.* 2020; 20 (5).
13. Bishop L.A., Gunn J., Jahandideh S., et al. Endometriosis does not impact live-birth rates in frozen embryo transfers of euploid blastocysts. *Fertil. Steril.* 2021; 115 (2): 416–422.
14. Radzinsky V.Y., Orazov M.R., Ivanov I.I., et al. Implantation failures in women with infertility associated endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35 (supl 1): 27–30.
15. Yan N., Yuan X., Huang S., et al. Ovarian endometrioma increases the embryo aneuploid rate: an analysis of 7092 biopsied blastocysts from fertile monogenetic disease carriers. *BMC Women's Health.* 2023; 23 (1): 244.
16. Адамян Л.В. Репродуктивная функция у больных эндометриоидными кистами яичников до и после лечения: автореф. дис. ... канд. мед наук. М., 1977.
17. Fan W., Yuan Z., Li M., et al. Decreased oocyte quality in patients with endometriosis is closely related to abnormal granulosa cells. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1226687.
18. Nie J., Zhao C., Laganà A.S., et al. Identification of lesional attributes of dysmenorrhea severity and the serum antimüllerian hormone levels in women with ovarian endometriomas. *Fertil. Steril.* 2022; 118 (1): 191–202.
19. Zhu H., Pan Y., Jiang Y., et al. Activation of the Hippo/TAZ pathway is required for menstrual stem cells to suppress myofibroblast and inhibit transforming growth factor  $\beta$  signaling in human endometrial stromal cells. *Hum. Reprod.* 2019; 34 (4): 635–645.
20. Li J., Dai Y., Zhu H., et al. Endometriotic mesenchymal stem cells significantly promote fibrogenesis in ovarian endometrioma through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway by paracrine production of TGF- $\beta$ 1 and Wnt1. *Hum. Reprod.* 2016; 31 (6): 1224–1235.
21. Gong Y., Liu M., Zhang Q., et al. Lysine acetyltransferase 14 mediates TGF- $\beta$ -induced fibrosis in ovarian endometrioma via co-operation with serum response factor. *J. Transl. Med.* 2024; 22 (1): 561.
22. Kitajima M., Khan K.N., Harada A., et al. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Front. Biosci. (Elite Ed).* 2018; 10 (1): 92–102.



23. Takeuchi A., Koga K., Satake E., et al. Endometriosis triggers excessive activation of primordial follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 pathway. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104 (11): 5547–5554.
24. Di Nisio V., Rossi G., Di Luigi G., et al. Increased levels of proapoptotic markers in normal ovarian cortex surrounding small endometriotic cysts. *Reprod. Biol.* 2019; 19 (3): 225–229.
25. Latif S., Saridogan E. Endometriosis, oocyte, and embryo quality. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (13): 4186.
26. Wu Y., Yang R., Lan J., et al. Ovarian endometrioma negatively impacts oocyte quality and quantity but not pregnancy outcomes in women undergoing IVF/ICSI treatment: a retrospective cohort study. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 739228.
27. Robin C., Uk A., Decanter C., et al. Impact of endometriosis on oocyte morphology in IVF-ICSI: retrospective study of a cohort of more than 6000 mature oocytes. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021; 19: 1–12.
28. Alshehre S. M., Narice B.F., Fenwick M.A., Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021; 303: 3–16.
29. Metzemaekers J., Lust E., Rhemrev J., et al. Prognosis in fertilisation rate and outcome in IVF cycles in patients with and without endometriosis: a population-based comparative cohort study with controls. *Facts, Views Vis. Obgyn.* 2021; 13 (1): 27.
30. Juneau C., Kraus E., Werner M., et al. Patients with endometriosis have aneuploidy rates equivalent to their age-matched peers in the in vitro fertilization population. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (2): 284–288.
31. Dongye H., Tian Y., Qi D., et al. The impact of endometrioma on embryo quality in in vitro fertilization: a retrospective cohort study. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (6): 2416.
32. Cupino-Arcinue D., Seeber B., Montag M., Toth B. Does endometriosis inflict harm on embryos? A systematic review of embryo morphokinetics analysed by time lapse monitoring in women with endometriosis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2024; 309 (4): 1191–1203.
33. Sanchez A.M., Somigliana E., Vercellini P., et al. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: from molecular alterations to clinical impact. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016; 155 (Pt A): 35–46.
34. Sreerangaraja Urs D.B., Wu W.H., Komrskova K., et al. Mitochondrial function in modulating human granulosa cell steroidogenesis and female fertility. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (10): 3592.
35. Somigliana E., Li Piani L., Paffoni A., et al. Endometriosis and IVF treatment outcomes: unpacking the process. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2023; 21 (1): 1–11.
36. Shi L., Wei X., Wu B., et al. Molecular signatures correlated with poor IVF outcomes: insights from the mRNA and lncRNA expression of endometriotic granulosa cells. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 825934.
37. Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., et al. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum. Reprod. Update.* 2020; 26 (4): 565–585.
38. Flores V.A., Vanhie A., Dang T., Taylor H.S. Progesterone receptor status predicts response to progestin therapy in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103 (12): 4561–4568.
39. Asampille G., Cheredath A., Joseph D., et al. The utility of nuclear magnetic resonance spectroscopy in assisted reproduction. *Open Biol.* 2020; 10 (11): 200092.
40. Wei Y., Zhang Z., Zhang Y., et al. Nontargeted metabolomics analysis of follicular fluid in patients with endometriosis provides a new direction for the study of oocyte quality. *MedComm.* 2023; 4 (3): e302.
41. Luo T., Wang M., He Y., et al. Metabolic profile of follicular fluid in patients with ovarian endometriosis undergoing IVF: a pilot study. *Reprod. BioMed. Online.* 2024; 49 (2): 103912.
42. Han M.T., Cheng W., Zhu R., et al. The cytokine profiles in follicular fluid and reproductive outcomes in women with endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2023; 89 (6): e13633.
43. Yland J., Carvalho L.F.P., Beste M., et al. Endometrioma, the follicular fluid inflammatory network and its association with oocyte and embryo characteristics. *Reprod. Biomed. Online.* 2020; 40 (3): 399–408.
44. Ghodsi M., Hojati V., Attaranzadeh A., Saifi B. Evaluation of IL-3, IL-5, and IL-6 concentration in the follicular fluid of women with endometriosis: a cross-sectional study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2022; 20 (3): 213.
45. Dougan M., Dranoff G., Dougan S. K. GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of cytokines: regulators of inflammation. *Immunity.* 2019; 50 (4): 796–811.
46. Han Z., Li J., Yi X., et al. Diagnostic accuracy of interleukin-6 in multiple diseases: An umbrella review of meta-analyses. *Heliyon.* 2024.
47. Jiang J., Jiang Z., Xue M. Serum and peritoneal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-37 as biomarkers for endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35 (7): 571–575.
48. Samimi M., Pourhanifeh M.H., Mehdizadehkashi A., et al. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: basic science and new insights based on gene expression. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234 (11): 19384–19392.
49. Kobayashi H., Imanaka S., Yoshimoto C., et al. Role of autophagy and ferroptosis in the development of endometriotic cysts. *Int. J. Mol. Med.* 2024; 54 (3): 1–12.
50. Li S., Fan Y., Shu C., et al. Methyl 3, 4-dihydroxybenzoate alleviates oxidative damage in granulosa cells by activating Nrf2 antioxidant pathway. *J. Ovarian Res.* 2024; 17 (1): 87.
51. Kunitomi C., Harada M., Takahashi N., et al. Activation of endoplasmic reticulum stress mediates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in ovaries affected by endometrioma. *Mol. Hum. Reprod.* 2020; 26 (1): 40–52.
52. Ren Z., Huang J., Zhou C., et al. Transferrin and antioxidants partly prevented mouse oocyte oxidative damage induced by exposure of cumulus-oocyte complexes to endometrioma fluid. *J. Ovarian Res.* 2020; 13: 1–10.

53. Lin X., Tong X., Zhang Y., et al. Decreased expression of EZH2 in granulosa cells contributes to endometriosis-associated infertility by targeting IL-1R2. *Endocrinology*. 2023; 164 (2): bqac210.
54. Park H.J., Kim H., Lee G.H., et al. Could surgical management improve the IVF outcomes in infertile women with endometrioma?: a review. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2019; 62 (1): 1–10.
55. Nakamura T., Naguro I., Ichijo H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2019; 1863 (9): 1398–1409.
56. Адамян Л.В., Бургова Е.Н., Микоян В.Д. и др. Нарушение электронно-транспортной цепи как проявление оксидативного стресса при эндометриозе. *Проблемы репродукции*. 2007; 13 (5): 103–107.
57. Vanin A.F., Burgova E.N., Adamyan L.V. Dinitrosyl iron complexes with glutathione suppress surgically induced experimental endometriosis in rats. *Aust. J. Reprod. Med. Infertil.* 2015; 2: 1019–1032.
58. Cacciottola L., Donnez J., Dolmans M.M. Can endometriosis-related oxidative stress pave the way for new treatment targets? *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (13): 7138.
59. Ni Z., Li Y., Song D., et al. Iron-overloaded follicular fluid increases the risk of endometriosis-related infertility by triggering granulosa cell ferroptosis and oocyte dysmaturity. *Cell Death Discov.* 2022; 13 (7): 579.
60. Adamyan L., Pivazyan L., Krylova E., et al. Iron metabolism markers in peritoneal fluid of patients with endometriosis: systematic review and meta-analysis. *J. Endometr. Uterine Dis.* 2024; 100061.
61. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г., Маилова К.С. Роль ферроптоза в патогенезе и прогрессировании эндометриоза. *История вопроса и новые данные. Проблемы репродукции*. 2023; 29 (5): 92–101.
62. Li A., Ni Z., Zhang J. et al. Transferrin insufficiency and iron overload in follicular fluid contribute to oocyte dysmaturity in infertile women with advanced endometriosis. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 391.
63. Kobayashi H., Yoshimoto C., Matsubara S., et al. Current understanding of and future directions for endometriosis-related infertility research with a focus on ferroptosis. *Diagnostics*. 2023; 13 (11): 1926.
64. Li G., Lin Y., Zhang Y., et al. Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis. *Cell Death Discov.* 2022; 8 (1): 29.
65. Javadov S. Mitochondria and ferroptosis. *Curr. Opin. Physiol.* 2022; 25: 100483.
66. Li S., Zhou Y., Huang Q., et al. Iron overload in endometriosis peritoneal fluid induces early embryo ferroptosis mediated by HMOX1. *Cell Death Discov.* 2021; 7 (1): 355.
67. Ho P.T.B., Clark I.M., Le L.T.T. MicroRNA-based diagnosis and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (13): 7167.
68. Begum M.I.A., Chuan L., Hong S.T., Chae H.S. The pathological role of miRNAs in endometriosis. *Biomedicines*. 2023; 11 (11): 3087.
69. Yang P., Wu Z., Ma C., et al. Endometrial miR-543 is downregulated during the implantation window in women with endometriosis-related infertility. *Reprod. Sci.* 2019; 26 (7): 900–908.
70. Petracco R., Grechukhina O., Popkhadze S., et al. MicroRNA 135 regulates HOXA10 expression in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (12): E1925–E1933.
71. Yu H., Zhong Q., Xia Y., et al. MicroRNA-2861 targets STAT3 and MMP2 to regulate the proliferation and apoptosis of ectopic endometrial cells in endometriosis. *Pharmazie*. 2019; 74 (4): 243–249.
72. Zhang Y., Yan J., Pan X. miR-141-3p affects apoptosis and migration of endometrial stromal cells by targeting KLF-12. *Pflügers Arch.* 2019; 471: 1055–1063.
73. Zhou C.F., Liu M.J., Wang W., et al. miR-205-5p inhibits human endometriosis progression by targeting ANGPT2 in endometrial stromal cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10: 1–13.
74. Zhang A., Wang G., Jia L., et al. Exosome-mediated microRNA-138 and vascular endothelial growth factor in endometriosis through inflammation and apoptosis via the nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2019; 43 (1): 358–370.
75. Hu Z., Mamillapalli R., Taylor H.S. Increased circulating miR-370-3p regulates steroidogenic factor 1 in endometriosis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019; 316 (3): E373–E382.
76. Rezk N.A., Lashin M.B., Sabbah N.A. MiRNA 34-a regulate SIRT-1 and Foxo-1 expression in endometriosis. *Noncoding RNA Res.* 2021; 6 (1): 35–41.
77. Gao S., Liu S., Gao Z.M., et al. Reduced microRNA-451 expression in eutopic endometrium contributes to the pathogenesis of endometriosis. *World J. Clin. Cases.* 2019; 7 (16): 2155.
78. Dai Y., Lin X., Xu W., et al. MiR-210-3p protects endometriotic cells from oxidative stress-induced cell cycle arrest by targeting BARD1. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (2): 144.
79. Li L., Guo X., Liu J., et al. The role of miR-27b-3p/HOXA10 axis in the pathogenesis of endometriosis. *Ann. Palliat. Med.* 2021; 10 (3): 3162170.
80. Li M., Peng J., Shi Y., Sun P. miR-92a promotes progesterone resistance in endometriosis through PTEN/AKT pathway. *Life Sci.* 2020; 242: 117190.
81. Joshi N.R., Miyadahira E.H., Afshar Y., et al. Progesterone resistance in endometriosis is modulated by the altered expression of microRNA-29c and FKBP4. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102 (1): 141–149.
82. Pei T., Liu C., Liu T., et al. miR-194-3p represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Endocrinology*. 2018; 159 (7): 2554–2562.
83. Zhou M., Fu J., Xiao L., et al. miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2016; 31 (11): 2598–2608.

84. Zhang H., Li G., Sheng X., Zhang S. Upregulation of miR 33b promotes endometriosis via inhibition of Wnt/ $\beta$  catenin signaling and ZEB1 expression. *Mol. Med. Rep.* 2019; 19 (3): 2144–2152.
85. Chandrakanth A., Firdous S., Vasantharekha R., et al. Exploring the effects of endocrine-disrupting chemicals and miRNA expression in the pathogenesis of endometriosis by unveiling the pathways: a systematic review. *Reprod. Sci.* 2024; 31 (4): 932–941.
86. Huang S., Wa Q., Pan J., et al. Downregulation of miR-141-3p promotes bone metastasis via activating NF- $\kappa$ B signaling in prostate cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2017; 36: 1–13.
87. Bjorkman S., Taylor H.S. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates. *Biol. Reprod.* 2019; 101 (6): 1167–1178.
88. Leonova A., Turpin V.E., Agarwal S.K., et al. A critical appraisal of the circulating levels of differentially expressed microRNA in endometriosis. *Biol. Reprod.* 2021; 105 (5): 1075–1085.
89. Moustafa S., Burn M., Mamillapalli R., et al. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223 (4): 557.
90. Bendifallah S., Suisse S., Puchar A., et al. Salivary microRNA signature for diagnosis of endometriosis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (3): 612.
91. Muzii L., Galati G., Mattei G., et al. Expectant, medical, and surgical management of ovarian endometrioma. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (5): 1858.
92. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum. Reprod. Open.* 2022; 2022 (2): hoac009.
93. Dahiya A., Sebastian A., Thomas A., et al. Endometriosis and malignancy: The intriguing relationship. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2021; 155 (1): 72–78.
94. Pais A.S., Flagthier C., Tebache L., et al. Impact of surgical management of endometrioma on AMH levels and pregnancy rates: a review of recent literature. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (3): 414.
95. Working group of ESGE, ESHRE and WES, Saridogan E., Becker C.M., et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 1: ovarian endometrioma. *Hum. Reprod. Open.* 2017; 2017 (4): hox016.
96. Candiani M., Ottolina J., Schimberni M., et al. Recurrence rate after “one-step” CO<sub>2</sub> fiber laser vaporization versus cystectomy for ovarian endometrioma: a 3-year follow-up study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2020; 27 (4): 901–908.
97. Adamyan L., Kasyan V., Pivazyan L., et al. Laser vaporization compared with other surgical techniques in women with ovarian endometrioma: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2023; 308 (2): 413–425.

### New in Endometriosis-Associated Infertility

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>, S.G. Isaeva<sup>5</sup>, M.D. Yurkanova<sup>5</sup>, K.S. Kurbatova<sup>1</sup>, Ts.N. Gevorkyan<sup>6</sup>

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

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

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of 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

<sup>6</sup> V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

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

*Endometriosis is a disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. It affects 5 to 10% of fertile women. About 25-50% of infertile women suffer from endometriosis, and 30-50% of women with endometriosis are diagnosed with infertility. The mechanisms of infertility associated with endometriosis remain largely unknown. Of particular interest within this disease is the study of the effects of endometriosis on healthy ovarian tissue and female reproductive function. An electronic search of PubMed, Scopus, Google Scholar, and Cochrane Library databases was conducted using the keywords: 'endometriosis', 'fertility', 'pathophysiology', 'endometrioma', 'ovarian reserve', 'surgery'. Original studies, systematic reviews and meta-analyses, as well as clinical guidelines published in Russian and English were included. Endometriosis, in particular endometrioma, has been shown to have a deleterious effect on ovarian reserve not only by reducing the number of follicles, but also by negatively affecting their quality. The role of morphologic changes as well as the disruption of steroidogenesis caused by ovarian endometrioma in the reduction of ovarian reserve is now known. Special attention is paid to the changes occurring in the intrafollicular environment: predominance of proinflammatory cytokines in follicular fluid, oxidative stress, iron overload, and the actively studied ferroptosis of granulosa cells. In addition, the role of microRNAs in the pathogenesis of infertility associated with endometriosis is highlighted. At the moment, the question of preference for surgical or conservative treatment approach remains an open question. Ovarian surgery should be fully justified by certain indications, as there is a high risk of decreased ovarian reserve due to excessive removal of healthy tissue, thermal damage during hemostasis. The aim of this work is to study the impact of endometriosis on the ovarian reserve, to investigate the mechanisms of the negative impact of the disease on the ovaries by analyzing the data available in the current literature, as well as to review the preferred methods of surgical treatment of endometriosis in infertility.*

**Keywords:** endometriosis, infertility, ovarian endometrioma, oocyte quality, microRNA, surgery



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> Российский университет медицины

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

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

<sup>4</sup> Долгопрудненская центральная городская больница

<sup>5</sup> Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

<sup>6</sup> ООО «Клиника Чайка», Москва

# Роль рН-метрии в диагностике и профилактике гинекологических заболеваний: обзор литературы и анализ клинических случаев

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1,2,3,4</sup>, А.Ю. Курмангалеева<sup>3,5</sup>, П.О. Никифорова<sup>2,3</sup>, Т.С. Панасенко<sup>3</sup>, М.А. Филатова<sup>6</sup>, Е.Д. Бурханская<sup>3,5</sup>, Е.А. Волкова<sup>5</sup>

Адрес для переписки: Полина Олеговна Никифорова, pol\_nikiforova@mail.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Курмангалеева А.Ю., Никифорова П.О. и др. Роль рН-метрии в диагностике и профилактике гинекологических заболеваний: обзор литературы и анализ клинических случаев. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 48–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-48-55

**Цель** – проанализировать роль рН-метрии в диагностике и профилактике гинекологических заболеваний.

**Материал и методы.** Проведен поиск литературы (систематические обзоры, когортные исследования, серии случаев и рандомизированные контролируемые исследования) за период 1892–2024 гг. в базах данных: PubMed, Embase, Cochrane Library и Google Академия.

**Результаты.** рН-метрия, выполняемая в целях быстрой диагностики, позволяет врачу верифицировать дальнейшую клиническую тактику и оптимизировать алгоритм лечения. Серия клинических наблюдений подтверждает важность проведения рН-метрии на амбулаторном этапе в качестве диагностического поиска первой линии.

**Выводы.** рН-метрия отделяемого влагалища является простым, бюджетным и распространенным методом экспресс-диагностики, который можно применять в качестве первичного диагностического поиска.

**Ключевые слова:** рН-метрия, кольцо-тест, бактериальный вагиноз, лактобактерии, клинический случай

## Введение

рН-метрия является важным инструментом диагностики и мониторинга различных гинекологических состояний. Измерение уровня кислотности влагалища позволяет комплексно оценить репродуктивное здоровье женщин и своевременно выявить патологические изменения. Внедрение рН-метрии в клиническую практику значительно расширило возможности диагностики, улучшило контроль лечения заболеваний и повысило эффективность профилактических мероприятий. Кисотно-щелочной баланс влагалища играет ключевую роль в поддержании состояния его здоровья. Нормальный уровень рН влагалища у здоровых женщин репродуктивного возраста (3,8–4,5) свидетельствует о кислой среде, обусловленной продукцией молочной кислоты лактобациллами – основными представителями нормальной микрофлоры влагалища. В кислой среде создаются неблагоприятные условия для патогенных микроорганизмов, что тормозит развитие инфекционных заболеваний.

Начало истории рН-метрии как диагностического метода датируется концом XIX в. Тогда датский биохимик С. Серенсен (S. Sørensen) предложил шкалу рН для точного измерения уровня кислотности и щелочности растворов [1]. Особую роль в развитии этого метода в гинекологии сыграл немецкий врач А. Дедерляйн (A. Döderlein), который в конце XIX в. впервые описал лактобациллы (палочки Дедерляйна) и их роль в поддержании кислотности влагалища [2]. В 1892 г. он опубликовал монографию, в которой описал бактерии палочковидной формы, обнаруженные в вагинальных выделениях у женщин с родильной горячкой. Ему удалось изолировать эти микроорганизмы и установить их способность производить молочную кислоту, ингибирующую рост патогенной микрофлоры как в лабораторных условиях, так и в организме человека. В отечественной литературе первое упоминание о микробиологическом исследовании влагалища принадлежит российскому профессору Д.О. Отту, который в 1886 г. представил результаты своих наблюдений. В 1887 г.

он выдвинул гипотезу самоочищения влагалища, основанную на способности микрофлоры здоровых женщин производить молочную кислоту, создающую неблагоприятные условия для роста патогенных микроорганизмов [3].

Одними из ключевых факторов поддержания нормального кислотного баланса во влагалище являются колонизация лактобациллами и метаболизм гликогена промежуточными эпителиальными клетками влагалища. Лактобациллы влияют на уровень pH влагалища за счет метаболизма внеклеточного гликогена, что приводит к производству молочной кислоты [4]. Вагинальный микробиом характеризуется значительным разнообразием и может быть классифицирован на типы сообщества (Community State Types, CST) в зависимости от доминирующих видов: *Lactobacillus crispatus* (CST I), *L. gasseri* (CST II), *L. iners* (CST III) и *L. jensenii* (CST V). CST IV отличается более низким содержанием *Lactobacillus* и преобладанием анаэробных организмов [5]. Исследования последних лет показали, что CST I чаще встречается у женщин в менопаузе, тогда как CST II, III и V доминируют у женщин в пери- и постменопаузе. Кроме того, у женщин с атрофией вульвы и влагалища вагинальный микробиом чаще относится к CST IV, что влияет на уровень pH [6].

Бактериальный вагиноз (БВ) считается одной из наиболее распространенных инфекций у женщин репродуктивного возраста. Показатель распространенности этого заболевания зависит от региона. Например, в Китае частота случаев БВ колеблется от 5,9 до 15,4%, в США – от 16,3 до 29,2%, в Южной и Восточной Африке этот показатель может достигать 50% [7]. В России частота встречаемости БВ составляет 35%, среди беременных женщин – 10–30%, а среди пациенток с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), – 20–60%. У женщин с воспалительными заболеваниями мочеполовой системы БВ выявляется в 35% случаев [8]. Ранее считалось, что БВ обусловлен анаэробными бактериями, такими как *Gardnerella vaginalis*. Однако с развитием молекулярных методов диагностики, основанных на секвенировании генов 16S рРНК, знания о вагинальном микробиоме значительно расширились. Исследования продемонстрировали, что состав и метаболизм вагинального микробиома имеют ключевое значение в развитии БВ [9].

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах положительно воздействуют на состояние здоровья хозяина. Применение пробиотиков в лечебных целях было впервые предложено И.И. Мечниковым в 1907 г. [10]. В дальнейшем эту идею поддержали и развили ученые Д. Ньюман (D. Newman) [11] в 1915 г. и А. Лезер (A. Löser) в 1920 г. [12]. С появлением антибиотиков в 1940-х гг. интерес к пробиотикам снизился. Тем не менее недавно благодаря старту проекта «Микробиом человека» интерес к пробиотической терапии возрос, равно как и количество клинических исследований в этой области [7].

### Нормы pH в зависимости от возрастной группы

Возрастная группа	Норма pH влагалища
Дети	6,8–7,2
Подростки	4,0–4,5
Репродуктивный возраст (18–45 лет)	3,8–4,5
Пременопауза	4,0–4,5
Постменопауза	4,5–5,5 (в отсутствие гормональной терапии)

В процессе выполнения различных функций организма ежедневно образуется множество кислот и щелочей, участвующих в обмене веществ. Для поддержания здоровья необходимо сохранение определенного баланса между кислотами и щелочами – кислотно-щелочного равновесия [13]. В гинекологическом аспекте такое равновесие особенно важно для сохранения здоровой влагалищной среды, что способствует защите от инфекций и поддержанию нормальной микрофлоры.

Для оценки кислотно-щелочного равновесия используют показатель pH, который измеряет концентрацию водородных ионов ( $H^+$ ) и гидроксид-ионов ( $OH^-$ ) в биологических жидкостях. Вагинальный уровень pH является ключевым показателем состояния микрофлоры влагалища и может варьироваться в зависимости от возраста, гормонального фона и наличия инфекций. Нейтральный pH составляет 7,0, кислотный варьируется от 0 до 6,9, щелочной – от 7,1 до 14,0.

Вагинальный pH играет важную роль в защите от патогенных микроорганизмов (таблица). У девочек до начала полового созревания вагинальный pH обычно щелочной (6,8–7,2). С наступлением полового созревания и под влиянием эстрогенов влагалищная среда становится более кислой (pH 3,8–4,5), что способствует поддержанию нормальной микрофлоры и защите от инфекций [14]. В периоды менопаузы и постменопаузы из-за снижения уровня эстрогенов pH может вновь стать более щелочным (4,5–5,5), что увеличивает риск развития инфекционных заболеваний.

### Материал и методы

Проведен поиск литературы (систематические обзоры, когортные исследования, серии случаев и рандомизированные контролируемые исследования) за период 1892–2024 гг. в базах данных: PubMed, Embase, Cochrane Library и Google Академия.

### Результаты

Е.Ф. Кира и соавт. изучали чувствительность и специфичность метода pH-метрии для диагностики БВ [12]. Было обследовано 214 женщин в возрасте 18–45 лет. Основную группу составили 114 женщин с подтвержденным диагнозом БВ, контрольную – 100 здоровых женщин. Средние значения pH у пациенток с БВ были значительно выше, чем у здоровых женщин, что подтверждает высокую диагностическую ценность метода pH-метрии (чувствительность – 90%, специфичность – 85%). Однако недостатком исследования является отсутствие информации о первичных диагностических критериях БВ.

Исследование R. Nimalatha и соавт. показало, что чувствительность измерения вагинального pH более 4,5 составляет менее 80%, что позволяет диагностировать БВ только в 60% случаев [15]. Включение аминного теста снижает чувствительность, но повышает специфичность.

В исследовании С.Ф. Познера и соавт. выявлено, что сочетание pH-метрии и аминотеста является более эффективным, чем синдромальная диагностика, особенно в условиях ограниченных ресурсов [16]. J.R. Schwebke и соавт. пришли к аналогичным выводам, указав на важность выявления ключевых клеток как наиболее надежного индикатора БВ, несмотря на необходимость наличия микроскопического оборудования и дополнительного обучения медицинского персонала [17].

D.G. Ferris и соавт. установили, что самостоятельное измерение пациентками уровня pH дает существенно более низкие значения по сравнению с измерениями, проведенными врачами, но различий в показателях между анатомическими локациями не обнаружено [18]. В исследовании анализировали эффективность программы самодиагностики для предотвращения преждевременных родов [19]. Результаты показали значительное снижение процента недоношенных детей в группе, использовавшей тестовые перчатки для самодиагностики и последующего лечения, по сравнению с контрольной группой. Это демонстрирует пользу и целесообразность применения pH-метрии для самоконтроля среди беременных.

Таким образом, совокупные данные нескольких исследований указывают на пользу pH-метрии как диагностического инструмента при БВ и инструмента профилактики преждевременных родов, хотя чувствительность метода зависит от его сочетания с другими тестами и методами диагностики.

Согласно систематическому обзору и метаанализу 13 исследований с участием 143 534 пациенток, регулярный скрининг аномальной вагинальной флоры может способствовать предотвращению преждевременных родов, экстремально преждевременных родов, родов с низким весом при рождении и родов с очень низким весом при рождении [20]. Методы скрининга включали окрашивание по Граму, измерение уровня pH, самостоятельный скрининг pH и комбинированный скрининг pH с окрашиванием по Граму.

Регулярный скрининг вагинальной флоры значительно снижает вероятность преждевременных родов до 37 недель (8,98 по сравнению с 9,42% при его отсутствии; относительный риск (ОР) 0,71; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,87), а также риск рождения детей с массой менее 2500 г (6,53 против 7,24%; ОР 0,64; 95% ДИ 0,50–0,81). Кроме того, скрининг уменьшает вероятность преждевременных родов до 32 недель (1,35 против 2,03%; ОР 0,51; 95% ДИ 0,31–0,85) и рождения детей с массой менее 1000 г (0,86 против 2,2%; ОР 0,33; 95% ДИ 0,19–0,57).

Среди методов скрининга окрашивание по Граму продемонстрировало значительное снижение вероятности преждевременных родов до 37 недель

по сравнению с контрольной группой (10,68 против 17,38%; ОР 0,61; 95% ДИ 0,45–0,83) с существенной гетерогенностью. При измерении уровня pH в двух исследованиях были получены результаты, сопоставимые с микроскопией окрашенной мазка (7,2 против 10,37%; ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,87). Аналогичные результаты отмечались в снижении вероятности рождения детей с низкой массой тела (менее 2500 г и менее 1000 г). Окрашивание по Граму и измерение уровня pH показали схожие результаты в различных исследованиях [21].

Вместе с тем использование pH-метрии для диагностики грибковой инфекции может вводить клиницистов в заблуждение. Согласно данным исследования [22], *Candida* развивается в условиях низкого pH во влагалище. Тем не менее смешанные инфекции – *Candida* + БВ + аэробный вагинит встречаются часто, что ставит под сомнение правило о необходимости поиска *Candida* только при низком pH влагалища. В исследовании зафиксированы показатели pH и результаты микроскопии вагинальной микрофлоры у 117 пациенток в течение полутора лет посредством 12 визитов в рамках поддерживающей терапии флуконазолом для лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза [23].

В исследовании средний уровень pH влагалища у женщин с острой инфекцией до и после лечения составлял  $4,7 \pm 0,8$  и  $4,8 \pm 1,0$  соответственно ( $p > 0,05$ ). Во время лечения флуконазолом уровень pH значимо снижался до  $4,5 \pm 0,8$  ( $p = 0,01$ ). Снижение уровня *Lactobacillus* spp. в остром периоде перед лечением наблюдалось чаще (30,0%), чем во время лечения (23,1%;  $p = 0,03$ ). Аэробная флора также была более распространена до лечения (30,0%) по сравнению с периодом лечения (22,2%; ОР 0,7; 95% ДИ 0,5–0,9;  $p = 0,01$ ). Авторы пришли к выводу, что у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом *Candida* ассоциирована с повышенным уровнем pH и нарушением вагинальной микрофлоры. Во время поддерживающей терапии флуконазолом уровень pH снижается до нормального, а содержание *Lactobacillus* spp. нормализуется. Эти данные опровергают распространенное мнение о связи *Candida* с низким уровнем pH.

Результаты исследования G.G. Donders и соавт. [22] подтверждены данными исследования J. Miao и соавт., использовавших мышиную модель кандидозного вагинита [23]. У женщин репродуктивного возраста уровень вагинального pH составляет 3,8–4,5, в то время как у мышей он близок к нейтральному ( $7,2 \pm 0,24$ ). Введение прогестерона или эстрогена не изменяет этот показатель. Колонизация влагалища *S. albicans* не меняет нейтральный pH в течение одной недели, после колонизации уровень вагинального pH мышей оставался  $\geq 6,0$ . Эти данные демонстрируют стабильный нейтральный уровень pH влагалища мышей во время вульвовагинального кандидоза. Авторы подчеркивают, что утверждения об ассоциации кандидоза с низким pH часто не подкреплены специальными исследованиями.

## Обсуждение

На уровень pH влагалища могут влиять различные факторы, в частности возраст, уровень эстрогенов, питание, вес, физическая активность, прием менопаузальной гормональной терапии, а также интенсивность половых контактов. Референсные значения вагинального pH для женщин репродуктивного возраста варьируются от 3,8 до 4,5, что обеспечивает антибактериальное действие молочной кислоты и перекиси водорода на условно-патогенные микроорганизмы. Значение pH более 4,5 считается критически важным для подавления жизнедеятельности кислотоустойчивых микроорганизмов.

В препубертатном и постменопаузальном периодах значение pH может быть несколько выше 4,5 [22]. Микробиота влагалища девочек допубертатного периода отличается относительно постоянным составом, представленным лактобактериями, анаэробными и микроаэрофильными микроорганизмами [24]. Основные изменения микроэкосистемы происходят в периоде предменархе, что связано с началом функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [23]. По мере увеличения концентрации эстрогенов, а также с началом менструаций происходит закисление вагинального pH.

Другим важным физиологическим состоянием, влияющим на вагинальный pH, является беременность. Во время беременности, характеризующейся высоким уровнем эстрогенов, стимулируются отложение гликогена в клетках эпителия слизистой оболочки и колонизация влагалища *Lactobacillus* spp. По данным разных авторов, нежелательные исходы беременности, такие как преждевременный разрыв плодных оболочек и невынашивание беременности, связаны с уменьшением количества *Lactobacillus* spp. [21].

В повседневной жизни женщины нормальное значение pH влагалища меняется под воздействием множества факторов. Речь, в частности, идет о незащищенном половом контакте, приеме антибиотиков, спринцевании влагалища и колебаниях менструального цикла. Частота половых контактов влияет на pH влагалища из-за щелочного состава спермы (pH около 8,0), которая сохраняется в течение 10–14 часов после незащищенного полового акта. Кроме того, эякулят может способствовать росту бактерий, служащих физиологическим буфером [25]. Антибактериальные препараты оказывают как бактериостатическое, так и бактерицидное действие [26]. В клинической практике нерациональное использование данных препаратов, в частности для лечения вульвовагинитов, негативно влияет на вагинальный микробиом, что может стать провоцирующим фактором для развития БВ [27].

Согласно систематическому обзору 2016 г., в который были включены семь рандомизированных клинических исследований, лечение антибиотиками сексуальных партнеров по сравнению с плацебо не увеличивает частоту клинического улучшения у женщин с верифицированным диагнозом БВ (исследования высокого качества) и не снижает частоту рецидивов (исследования низкого качества) [25].

Однако исследование, проведенное в динамике через два года, показало, что применение антибиотиков обоими партнерами ассоциируется с негативным влиянием на состав микробиоты влагалища у женщины, включая уменьшение численности бактерий и их разнообразия [26, 27]. Эти данные подчеркивают необходимость проведения новых высококачественных исследований влияния антибактериальных препаратов на развитие БВ.

Бактериальный вагиноз неблагоприятно воздействует на репродуктивное здоровье, способствуя развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, особенно у женщин, часто меняющих половых партнеров [28]. Как следствие – увеличение риска заражения ИППП, а также вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [5–8]. Кроме того, БВ часто сочетается с инфекцией, вызванной *Chlamydia trachomatis*, у женщин с цервицитом (24%) [11], с аэробным вагинитом и кандидозным вульвовагинитом (32–61%) [13].

Еще один фактор, провоцирующий развитие БВ, – спринцевание влагалища, нарушающее нормальный pH-баланс. Нарушение экосистемы влагалища может вызвать осложнения во время беременности, вагинит и другие состояния, сопровождающиеся изменением микробиома влагалища.

Нарушения менструального цикла также могут быть причиной изменения pH влагалища. Снижение уровня эстрогенов во время менструации, лактации и состояний, сопровождающихся гипоестрогенией, приводит к уменьшению концентрации гликогена в клетках эпителия влагалища, количества лактобактерий и синтеза молочной кислоты. Это в свою очередь служит пусковым механизмом формирования БВ через колонизацию влагалища условно-патогенной флорой [29].

## Тестирование

На сегодняшний день остается открытым вопрос о клинических критериях, указывающих на необходимость проведения тестирования pH вагинального содержимого. При появлении таких симптомов, как зуд, жжение, аномальные вагинальные выделения и/или неприятный запах, рекомендуется самоисследование с использованием pH-тестов. Однако пациенткам следует сообщать, что домашние тесты не позволяют верифицировать заболевания, такие как ИППП, вирус простого герпеса, ВИЧ. В зарубежной и отечественной литературе представлены данные о различных модификациях тест-систем и их высокой эффективности в рамках самодиагностики [20, 22, 28–30].

Американские коллеги оценивали различия в показателях pH верхней, средней и нижней трети вагины у одной и той же пациентки. Статистически значимых различий не выявлено. Кроме того, авторы оценивали эффективность самостоятельного использования тест-систем по сравнению с результатами, получаемыми врачами при гинекологическом осмотре. Статистически значимых различий не обнаружено [5].



### Показания к проведению рН-метрии

Показаниями к выполнению рН-метрии являются:

- вульводиния и дискомфорт в области промежности, а также патологические выделения с неприятным запахом;
- частая смена половых партнеров;
- подозрение на подтекание околоплодных вод во время беременности;
- санация перед проведением влагалищных операций или процедур;
- подготовка к проведению протокола экстракорпорального оплодотворения.

### Диагностика

Сегодня уровень рН влагалища измеряется не только посредством домашних тест-систем, но и с использованием специализированных медицинских инструментов. В частности, некоторые гинекологические зеркала Куско оснащены индикаторами, позволяющими определить рН влагалищной среды в ходе обследования пациентки. Эти зеркала содержат два индикатора – активный, нанесенный на гидрофильную основу для качественного определения уровня рН, и контрольный, служащий эталоном цвета для сравнения изменений.

Первоначально оба индикатора имеют близкие цвета: активный индикатор отображается синим цветом, контрольный – сине-зеленым. При значении  $\text{pH} \leq 4,5$  активный индикатор меняет цвет с синего на желтый или желто-зеленый. Если после осмотра оба индикатора остаются близкими по цвету (синий или сине-зеленый), это указывает на рН влагалищной среды выше 4,5 и наличие воспалительных процессов. В таких случаях требуется дополнительная диагностика и назначение соответствующего лечения.

Другим важным методом амбулаторной диагностики является кольпо-тест, выполняемый с помощью специальных полосок, помещенных в пластиковые тубы или индивидуальные упаковки. Рабочая часть полосок пропитана реагентом, вступающим в химическую реакцию при контакте со слизистым секретом влагалища. Результат отображается в виде изменения цвета, сравниваемого с индикаторной шкалой на корпусе тубы, на которую нанесены значения кислотности.

Дополнительно применяется методика измерения рН с помощью зонда, оснащенного рН-метром. Зонд последовательно продвигается от влагалища до полости матки, фиксируя уровень рН во влагалище, области наружного зева, канале шейки матки, в области внутреннего зева и полости матки. Затем зонд продвигается в обратном направлении. После выведения его датчик прикасается к слизистой оболочке заднего свода влагалища для окончательной фиксации показаний.

Таким образом, установлены нормативные значения рН для различных зон: влагалища, области наружного зева, канала шейки матки, внутреннего зева, полости матки и слизистой оболочки матки. Нормативные значения рН зависят от расстояния от наружного зева.

Применение гинекологических зеркал, зондов и тест-полосок с рН-индикаторами является одним из современных и инновационных методов экспресс-диагностики состояния влагалищной среды. Такие методы позволяют оперативно выявлять воспалительные процессы, что способствует повышению качества диагностики заболеваний у женщин.

Для диагностики различных нозологий, соответствующих изменениям уровня рН, достоверность рН-метрии составляет 90%. Исследование проводится с использованием одноразовых тест-полосок, зондов и индикаторных зеркал. Преимущества метода заключаются в возможности оперативного проведения исследования непосредственно на приеме и быстрой интерпретации результатов.

Рассмотрим случаи рН-метрии отделяемого влагалища экспресс-методом у девушек-подростков на амбулаторном приеме.

### Клинический случай 1

Пациентка О., 17 лет, обратилась за помощью к специалисту по поводу выраженного зуда и жжения во влагалище, дискомфорта при половом акте, белых творожистых выделений из половых путей.

Анамнез заболевания: за неделю до обращения впервые отметила дискомфорт после использования спермицида в форме вагинального суппозитория. Самостоятельно проводила влагалищное спринцевание раствором антисептика два раза в сутки на протяжении четырех дней, на фоне чего появились зуд и жжение во влагалище, творожистые выделения из половых путей, дискомфорт при половом акте. Дизурию и боль в животе не отмечала. Температура тела не повышалась. Стул регулярный, оформленный. Прием антибактериальных препаратов накануне появления жалоб отрицает.

Гинекологический анамнез: менархе в 13 лет, менструации безболезненные, умеренного характера, менструальный цикл регулярный по 28–30 дней. Коитархе в 17 лет, половой партнер один, отношения моногамные, контрацепция барьерная (мужской презерватив). ИППП в течение жизни не переносила. Гинекологические заболевания: синехии малых половых губ в возрасте пяти лет, получала консервативное лечение (эстроген-содержащим кремом). Гигиену наружных половых органов проводит специализированным средством для интимной гигиены с кислым рН, средство использует длительно, аллергические реакции не отмечала.

Гинекологический осмотр: половая формула  $\text{Ma}5 \text{Pb}5 \text{Ax}5 \text{Me}3$  ( $\text{Ma}5 \text{Pb}5 \text{Me}3$ ). Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Большие половые губы прикрывают малые. Клитор не гипертрофирован. Гимен бахромчатый, эстрогенизирован. Кожа вульвы физиологической окраски, не изменена. Слизистая оболочка вульвы умеренно гиперемирована, не изменена. Выделения из половых путей умеренные, белого цвета, творожистой консистенции, без неприятного запаха.

Осмотр в зеркалах: шейка матки конической формы, ее поверхность физиологической окраски,

не изменена. Слизистая оболочка влагалища умеренно гиперемирована, не изменена. Выделения из влагалища белого цвета, умеренные, творожистой консистенции, без неприятного запаха.

Проведена рН-метрия отделяемого влагалища с использованием тест-полоски – рН 3,0.

Взят мазок для микроскопического исследования и диагностики методом ПЦР (ИППП и комплексное исследование микробиоценоза влагалища).

Вагинальное (бимануальное) исследование: тело матки не увеличено, плотное, подвижное, безболезненное при пальпации, придатки справа и слева не определяются, область их безболезненная при пальпации. Своды влагалища свободные, глубокие, безболезненные.

Молочные железы развиты симметрично, мягкие, безболезненные при пальпации, соски чистые, отделяемого нет. Регионарные лимфатические узлы не изменены. Дополнительные доли молочной железы в подмышечных впадинах не пальпируются.

Предварительный клинический диагноз: N76.0. Цитолитический вагинит. Рекомендовано отказаться от использования спермицида, отдать предпочтение барьерной контрацепции (мужскому презервативу), воздержаться от половых актов и использования геля для интимной гигиены на время лечения, с учетом выраженного характера жалоб с лечебной целью – спринцевания влагалища раствором натрия гидрокарбоната (пищевая сода) 40 мг/мл – по 200 мл один раз в сутки пять дней, провести дообследование – анализ крови на группу госпитальных инфекций (ВИЧ, сифилис, гепатиты).

Результаты дообследования:

- микроскопическое исследование (мазок из заднего свода влагалища, цервикального канала): микрофлора палочковая в умеренном количестве, большое количество слизи, «обнаженные» ядра поверхностных и промежуточных клеток, лейкоциты – 10–15, 10–15 в поле зрения, мицелий и споры гриба не обнаружены, патогены (*C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*) не обнаружены – признаки цитолитического вагинита;
- возбудители ИППП не выявлены;
- исследование микробиоценоза влагалища: нормоценоз, представлен преимущественно *Lactobacillus* spp 107,1;
- анализ крови на группу госпитальных инфекций (ВИЧ, сифилис, гепатиты) – отрицательно.

На консультации по результатам дообследования предварительный диагноз подтвержден – N76.0. Цитолитический вагинит. Пациентка отметила положительный эффект, симптомы купировались полностью на третьи сутки лечения. При контрольном гинекологическом осмотре цвет слизистой оболочки вульвы и влагалища физиологической окраски, патологических выделений из половых путей нет, рН 4,0.

## Клинический случай 2

Пациентка М., 16 лет, обратилась за помощью к специалисту по поводу дискомфорта и зуда в области

наружных половых органов, неприятный запах от половых органов.

Анамнез заболевания: отметила указанные жалобы наутро после полового акта, самостоятельно не лечилась. Дизурии и боли в животе нет. Температура тела не повышалась. Стул регулярный, оформленный. Прием антибактериальных препаратов накануне появления жалоб отрицает.

Гинекологический анамнез: менархе в 11 лет, менструации безболезненные, умеренного характера, менструальный цикл регулярный, по 28–30 дней. Коитархе в 16 лет, отношения полигамные (параллельно два партнера), контрацепция – барьерная (мужской презерватив). В качестве дополнительной лубрикации использует слюну. ИППП в течение жизни не переносила. Гинекологические заболевания отрицает. Гигиену наружных половых органов проводит гелем для душа.

Гинекологический осмотр: половая формула Ma5 Ax5 Pb5 Me3 (Ma5 Pb5 Me3). Наружные половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Большие половые губы прикрывают малые. Клитор не гипертрофирован. Гимен бахромчатый, эстрогенизирован. Кожа вульвы физиологической окраски, не изменена. Слизистая оболочка вульвы физиологической окраски, не изменена. Выделения из половых путей скудные, слизистые, серого цвета с неприятным «рыбным» запахом.

Осмотр в зеркалах: шейка матки конической формы, ее поверхность физиологической окраски, не изменена. Слизистая оболочка влагалища физиологической окраски, не изменена. Выделения во влагалище слизистые, серого цвета с неприятным «рыбным» запахом. Проведена рН-метрия отделяемого влагалища с использованием тест-полоски – рН 6,5. Взят мазок для микроскопического исследования и диагностики методом ПЦР (на ИППП и комплексное исследование микробиоценоза влагалища).

Вагинальное (бимануальное) исследование: тело матки не увеличено, плотное, подвижное, безболезненное при пальпации, придатки справа и слева не определяются, область их безболезненная при пальпации. Своды влагалища свободные, глубокие, безболезненные.

Молочные железы развиты симметрично, мягкие, безболезненные при пальпации, соски чистые, отделяемого нет. Регионарные лимфатические узлы не изменены. Дополнительные доли молочной железы в подмышечных впадинах не пальпируются.

Предварительный клинический диагноз: N89.9. Бактериальный вагиноз. Рекомендовано воздержаться от половых актов на время лечения, а также от полигамных контактов в дальнейшем, использовать лубрикант на водной основе при необходимости дополнительной лубрикации, проводить туалет наружных половых органов с использованием специализированного средства для интимной гигиены с кислым рН, провести дообследование – анализ крови на группу госпитальных инфекций (ВИЧ, сифилис, гепатиты).

Результаты дообследования:

- микроскопическое исследование (мазок из заднего свода влагалища, цервикального канала): микрофлора полиморфная, обнаружены ключевые клетки, лейкоциты – 5–7, 8–10 в поле зрения, мицелий и споры гриба не обнаружены, патогены (*C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*) не обнаружены – признаки БВ;
- возбудители ИППП не выявлены;
- исследование микробиоценоза влагалища: дисбиоз, резко снижен уровень *Lactobacillus* spp. – 102,5, повышен уровень *G. vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. – 108,0. Анализ крови на группу госпитальных инфекций (ВИЧ, сифилис, гепатиты) – отрицательно.

На консультации по результатам дообследования предварительный диагноз подтвержден – N89.8. Бактериальный вагиноз.

Пациентка продолжает отмечать указанные жалобы. Рекомендовано начать лечение: метронидазол по одной таблетке 500 мг перорально два раза в сутки пять дней. Затем *L. casei rhamnosus Doderleini*, Lcr-35 вагинально по одной капсуле два раза в день семь дней или по одной вагинальной капсуле один раз в день в течение 14 дней.

На повторном приеме через 14 дней от начала лечения пациентка отметила положительный эффект, симптомы полностью купировались. При контрольном гинекологическом осмотре патологических выделений из половых путей нет, рН 4,5.

Таким образом, результат рН-метрии имеет высокую клиническую ценность в экспресс-диагностике, помогает врачу определить дальнейший диагностический поиск и тем самым существенно повысить эффективность обследования и дальнейшего лечения. Это крайне важно для сохранения репродуктивного потенциала девушек-подростков.

### Заключение

В настоящее время рН-метрия отделяемого влагалища представляет собой простой, экономически доступный и широко распространенный в амбулаторной практике врачей акушеров-гинекологов метод экспресс-диагностики у пациенток репродуктивного возраста (15–49 лет), предъявляющих жалобы на выделения из половых путей, неприятный запах и дискомфорт в области наружных половых органов. В норме среда во влагалище является кислой, с показателем рН в диапазоне 3,8–4,5.

Кислая среда влагалища служит естественным барьером, препятствующим размножению патогенных микроорганизмов. Таким образом, уровень кислотности влагалища рассматривается как важный маркер состояния его здоровья. В случае нарушения данного баланса создаются благоприятные условия для размножения патогенных бактерий и развития вторичных воспалительных процессов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

### Литература

1. Sörensen S.P.L. Über die Messung und die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen. Biochemische Zeitschrift. 1909; 21: 131–200.
2. Doderlein A. Das Scheidensekret Und Seine Bedeutung Fuer Puerperalfieber. Zbl Bakteriologie. 1892; 11: 699.
3. Будилова О.В. Современные представления о вагинальных лактобактериях у женщин репродуктивного возраста. Акушерство. Женские болезни. 2016; 65 (4): 34–43.
4. Muzny C.A., Balkus J., Mitchell C., et al. Diagnosis and management of bacterial vaginosis: summary of evidence reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted infections treatment guidelines. Clin. Infect. Dis. 2022; 74 (Suppl 2): S144–S151.
5. Tucker K.M., Godha K., Mirkin S., Archer D.F. Vaginal pH: a simple assessment highly correlated with vaginal morphology and symptoms in postmenopausal women. Menopause. 2018; 25 (7): 762–766.
6. Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P., et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. Menopause. 2018; 25 (11): 1321–1330.
7. Wang Z., He Y., Zheng Y. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019; 16 (20): 3859.
8. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. РМЖ. Мать и дитя. 2018; 26 (2–1): 48–53.
9. Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis. Clin. Microbiol. Rev. 2016; 29 (2): 223–238.
10. Metchnikoff E. The prolongation of life. New York, USA: GP Putman's Sons, 1907.
11. Newman D. The treatment of cystitis by intravaginal injections of lactic Bacillus cultures. Lancet. 1915; 186 (4798): 330–332.
12. Löser A. Zentralblatt für Gynäkologie. Berlin, Germany: Gynaecological University Clinic, 1920; 417.
13. Кира Е.Ф., Семенова К.Е., Маркарян А.М. Роль рН-метрии в диагностике вагинальных инфекций. Гинекология. 2014; 16 (2): 9–13.
14. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е. и др. Вульвовагинит у девочек в препубертатном и пубертатном периодах развития (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2018; 24 (3): 49–54.

15. Hemalatha R., Ramalaxmi B.A., Swetha E., et al. Evaluation of vaginal pH for detection of bacterial vaginosis. *Indian J. Med. Res.* 2013; 138 (3): 354–359.
16. Posner S.F., Kerimova J., Aliyeva F., Duerr A. Strategies for diagnosis of bacterial vaginosis in a resource-poor setting. *Int. J. STD AIDS.* 2005; 16: 52–55.
17. Schwebke J.R., Hillier S.L., Sobel J.D., et al. Validity of the vaginal gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet. Gynecol.* 1996; 88 (4 Pt 1): 573–576.
18. Ferris D.G., Francis S.L., Dickman E.D., et al. Variability of vaginal pH determination by patients and clinicians. *J. Am. Board Fam. Med.* 2006; 19 (4): 368–373.
19. Hoyme U.B., Saling E. Efficient prematurity prevention is possible by pH-self measurement and immediate therapy of threatening ascending infection. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 115 (2): 148–153.
20. Hoffmann E., Váncsa S., Váradi A., et al. Routine screening of abnormal vaginal flora during pregnancy reduces the odds of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 13897.
21. Gjerdingen D., Fontaine P., Bixby M., et al. The impact of regular vaginal pH screening on the diagnosis of bacterial vaginosis in pregnancy. *J. Fam. Pract.* 2000; 49 (1): 39–43.
22. Donders G.G., Grinceviciene S., Ruban K., Bellen G. Vaginal pH and microbiota during fluconazole maintenance treatment for recurrent vulvovaginal candidosis (RVVC). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 97 (2): 115024.
23. Miao J., Willems H.M.E., Peters B.M. Exogenous reproductive hormones nor *Candida albicans* colonization alter the near neutral mouse vaginal pH. *Infect. Immunity.* 2021; 89 (2): e00550–20.
24. Ахметова М.Ю., Баряева О.Е., Флоренсов В.В. Особенности биоценоза влагалища у девочек-подростков в норме, с дисбиотическими нарушениями и при вульвовагините (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2021; 4.
25. Amaya-Guio J., Viveros-Carreño D.A., Sierra-Barrios E.M., et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 10: CD011701.
26. Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Danielewski J.A., et al. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples – a pilot study. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0190199.
27. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. *PMЖ. Мать и дитя.* 2019; 2 (4): 307–313.
28. Lin Y.-P., Chen W.-C., Cheng C.-M., Shen C.-J. Vaginal pH value for clinical diagnosis and treatment of common vaginitis. *Diagnostics.* 2021; 11: 1996.
29. Li H., Zang Y., Wang C., et al. The Interaction between microorganisms, metabolites, and immune system in the female genital tract microenvironment. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 609488.
30. Shen C.J., Yang C.Y., Chen H.Y., et al. Clinical evaluation of a self-testing kit for vaginal infection diagnosis. *J. Healthc. Eng.* 2021; 2021: 4948954.

## The Role of pH-Metry in the Diagnosis and Prevention of Gynecological Diseases: Literature Review and Analysis of Clinical Cases

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3,4</sup>, A.Yu. Kurmangaleeva<sup>3,5</sup>, P.O. Nikiforova<sup>2,3</sup>, T.S. Panasenko<sup>3</sup>, M.A. Filatova<sup>6</sup>, Ye.D. Burkhanskaya<sup>3,5</sup>, Ye.A. Volkova<sup>5</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Dolgoprudny Central City Hospital

<sup>5</sup> Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow

<sup>6</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Polina O. Nikiforova, pol\_nikiforova@mail.ru

**Purpose** of this review is to examine the role of pH-metry in the diagnosis and prevention of gynecological diseases.

**Material and methods.** A literature search was conducted in databases including PubMed, Embase, Cochrane Library, and Google Scholar. This literature review includes systematic reviews, cohort studies, case series, and randomized controlled trials (RCTs) from 1892 to 2024.

**Results.** pH-metry is extremely valuable for rapid diagnosis, helping the physician to verify further clinical tactics, which significantly enhances the effectiveness of examinations and optimization of treatment strategies. A series of clinical observations confirms the importance of performing pH-metry during an outpatient visit as a first-line diagnostic tool.

**Conclusions.** Vaginal secretion pH-metry is a simple, cost-effective, and widely used method of rapid diagnosis, which can be utilized as an initial diagnostic tool.

**Keywords:** pH-metry, colpo-test, bacterial vaginosis, lactobacilli, clinical case



<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 – филиал  
Российского  
национального  
исследовательского  
медицинского  
университета  
им. Н.И. Пирогова

<sup>4</sup> Российский  
университет  
медицины

# Диагностическая роль доплерографии маточных артерий в оценке аномальных маточных кровоотечений

А.Ю. Курмангалеева<sup>1, 2</sup>, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3, 4</sup>,  
С.А. Короткова<sup>1</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., Короткова С.А., Караченцова И.В. Диагностическая роль доплерографии маточных артерий в оценке аномальных маточных кровоотечений. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 56–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-56-61

*В статье проанализированы диагностическая роль доплерографии маточных артерий в оценке аномальных маточных кровоотечений, целесообразность ее применения в клинической практике, а также потенциальные направления для будущих исследований в данной области.*

**Ключевые слова:** ультразвуковая доплерография, аномальные маточные кровоотечения, маточная артерия, сосудистые аномалии, индекс резистентности, пульсационный индекс

## Введение

Аномальные маточные кровоотечения (АМК) существенно снижают качество жизни женщин и являются одной из самых распространенных причин их обращения к гинекологу. АМК могут указывать на серьезные заболевания репродуктивной системы.

В стандартный протокол диагностики АМК входят сбор анамнеза, физикальное обследование и ультразвуковое исследование, однако доплерография маточных артерий предоставляет дополнительные возможности для оценки сосудистых аномалий, которые могут лежать в основе кровоотечений. Допплерометрия маточных сосудов – неинвазивный метод оценки кровотока, широко применяемый в гинекологической практике для диагностики патологий эндометрия и миометрия. Основные показатели доплерометрии – систолодиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ) позволяют количественно оценить степень сосудистого сопротивления и динамику кровотока. Эти индексы имеют диагностическую ценность при дифференциации доброкачественных и злокачественных образований: низкие значения ИР и ПИ часто ассоциированы с инвазией и ангиогенезом в патологической ткани, что характерно для злокачественных процессов. ПИ рассчитывается как разница между максимальной (систолической)

и минимальной (диастолической) скоростями кровотока, деленная на среднюю скорость кровотока за цикл. ИР определяется как разница между максимальной (систолической) и конечной диастолической скоростями, деленная на максимальную скорость.

## Материал и методы

Проведены поиск и анализ научной литературы с целью оценки диагностической ценности доплерографии маточных артерий в гинекологической практике. Для этого использовались ведущие международные базы данных PubMed, Scopus и Web of Science. Поиск осуществлялся по ключевым словам: Doppler ultrasonography, abnormal uterine bleeding, uterine artery, vascular abnormalities. В обзор включены публикации, в которых оценивались ИР и ПИ как маркеры сосудистого сопротивления и состояния маточного кровотока. Особое внимание уделено данным, раскрывающим возможности доплерографии в дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений, что крайне важно при выборе тактики ведения пациенток.

## Обсуждение

Маточный кровоток – сложная система, включающая основные маточные артерии, аркуатные, радиальные и спиральные сосуды, которые



обеспечивают адекватное кровоснабжение миометрия и эндометрия [1]. Маточные артерии, отходящие от внутренней подвздошной артерии, образуют кольцевую сосудистую сеть в миометрии, кровоснабжение которого осуществляется через аркуатные артерии. Радиальные артерии проникают в базальный слой эндометрия, поддерживая его васкуляризацию, тогда как спиральные артерии, достигая функционального слоя, адаптируются к фазам менструального цикла, обеспечивая необходимое кровообращение для оптимальной функциональной активности эндометрия. Сосудистая структура матки имеет значение для поддержания репродуктивной функции, регулируя кровоснабжение и адаптируясь к циклическим физиологическим изменениям эндометрия, что создает оптимальные условия для имплантации. Маточный кровоток является важным диагностическим индикатором состояния эндометрия и миометрия, особенно при различных гинекологических патологиях. Нарушения в кровоснабжении могут негативно влиять на функциональные характеристики эндометрия, снижая его способность к имплантации, что в свою очередь уменьшает вероятность успешного наступления беременности. Недостаточное кровоснабжение матки нередко становится причиной бесплодия, а также повышает риск неблагоприятных репродуктивных исходов, таких как невынашивание беременности и осложнения в ранние сроки.

Исследования показывают, что некоторые патологии, например субмукозная миома, гиперплазия эндометрия, внутриматочные перегородки и синехии, способны существенно изменять параметры маточного кровотока, что крайне важно учитывать при диагностике и выборе терапевтической тактики. Изменения в сосудистой архитектонике могут снижать перфузию, нарушать кровоснабжение отдельных участков эндометрия и приводить к локальной гипоксии. Это важно учитывать в целях оптимизации лечения и профилактики осложнений. Оценка гемодинамических параметров с помощью доплерометрических индексов позволяет детально изучить сосудистые изменения, а следовательно, более точно оценить риск осложнений и выбрать адекватную тактику лечения.

Согласно клиническим рекомендациям «Аномальные маточные кровотечения» (2024), частота АМК среди женщин репродуктивного возраста составляет около 30%. В перименопаузе этот показатель возрастает до 70% [2].

АМК пубертатного периода представляют значимую проблему в детской гинекологии. Исследования демонстрируют, что частота АМК среди подростков имеет тенденцию к росту. Сказанное прежде всего касается пациенток, перенесших COVID-19, в силу изменений в гормональном и иммунном статусе, вызванных вирусной инфекцией [3]. В структуре детской гинекологической

патологии на АМК приходится до 30% обращений, при этом до 70% пациенток отмечают снижение качества жизни, а у 33–69% заболевание переходит в хроническую форму, что требует особого внимания для предотвращения рецидивов и сохранения репродуктивного здоровья [4].

При диагностике АМК, в частности у пациенток после перенесенного COVID-19, детальное исследование маточной гемодинамики приобретает особую значимость. Несмотря на высокую диагностическую ценность доплерографии, данных о ее стандартизированном применении недостаточно. Современные трехмерные методики, включая цветовую и энергетическую доплерографию, позволяют выполнить высокоразрешающую визуализацию мелких сосудов матки (невозможно выявить в стандартном В-режиме), что существенно повышает точность диагностики сосудистых изменений, связанных с воспалительными и инфекционными процессами в эндометрии [1]. Преимуществом доплерометрии является ее неинвазивность. Метод безопасен и удобен для многократного мониторинга. Он также позволяет проводить высокоточную дифференциальную диагностику сосудистых изменений у пациенток с АМК, особенно когда необходимо определить характер поражений эндометрия. Однако метод имеет недостаток: показатели зависят от фаз менструального цикла и возраста пациентки, в частности в постменопаузе, что затрудняет интерпретацию данных. Кроме того, сложные анатомические изменения, такие как обеднение сосудистой сети в менопаузе или выраженные структурные изменения, могут снижать точность оценки кровотока. В совокупности доплерометрия является важным инструментом в диагностике, но требует комплексного подхода и учета дополнительных факторов для повышения клинической точности.

При анализе взаимосвязи между АМК и перенесенным COVID-19 нельзя не отметить роль хронического эндометрита, который может быть важным звеном в патогенезе нарушений. Хронический эндометрит – воспалительное состояние эндометрия, которое сопровождается отеком, инфильтрацией плазматическими клетками и дисбалансом между эпителиальными и стромальными клетками [5]. Подобные изменения нарушают нормальные циклические процессы обновления эндометрия (пролиферацию, децидуализацию, секрецию и менструацию) и могут приводить к АМК. После COVID-19 вероятность развития эндометрита может возрастать, поскольку вирус провоцирует системное воспаление, изменяя иммунный профиль и сосудистую архитектонику эндометрия [6]. Увеличение количества иммунных клеток, в частности НК-клеток и макрофагов, усиливает воспалительный процесс, приводя к гипоксическим и структурным изменениям в эндометриальной ткани. Допплерометрия позволяет выявлять сосудистые нарушения, связанные с хроническим эндометритом,

за счет измерения индексов сосудистого сопротивления (ИР) и пульсации (ИП). Это значительно улучшает диагностику сосудистых изменений и повышает точность оценки патологии эндометрия. Увеличение данных показателей может указывать на локальные сосудистые нарушения, вызванные воспалением и, вероятно, перенесенной вирусной инфекцией. Важная информация о состоянии маточного кровотока, основанная на результатах доплерографии, делает возможным проведение комплексной оценки эндометрия и прогнозирования репродуктивных рисков, особенно у пациенток с АМК после COVID-19.

М.П. Плясунова и соавт. провели трансвагинальное ультразвуковое исследование в режиме В-сканирования и доплерографию органов малого таза у 60 женщин в возрасте 18–42 лет с хроническим эндометритом (первая группа) и у 50 здоровых женщин в возрасте 20–38 лет (вторая группа) [7]. Ультразвуковые показатели оценивали в первой (7–10-й дни) и второй (20–24-й дни) фазах менструального цикла. Среди измеренных параметров были ИП, ИР, СДО, максимальная систолическая и конечная диастолическая скорости кровотока в правой и левой маточных артериях. В первой фазе цикла у пациенток с эндометритом было значимо выше СДО в обеих маточных артериях. Во второй фазе в этой же группе наблюдались повышенные значения ИР и СДО, а также сниженная конечная диастолическая скорость кровотока. Асимметрия толщины стенок матки при хроническом эндометрите встречалась в 43,3% случаев.

V. Sarbhai и A. Sinha проанализировали эффективность цветовой доплерографии в диагностике злокачественных патологий эндометрия у женщин с АМК [8]. В исследовании участвовали 70 пациенток в возрасте 30–60 лет, у которых измеряли ИР и ИП маточных артерий. Для разграничения доброкачественных и злокачественных изменений использовали пороговые значения этих показателей: ИР < 0,81 и ИП < 1,83. Авторы выявили, что сочетание ИР и ИП продемонстрировало высокую чувствительность (100%) и специфичность (90,7%) в выявлении злокачественных и предраковых изменений, что подтвердило диагностическую ценность метода. Доброкачественные образования часто характеризуются отсутствием кровотока или присутствием единственного сосуда, тогда как злокачественные изменения демонстрируют развитую сосудистую сеть. Данный феномен объясняется усиленным неопластическим ангиогенезом при злокачественных новообразованиях, что делает этот признак значимым для дифференциальной диагностики. Кроме того, авторы отметили, что сочетание цветовой доплерографии с трансвагинальной сонографией повышает точность диагностики у пациенток с АМК. Оценка толщины эндометрия в сочетании с визуализацией сосудистых структур позволила выделить группы женщин с повышенным риском, нуждающихся в последующей биопсии

эндометрия. В результате снизилась частота вмешательства у пациенток с низким риском.

О.Е. Fahmy и соавт. оценивали диагностическую значимость доплерографических индексов кровотока маточных артерий у пациенток с перименопаузальными маточными кровотечениями в целях выявления патологии эндометрия [9]. В исследовании участвовали 156 женщин – 106 пациенток с АМК (основная группа) и 50 здоровых женщин (контрольная группа). Основными методами диагностики были трансвагинальная доплерография с измерением ИР и ИП маточных артерий, а также последующее гистологическое исследование эндометрия. Результаты показали, что патологические изменения эндометрия, такие как гиперплазия и карцинома, характеризуются значительно более низкими показателями ИР и ИП. Авторы подчеркнули, что доплерография имеет высокую диагностическую точность в разграничении функциональных и органических причин АМК. Данный метод целесообразно использовать у пациенток в перименопаузальном периоде, поскольку у них наблюдается повышенная вероятность злокачественных изменений эндометрия.

Особый интерес представляет исследование И.А. Озерской и соавт., в котором изучали изменения кровотока в маточных артериях в течение менструального цикла, а также при угасании репродуктивной функции [10]. В репродуктивном возрасте сосудистая сеть матки реагирует на гормональные изменения: ко второй фазе цикла объемный кровоток в обеих маточных артериях возрастает более чем в два раза – с 22,2 до 47,5 мл/с, достигая пиковых значений в периоде функционирования желтого тела. В поздней пролиферативной фазе ИР достигает минимальных значений – около 0,84, а перед овуляцией наблюдается значительное снижение ИП – с 2,75 до 1,19. В постменопаузальном периоде показатели кровотока заметно снижаются, особенно по истечении десяти лет после последней менструации, когда ИР приближается к значению 1,0, что отражает ослабление перфузии и уменьшение диаметра маточных артерий до 1,5–2 мм. Обнаружение мелких сосудов, таких как радиальные и базальные артерии, особенно затруднено в условиях длительной менопаузы; частота их визуализации снижается, что требует применения высокоточного оборудования. Изменение индексов перфузии связано с вариабельностью гормонального фона: за один-два дня до овуляции снижение ИП подтверждает рост кровенаполнения, особенно при сканировании сосудов базального и спирального уровней. В постменопаузальном периоде отмечается снижение сосудистого тонуса, обусловленное нейрогуморальными и биохимическими процессами, характерными для старения организма. Это отражается на параметрах сосудистого тонуса и перфузии органов малого таза.

S. Amin и соавт. проанализировали доплеровские индексы маточных артерий в целях диаг-

ностики причин АМК у 162 женщин в возрасте 18–80 лет [11]. В исследовании лейомиомы были самой частой причиной АМК – 43,3% случаев. При этом средний ПИ правой маточной артерии составил  $3,33 \pm 1,23$ , а ИР –  $0,83 \pm 0,03$ . Напротив, эндометриальная карцинома, была самой редкой патологией и отмечалась у 2,5% пациенток, ИР составил  $0,52 \pm 0,01$  и  $0,52 \pm 0,00$  для правой и левой артерий соответственно. Это указывает на более низкие значения ИР при злокачественных состояниях. Исследование продемонстрировало, что доплеровские показатели могут служить надежным критерием дифференциации доброкачественных и злокачественных состояний: более высокие значения ИР наблюдались при таких состояниях, как полипы и гиперплазия эндометрия, в то время как при злокачественных патологиях ИР был значительно ниже.

В исследовании Е.Ю. Волковой и соавт. детально проанализирована маточная гемодинамика с акцентом на ее значении для имплантационной способности эндометрия, что крайне актуально при реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [12]. Авторы отметили, что структура и функции сосудов эндометрия изменяются в течение менструального цикла, готовя эндометрий к имплантации. В пролиферативной фазе радиальные и спиральные артерии удлиняются и образуют капиллярные сети. В ходе исследования значительные изменения ИР и ПИ маточных сосудов свидетельствовали о снижении сосудистого сопротивления и соответственно усилении кровотока и перфузии эндометрия. В оптимальном для имплантации перивультарном периоде значения ИР и ПИ снизились до  $0,56 \pm 0,05$  и  $2,5 \pm 0,4$  соответственно. Эти изменения указывают на улучшение перфузии, что соответствует подготовке функционального слоя эндометрия для имплантации.

Бразильские ученые проанализировали ПИ маточных артерий в качестве диагностического маркера для определения начала полового созревания у девочек-подростков [13]. В рамках систематического обзора изучены данные десяти исследований, проведенных в Италии, Бразилии, Иране, Бельгии и Дании, с участием 1385 пациенток. Результаты показали, что изменения ПИ позволяют достоверно различать препубертатные и постпубертатные стадии. Изменения сосудистого сопротивления зависят от гормональной активности в периоде пубертата. Пороговые значения ПИ в диапазоне от 2,5 до 4,6 демонстрируют высокие показатели чувствительности (77–94%), специфичности (85–100%) и точности (79–98%). Полученные данные подтверждают высокую диагностическую ценность доплерографии как неинвазивного метода, обладающего потенциалом для внедрения в стандарты ранней диагностики нарушений пубертатного периода у девочек.

А.Ф. Арутюнян и соавт. исследовали эффективность эхографии и доплерографии в диагностике

аденомиоза [14]. В исследование было включено 59 женщин. У 49 из них подтвердился аденомиоз. Женщины были разделены на три группы. В первую вошли пациентки с аденомиозом 1-й степени, во вторую – с аденомиозом 2–3-й степеней. Контрольную группу представляли здоровые женщины. В исследовании применяли как неинвазивные (ультразвук, доплерография), так и инвазивные (гистероскопия, биопсия) методы. Допплерографические данные показали, что у пациенток с аденомиозом 1-й степени ИР в маточных кровотоках значительно ниже, чем у здоровых женщин. В то же время у пациенток с аденомиозом 2–3-й степени наблюдался высокорезистентный кровоток как в маточных артериях, так и в сосудах миометрия. Диагностическая ценность пункционной биопсии не превосходила показатели, полученные с помощью эхографии и доплерографии. Трехмерная доплерография с энергетическим картированием позволила дополнительно оценить индекс васкуляризации, индекс кровотока и васкуляризационно-поточковый индекс (ВПИ), которые стали значимыми маркерами рецептивности эндометрия. Значение ВПИ выше 4,5 говорит о высокой вероятности успешной имплантации благодаря оптимальной васкуляризации эндометрия. Данный подход является эффективным неинвазивным методом прогнозирования рецептивности эндометрия, что представляет значительную ценность для клинической практики и может использоваться для оценки вероятности успешной имплантации как в программах ВРТ, так и в естественных циклах.

В исследовании S. Dragojević и соавт. изучали диагностическую роль трансвагинальной цветовой доплерографии в выявлении эндометриальных патологий у женщин старше 40 лет с АМК [15]. У 71 пациентки (в частности, десять находились в постменопаузе) проведены измерения толщины эндометрия и доплеровские исследования, включая ИР и ПИ. Гистологический анализ выявил четыре категории изменений эндометрия: пролиферативный эндометрий, аденокарциному эндометрия, различные формы гиперплазии и атрофический эндометрий. В группе с аденокарциномой средняя толщина эндометрия составила 18,14 мм, в то время как для пролиферативного эндометрия этот показатель был 5,8 мм, а для гиперплазии – 11,2 мм. При аденокарциноме ПИ был ниже 2,0, что указывало на пониженное сосудистое сопротивление, характерное для злокачественных процессов. При доброкачественных состояниях ПИ превышал значение 2,0. Визуализация сосудистой сети эндометрия выявила наличие атипичного ангиогенеза у 72% пациенток с аденокарциномой. Это подтверждает высокую диагностическую ценность доплерографии для дифференциации доброкачественных и злокачественных изменений.

В исследовании N.M. AbdelMaboud и соавт. оценивали диагностические возможности



трансвагинального ультразвукового исследования и цветовой доплерографии при постменопаузальных кровотечениях [16]. При толщине эндометрия  $\geq 5$  мм риск злокачественных изменений значительно возрастал. У пациенток со злокачественными процессами средний ИР был ниже 0,55, а ПИ снижался до значений менее 1,3, что указывало на характерные изменения сосудистого сопротивления. Данные параметры позволили с высокой точностью дифференцировать доброкачественные и злокачественные состояния, минимизируя необходимость инвазивных процедур.

Многочисленные исследования посвящены диагностической роли доплерометрии в оценке кровотока для дифференциации эндометриальных патологий. Например, S. Kusur и соавт. проанализировали изменения кровотока в спиральных артериях у женщин с постменопаузальными кровотечениями [17]. У больных раком эндометрия значения ИР и ПИ были значительно ниже, чем у пациенток с доброкачественными опухолями, что свидетельствовало о сниженном сосудистом сопротивлении.

О.В. Сафронов и соавт. оценивали изменения кровотока в матке после малоинвазивного лечения внутриматочных патологий, таких как субмукозная миома матки, эндометриальный полип, гиперплазия эндометрия, внутриматочная перегородка и внутриматочные синехии [18]. Лечение проводилось с применением диодного лазера и биполярной электроэнергии. В исследовании диодный лазер улучшал кровоснабжение и стабилизировал ИР и ПИ в маточных артериях, особенно у пациенток с миомой и эндометриальным полипом. В то же время биполярная электроэнергия вызывала снижение показателей артериальной перфузии у 66,67% пациенток, что проявлялось нарушением кровотока в базальных и спиральных артериях, особенно у женщин с внутриматочными синехиями и перегородками.

В.М. Idowu и соавт. провели анализ васкуляризации и характеристик кровотока в доминирующем узле миомы и прилегающих артериях [19]. В исследовании участвовали 140 женщин с миомой матки. Средний объем доминирующего узла лейомиомы составил  $133 \text{ см}^3$ . В 97,9% случаев узел был васкуляризован. Показатели кровотока в артериях вокруг миомы в большинстве случаев значительно превышали показатели внутри узлов, кроме конечной диастолической скорости и среднего диастолического соотношения. Исследование показало, что основной характеристикой миомы матки является периферическая васкуляризация, при которой кровотоки в артериях вокруг миомы значительно активнее, чем в артериях внутри самой миомы. Кроме того, у женщин, у которых миома повторно развилась после операции по ее удалению, наблюдались повышенные показатели ПИ и ИР внутри миомы.

В отечественном исследовании оценивались доплерометрические параметры кровотока в маточных сосудах для прогнозирования имплантационной способности эндометрия у пациенток, проходивших процедуры экстракорпорального оплодотворения [20]. В исследование были включены 28 женщин, у которых показатели сосудистого сопротивления оценивались на уровне маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных артерий. Измерения проводились на второй-третий день менструального цикла, в день овуляции и в день переноса эмбрионов. Результаты показали, что гемодинамические показатели, полученные в начале цикла, не имеют значимой корреляции с успешностью имплантации. Однако показатели, измеренные в день овуляции и в день переноса эмбрионов, продемонстрировали более высокую прогностическую значимость. Особое внимание уделялось значениям ИР и ПИ в базальных и спиральных артериях, снижение которых ассоциировалось с большей вероятностью успешной имплантации. Кроме того, выявлена значимая отрицательная корреляция между значениями ИР в базальных артериях и ПИ в спиральных артериях и наступлением беременности, что подчеркивает важность этих показателей для прогноза исхода имплантации.

## Заключение

Допплерография маточных артерий представляет собой ценный неинвазивный метод для диагностики и оценки состояния сосудистой системы матки у пациенток с АМК. Применение доплерометрических индексов, таких как ИР и ПИ, позволяет количественно оценить сосудистые изменения, что важно для определения характера патологии и разработки персонализированных терапевтических подходов. Проведенный анализ подтверждает, что снижение показателей ИР и ПИ коррелирует с наличием патологических сосудистых изменений, особенно при злокачественных и предраковых состояниях эндометрия. Иными словами, метод считается перспективным для дифференциальной диагностики. Тем не менее, несмотря на высокий диагностический потенциал доплерографии, остаются нерешенные вопросы, требующие дальнейших исследований. В частности, необходимо стандартизировать диагностические пороговые значения ИР и ПИ для различных возрастных и клинических групп. Это повысит точность метода. Целесообразно также исследовать диагностическую ценность доплерографии в сочетании с другими методами визуализации для комплексной оценки состояния сосудов матки. Проведение дополнительных исследований с большим количеством участниц позволит выработать обоснованные клинические рекомендации и повысить эффективность применения доплерографии в гинекологической практике. 📌

## Литература

1. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. Изд. 3-е перераб. и доп. М.: Видар, 2020.
2. Клинические рекомендации. Аномальные маточные кровотечения. Минздрав России. М., 2024.
3. 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.
4. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунова И.Е. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016; 22 (6): 89–97.
5. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. Клиническая и экспериментальная морфология. 2020; 9 (2): 16–25.
6. 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.
7. Плясунова М.П., Хлыбова С.В., Чичерина Е.Н. Сравнительная оценка ультразвуковых и доплерометрических показателей при хроническом эндометрите. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014; 2: 57–64.
8. Sarbhai V., Sinha A. Uterine blood flow assessment by colour Doppler for prediction of malignant endometrial pathologies in women with abnormal uterine bleeding. Int. J. Clin. Obstet. Gynaecol. 2023; 7 (3): 322–327.
9. Fahmy O.E., Farouk Midan M., Mahmoud M.S., Hassan E.M.A.E. Role of uterine artery Doppler indices in patients with perimenopausal bleeding for diagnosis of endometrial pathologies: a prospective study. Int. J. Med. Arts. 2021; 3 (2): 1447–1455.
10. Озерская И.А., Щеглова Е.А., Сиротинкина Е.В. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов. SonoAce Ultrasound. 2010; 21: 40–56.
11. Amin S., Vacha R., Farooq S.M.Y., et al. Uterine artery Doppler indices in the various causes of abnormal uterine bleeding confirmed with histopathology. Pakistan J. Med. Health Sci. 2022; 16 (8): 466.
12. Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия. Проблемы репродукции. 2012; 2: 57–62.
13. Cheuiche A.V., Moro C., Lucena I.R.S., et al. Accuracy of Doppler assessment of the uterine arteries for the diagnosis of pubertal onset in girls: a scoping review. Sci. Rep. 2023; 13: 5791.
14. Арутюнян А.Ф., Гайдуков С.Н., Костюшов В.Е. Значимость эхографии и доплерографии в диагностике аденомиоза. Современные проблемы науки и образования. 2015; 4: 461.
15. Dragojević S., Mitrović A., Dikić S., Canović F. The role of transvaginal colour Doppler sonography in evaluation of abnormal uterine bleeding. Arch. Gynecol. Obstet. 2005; 271 (4): 332–335.
16. AbdelMaboud N.M., Elsaid. H.H. Role of transvaginal ultrasonography and colour Doppler in the evaluation of postmenopausal bleeding. Egypt. J. Radiol. Nuclear Med. 2015; 46 (1): 235–243.
17. Kucur S.K., Aydın A.A., Temizkan O., et al. Contribution of spiral artery blood flow changes assessed by transvaginal color Doppler sonography for predicting endometrial pathologies. Dicle Med. J. 2013; 40 (3): 345–349.
18. Сафронов О.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. и др. Динамика показателей маточного кровотока при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии с использованием различных видов энергии. Доктор.Ру. 2022; 21 (5): 75–80.
19. Idowu B.M., Ibitoye B.O. Doppler sonography of perifibroid and intrafibroid arteries of uterine leiomyomas. Obstet. Gynecol. Sci. 2018; 61 (3): 395–403.
20. Гзгзян А.М., Ниаури Д.А., Коган И.Ю. и др. Допплерометрические показатели сосудов матки в оценке имплантационной способности эндометрия при проведении программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62 (4): 29–36.

### Diagnostic Role of Doppler Ultrasonography of Uterine Arteries in the Evaluation of Abnormal Uterine Bleeding

A.Yu. Kurmangaleeva<sup>1,2</sup>, Ye.V. Sibirskaia, PhD, Prof.<sup>1,2,3,4</sup>, S.A. Korotkova<sup>1</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 – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

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

*The article analyzes the diagnostic role of uterine artery Dopplerography in the assessment of abnormal uterine bleeding, the feasibility of its use in clinical practice, as well as potential directions for future research in this field.*

**Keywords:** Doppler ultrasonography, abnormal uterine bleeding, uterine artery, vascular abnormalities, resistance index, ripple index

<sup>1</sup> Российский университет медицины

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

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

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Репродуктивное здоровье девочек с дефицитом массы тела

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>, П.О. Никифорова<sup>2, 3</sup>, А.Ю. Шатилина<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Полина Олеговна Никифорова, pol\_nikiforova@mail.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Шатилина А.Ю. Репродуктивное здоровье девочек с дефицитом массы тела. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 62–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-62-66

*Состояние репродуктивной системы во многом определяет общее самочувствие и качество жизни женщины. Демографические показатели рождаемости, а также материнской, перинатальной и детской смертности крайне важны для общества. Не случайно приоритетная задача акушеров-гинекологов – установление факторов, негативно влияющих на репродуктивное здоровье женского населения. Изучение основных аспектов необходимо начинать с детского и подросткового возраста, поскольку большинство нарушений специфических функций организма женщины формируется именно в эти периоды. Одним из модифицируемых факторов является дефицит массы тела у девочек и девушек-подростков, что связано с недостаточным количеством жировой ткани и снижением синтеза половых гормонов, необходимых для нормальной работы половой системы организма.*

*Ключевые слова: репродуктивное здоровье, половые гормоны, дефицит массы тела, девочки, подростки*

## Введение

В период препубертата (9–12 лет) и пубертата (13–18 лет) девушки сталкиваются с проблемой нарушения веса, включая снижение массы тела вплоть до дефицита [1]. Это часто связано с нерациональным питанием подростков, чрезмерной физической нагрузкой и психическими расстройствами, такими как нервная анорексия или булимия. В странах Ближнего Востока и Северной Африки недостаток массы тела также может быть обусловлен недостаточностью питания вплоть до кахексии [2].

Тенденция к снижению массы тела у девочек вызвана стремлением соответствовать общественным стандартам, навязываемым модной индустрией. Исследование с участием 220 студентов бакалавриата, которым случайным образом предлагалось просмотреть в социальных сетях изображения женщин с идеальной или умеренной стройностью, показало, что после просмотра таких фотографий у девушек появилась неудовлетворенность собственным телом и внешностью [3]. В таких случаях нередко возникает желание снизить вес до критических показателей.

Недостаточная масса тела у девочек может негативно влиять на их репродуктивное здоровье. Согласно определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), репродуктивное здоровье подразумевает состояние полного физического, психического и социального благополучия, а также способность к безопасной и удовлетворительной половой жизни и возможность воспроизводства [4]. Для поддержания репродуктивного

здоровья девочки-подростка необходим контроль факторов, влияющих на состояние организма, с антенатального периода развития до периодов детства, пубертата и юности. Состояние репродуктивного здоровья определяется образом жизни: половым поведением, отказом от вредных привычек, характером воздействия вредных факторов окружающей среды (поллютантов), а также правильным питанием и поддержанием нормальной массы тела. Поддержание массы тела в пределах возрастных норм необходимо для правильного функционирования всех систем организма, в том числе репродуктивной. *Цель* – изучить и оценить влияние дефицита массы тела на репродуктивное здоровье девочек.

## Материал и методы

Поиск соответствующей литературы (зарубежные и отечественные когортные исследования, исследования по типу «случай – контроль» и систематические обзоры) за период 2018–2024 гг. осуществлялся в базах данных PubMed, Medline, CyberLeninka, Google Академия и Cochrane Library. Отобраны и проанализированы 43 научные статьи.

## Результаты и обсуждение

Дефицит массы тела девочки негативно влияет на репродуктивные функции, что обусловлено нарушением выработки половых стероидов и развитием дисфункции гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) системы [5].

В жировых клетках организма происходит экстрагонадный синтез половых гормонов: ароматизация андрогенов в эстрогены, накопление и дальнейшая секреция гормонов, обеспечивающих физиологически нормальный уровень эстрогенов в крови [6]. При уменьшении объема жировой ткани снижается синтез половых гормонов и нарушается механизм обратной связи в системе ГГГ. Как следствие – нарушение менструального цикла и овуляции [7].

Лептин, гормон пептидной природы, регулирующий чувство насыщения и синтезируемый в жировой ткани, служит посредником между жировой тканью и системой ГГГ [8, 9]. Он вырабатывается в организме под воздействием гена ожирения – *ob-гена* и зависит от содержания жировой массы [10]. Лептин стимулирует выработку кассетина в гипоталамусе, который через KISS-1-нейроны вызывает секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, индуцирующего синтез лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в гипофизе. Уровни ЛГ и ФСГ определяют синтез андрогенов и эстрогенов и их концентрацию в крови [11]. При уменьшении количества жировой ткани уровень лептина снижается, что ослабляет его влияние на систему ГГГ и синтез половых стероидов в организме.

В клинической практике, чтобы установить соответствие веса девочки нормативам, рассчитывают индекс массы тела (ИМТ). Для этого массу тела в килограммах делят на рост в метрах, возведенный в квадрат. Результаты сопоставляют с установленными нормами для конкретного возраста [12]. ИМТ девочки ниже возрастной нормы указывает на дефицит массы тела. Согласно данным ВОЗ, для девочек 5–7 лет ИМТ ниже 13,9 кг/м<sup>2</sup> свидетельствует о дефиците массы тела, тогда как для девочек 17–19 лет дефицит массы тела соответствует значениям ИМТ ниже 18,5 кг/м<sup>2</sup> [13]. Для девочек 5–7 лет нормальными считаются показатели ИМТ в пределах от 13,9 до 16,9 кг/м<sup>2</sup>, для девушек 17–19 лет – от 18,5 до 24,6 кг/м<sup>2</sup> [13]. Нормативные значения ИМТ могут варьироваться в зависимости от источников данных (таблица).

Прогнозирование репродуктивных проблем только на основании низкого ИМТ не всегда обоснованно. Для поддержания репродуктивного здоровья имеет значение количество жировой ткани в организме девочки, поскольку в ней осуществляется синтез женских половых гормонов. Один и тот же показатель ИМТ может отражать разные типы телосложения, уровни физического развития и процентное содержание жировой массы [5]. Сниженные показатели ИМТ далеко не всегда говорят о недостатке жировой ткани. Для объективной оценки состояния жировой ткани предпочтительно использовать методы измерения окружности средней трети плеча, калиперометрию или биоимпедансометрию.

Измерение окружности средней трети плеча является быстрым и доступным методом и используется врачами для определения дефицита массы тела, особенно когда другие методики неприменимы (например, у детей с неврологическими нарушениями) [14, 15]. Для оптимизации метода и удобства его применения в клинической практике необходимы дальнейшие исследования определения норм окружности в разных возрастных группах детей. Другим простым и удобным методом, активно

#### ИМТ для недостаточной и нормальной массы тела девочек в возрасте 5–19 лет

Возраст, лет	ИМТ для выраженной худобы, кг/м <sup>2</sup>	ИМТ для худобы, кг/м <sup>2</sup>	Нормальный ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
5	< 12,7	< 13,9	13,9–17
6	< 12,7	< 13,9	13,9–17,3
7	< 12,7–12,9	< 13,9–14,1	13,9–17,7
12	< 14,4–14,9	< 16,0–16,6	16,0–21,7
17	< 16,4	< 18,4–18,6	18,4–24,8
18	< 16,5	< 18,6–18,7	18,6–25,0
19	< 16,5	< 18,7	18,7–25,0

применяемым в педиатрической практике, является калиперометрия – метод измерения толщины кожной складки с помощью калипера [16]. Биоимпедансометрия, наиболее точный метод из всех перечисленных, основан на пропускании слабого электрического тока через ткани и измерении их сопротивления [17].

В исследованиях взаимосвязи ИМТ и состава тела детей нередко обнаруживается несоответствие между показателем ИМТ и содержанием жира в организме, что подчеркивает необходимость использования биоимпедансометрии наряду с ИМТ для более точной оценки содержания жировой массы у девочек [18].

Пубертатный период девочки включает несколько последовательных этапов: гонадархе, адренархе, телархе, пубархе и менархе. Под воздействием тропных гормонов гипофиза (ФСГ и ЛГ) активируются репродуктивные железы, что знаменует начало гонадархе, первой фазы пубертата. Далее следует активация выработки андрогенов надпочечниками в фазе адренархе. Развитие вторичных половых признаков характеризует фазу телархе, которая обычно начинается в возрасте 8–11 лет. После наблюдается рост волос в области лобка (пубархе), в среднем в 12 лет. Завершающим этапом пубертатного периода является менархе, начало менструаций, обычно в возрасте 10–16 лет, в среднем в 13 лет [19].

Половое развитие оценивают по шкале Таннера, включающей пять последовательных стадий формирования половых признаков [20]. На первой стадии половые признаки отсутствуют, на второй (9–11 лет) происходит набухание молочных желез и появляются волосы на лобке. На третьей стадии (12 лет) начинается рост волос в подмышечной области, может появиться акне, происходит быстрый скачок роста. На четвертой стадии (13 лет) наступает первая менструация, на пятой (около 15 лет) завершается развитие репродуктивных органов и гениталий. При появлении признаков полового развития ранее восьми лет у девочек диагностируют преждевременное половое развитие, а в отсутствие вторичных половых признаков у девочек старше 13 лет – задержку полового развития [21].

Половое созревание девочек с дефицитом массы тела наступает позже и имеет особенности формирования вторичных половых признаков. В отечественном исследовании с участием девочек в возрасте 14–17 лет у представительниц астеноидных пропорций с ИМТ от 16,02 до 18,03 кг/м<sup>2</sup> наблюдался самый низкий балл (2,4) при оценке развития молочных желез. Оценки в 3 балла такие подростки достигают к 17 годам. В то же время у представительниц нормостеноидных и пикноидных



пропорций развитие молочных желез завершается к 15 годам (3 балла) [22]. Помимо этого у девушек астеноидных пропорций отмечается низкая степень оволосения лобка в возрасте 14 лет (2,6 балла), а завершается процесс к 17 годам (3 балла). У девушек нормостеноидных пропорций оволосение лобка происходит к 15 годам (3 балла). Завершение оволосения подмышечных впадин у девушек астеноидных пропорций отмечается в 17 лет ( $p \leq 0,05$ ), что существенно позже, чем у девушек пикноидных (14 лет) и нормостеноидных (15 лет) пропорций [22].

Завершающим этапом полового созревания девочки является наступление менархе. По данным Федеральной службы государственной статистики, в России расстройств менструальной продолжительное время занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости женщин: в 2022 г. было выявлено 1505,26 случая на 100 тыс. женщин в возрасте 10–49 лет [23]. При этом в 2020 и 2021 гг. уровень заболеваемости составил 1302,95 и 1439,05 на 100 тыс. женщин в возрасте 10–49 лет соответственно. Это свидетельствует о росте распространенности нарушений менструального цикла и требует внимания к факторам риска, одним из которых является дефицит массы тела. На фоне инфантильного типа функционирования половой системы вследствие дефицита эстрогенов и возможного формирования гиперандрогении у девочек с недостаточным весом могут возникать поздний возраст менархе (после 15 лет), олигоаменорея (короткие менструации, менее двух дней) и гипоаменорея (скудные менструации), дисменорея (болезненные менструации), а в некоторых случаях аменорея [24–28].

L. Wang и соавт. проанализировали в общей сложности 96 исследований с участием 78 068 пациенток, 79,9% из которых были студентками университетов. Средний возраст пациенток составил 19,38 (13–45) года. В ходе исследования достоверно доказана связь первичной дисменореи с недостаточным весом (относительный риск (ОР) 1,70; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,34–2,15) [29]. Вторичная аменорея у девочек с низким ИМТ связана с уменьшением жировой ткани, что приводит к снижению выработки лептина и гонадотропинов, а также гипофункции яичников [30]. Вторичная аменорея определяется как прекращение регулярных менструаций минимум на три месяца и нерегулярных на шесть месяцев [31]. Основные причины вторичной аменореи включают интенсивные физические нагрузки, дефицит энергии и психологический стресс на фоне низкого ИМТ [32]. Это состояние может значительно снижать фертильность и репродуктивный потенциал [33].

Аномальные маточные кровотечения (АМК) часто встречаются в пубертатном периоде. Свыше 50% всех обращений девочек-подростков к гинекологу связаны именно с АМК [34]. Установлено, что АМК представляют собой кровяные выделения из половых путей после задержки менструаций на срок от 14–16 дней до 1,5–6 месяцев с последующим обильным кровотечением на протяжении более семи дней [35]. Одной из причин АМК в пубертате является дисбаланс половых гормонов. Впоследствии нарушается фолликулогенез и возникает маточное кровотечение.

Овуляторная дисфункция в результате нарушения функционирования системы ГГГ у пациенток с недостаточным

весом может приводить к эпизодам гипоэстрогенных АМК. Показано, что гипоэстрогенные АМК характеризуются возникновением необильного кровотечения, при котором наблюдаются длительные и мажущие выделения на фоне плохого сокращения матки [34]. Кроме того, при осмотре у девочек с данной патологией выявляются признаки недостаточного физического развития, скудное оволосение наружных половых органов, бледная и атрофичная слизистая оболочка влагалища и влагалищной части шейки матки при осмотре в зеркалах, матка малых размеров при ректальном исследовании [34].

У девочек с дефицитом массы тела АМК регистрируются чаще, чем у пациенток с избыточной массой тела. Так, из 140 девочек в возрасте 10–15 лет с АМК у 48,9% ИМТ соответствовал нормальным значениям, у 31,0% отмечался дефицит массы тела, а у 20,1% – избыточная масса тела [36]. В группе с АМК психологические и физические нагрузки значительно превышали таковые в группе контроля: 37,6, 17,7 и 9,4, 2,3% соответственно ( $p < 0,01$ ) [36].

Следует отметить, что стрессы и физические нагрузки ассоциированы как с АМК, так и с низким ИМТ, что может свидетельствовать о потенциальной взаимосвязи между ними. Отечественные данные подтверждают наиболее высокую распространенность в клинической практике гиперэстрогенных АМК у пациенток с избыточной массой тела, что обусловлено увеличением уровня эстрадиола в крови и формированием гиперплазии эндометрия [37, 38].

В исследовании у пациенток с АМК обильного и умеренного характера выявлялась гиперэстрогения одновременно с повышенным или нормальным уровнем ФСГ и нормальным или незначительно сниженным уровнем ЛГ [39]. В ходе ультразвукового исследования органов малого таза у девочек с АМК определялись увеличенные размеры матки и гиперплазия эндометрия (84,4% случаев) [39].

В России также наблюдаются негативные демографические тенденции, требующие контроля факторов, провоцирующих развитие патологии беременности, родов и перинатальных осложнений. Дефицит массы тела до и во время беременности может негативно влиять на период гестации и развитие плода. Низкий ИМТ матери связан с низким весом плода при рождении, преждевременными родами и неонатальной смертностью [40, 41]. Так, во вьетнамском исследовании низкий ИМТ до беременности ассоциировался с увеличением в три раза вероятности рождения ребенка с низким для гестационного возраста весом [42]. Впоследствии это может негативно отразиться на когнитивных способностях, успеваемости, производительности труда, заболеваемости [42, 43].

Аналогичные данные получены в китайском когортном исследовании с участием 12 029 беременных. Зафиксирован увеличенный риск рождения младенцев с низким для гестационного возраста весом у пациенток с низким ИМТ по сравнению с девушками контрольной группы, масса тела которых находилась в пределах физиологической нормы, – 12,74 и 7,43% соответственно (скорректированный ОР 1,92; 95% ДИ 1,61–2,30) [43]. Несмотря на это, в японском исследовании недостаточный вес матери не оказывал никакого эффекта на перинатальную смертность и даже носил защитный характер (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,97;  $p = 0,02$ ) [44].



Низкий ИМТ девушек ассоциирован с негативными эффектами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), такими как уменьшение вероятности беременности и повышение риска выкидыша [45]. Недостаточный вес матери связан со снижением частоты имплантаций при ЭКО, а также естественной беременности, что обусловлено гипоплазией эндометрия вследствие сокращения выработки эстрогенов [46].

### Заключение

Данные литературы указывают на взаимосвязь между недостаточной массой тела у девочек и возникновением репродуктивных осложнений в пубертате, периоде

беременности и во время родов. Для прогнозирования и предотвращения нарушений репродуктивной системы необходимо контролировать массу тела девочек с помощью определения ИМТ и сравнения показателей с возрастными нормами. Кроме того, важно оценивать содержание жировой массы в организме. Для этого измеряют окружность средней трети плеча, используют калиперометрию или биоимпедансометрию – в зависимости от доступности методов тестирования. 📌

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

### Литература

1. St. Geme III J.W. (ed.). Nelson textbook of pediatrics, 2-volume set. Elsevier Health Sciences, 2024.
2. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024; 403 (10431): 1027–1050.
3. Tiggemann M., Hayden S., Brown Z., Veldhuis J. The effect of Instagram 'likes' on women's social comparison and body dissatisfaction. *Body Image*. 2018; 26: 90–97.
4. World Health Organization. Reproductive health in the South-East Asia Region. World Health Organization, 2024 // [www.who.int/southeastasia/health-topics/reproductive-health#](http://www.who.int/southeastasia/health-topics/reproductive-health#).
5. Golubnitschaja O., Liskova A., Koklesova L., et al. Caution, 'normal' BMI: health risks associated with potentially masked individual underweight – EPMA Position Paper 2021. *EPMA J*. 2021; 12 (3): 243–264.
6. Hetemäki N., Mikkola T.S., Tikkanen M.J., et al. Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2021; 209: 105849.
7. Mikhael S., Punjala-Patel A., Gavrilova-Jordan L. Hypothalamic-pituitary-ovarian axis disorders impacting female fertility. *Biomedicines*. 2019; 7 (1): 5.
8. Карахалис Л.Ю., Бурлуцкая А.В., Сутовская Д.В. и др. Влияние массы тела на состояние соматического и репродуктивного здоровья подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2018; 14 (3): 51–57.
9. Bauman D. Diagnostic methods in pediatric and adolescent gynecology. *Endocr. Dev*. 2019; 14: 10–15.
10. Mathew H., Castracane V.D., Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*. 2018; 86: 18–32.
11. Cienfuegos S., Corapi S., Gabel K., et al. Effect of intermittent fasting on reproductive hormone levels in females and males: a review of human trials. *Nutrients*. 2022; 14 (11): 2343.
12. Khanna D., Peltzer C., Kahar P., Parmar M.S. Body mass index (BMI): a screening tool analysis. *Cureus*. 2022; 14 (2): e22119.
13. 2007 WHO reference/BMI-for-age (5–19 years)/Girls: 5 to 19 years (z-scores) // [www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age](http://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age).
14. Ashtekar S.V., Padhyegurjar M.S., Powar J.D., Padhyegurjar S.B. Mid-upper-arm-circumference as a growth parameter and its correlation with body mass index and heights in ashram school students in Nashik district in Maharashtra, India. *Indian J. Community Med*. 2020; 45 (4): 419–424.
15. Aydın K., Dalgıç B., Kansu A., et al. The significance of MUAC z-scores in diagnosing pediatric malnutrition: A scoping review with special emphasis on neurologically disabled children. *Front. Pediatr*. 2023; 11: 1081139.
16. Аливердиева Э.В., Широкова Н.Е. Фундаментальная наука в современной медицине – 2023. Материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Минск, 2023; 17–21.
17. Орлова И.С., Кузнецова Я.В., Кузьмина А.В. Анализ жирового компонента массы тела у юношей и девушек г. Тюмени. *Университетская медицина Урала*. 2020; 6 (1): 54–57.
18. Clasey J.L., Easley E.A., Murphy M.O., et al. Body mass index percentiles versus body composition assessments: challenges for disease risk classifications in children. *Front. Pediatr*. 2023; 11: 1112920.
19. Al-Salem A.H. Pediatric gynecology: an illustrated guide for surgeons. *Springer Nature*. 2020; 15–16.
20. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Childhood*. 1969; 44 (235): 291.
21. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширияева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2017; 14.
22. Гайдуков С.Н., Комиссарова Е.Н., Струганова Д.С. Процессы полового созревания у девочек 14–17 лет с учетом пропорциональности тела. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2020; 3–4: 23–26.
23. *Здравоохранение в России – 2023. Статистический сборник Росстата*. М., 2023; 61.
24. Дунник V.A. Start of puberty in girls residing in urban and rural areas. *Vestnik of Saint Petersburg University Medicine*. 2018; 13 (2): 185–199.
25. Кравцова А.В., Покусаева В.Н., Лямец Л.Л., Прошина Д.А. Нарушения менструальной функции у студенток медицинского университета. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022; 21 (2): 111–117.

26. Хуцишвили О.С., Ангалева Е.Н. Оптимизация лечения функциональной дисменореи у подростков. Региональный вестник. 2020; 1: 21–23.
27. Куприянова Д.А., Куприянова Е.А., Мазепа С.И. Распространенность нарушений менструального цикла среди студенток медицинского университета и возможная взаимосвязь с индексом массы тела. Scientist. 2023; 1 (23): 39–41.
28. Левенец С.А., Удовикова Н.А. Клинические особенности девочек-подростков с гипоменструальным синдромом на фоне дефицита массы тела. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019; 15 (4): 120–121.
29. Wang L., Yan Y., Qiu H., et al. Prevalence and risk factors of primary dysmenorrhea in students: a meta-analysis. Value Health. 2022; 25 (10): 1678–1684.
30. Welt C.K., Barbieri R.L., Geffner M.E. Epidemiology and causes of secondary amenorrhea. Waltham, MA: UpToDate, 2019.
31. Klein D.A., Paradise S.L., Reeder R.M. Amenorrhea: a systematic approach to diagnosis and management. Am. Fam. Phys. 2019; 100 (1): 39–48.
32. Möro S., Kosola S., Holopainen E. Girls referred for amenorrhea: analysis of a patient series from a specialist center. Front. Public Health. 2024; 12: 1304277.
33. Boutari C., Pappas P.D., Mintzioti G., et al. The effect of underweight on female and male reproduction. Metabolism. 2020; 107: 154229.
34. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Логинова О.Н. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: определение и тактика ведения (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2015; 21 (5): 74–79.
35. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунова И.Е. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016; 22 (6): 89–97.
36. Мишина А.И., Казакова А.В., Уварова Е.В. Факторы риска аномальных маточных кровотечений у девочек пубертатного периода, прогнозирование и профилактика. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022; 18 (1): 47–55.
37. Лискина А.С., Никитина И.Л. К вопросу о характеристике менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2022; 3: 248–253.
38. Адамян Л.В., Петрайкина Е.Е., Сибирская Е.В. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода у девочек-подростков: ведение, диагностика и лечение. Проблемы репродукции. 2019; 25 (3): 99–103.
39. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Яцык С.П. и др. Аномальное маточное кровотечение пубертатного периода – состояние гормонального фона. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (4): 136–139.
40. Громова О.А. Обзор рекомендаций Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) по питанию в подростковом, прегравидарном и послеродовом периодах «Питание прежде всего». Медицинский алфавит. 2021; 8: 14–24.
41. Nakanishi K., Saijo Y., Yoshioka E., et al. Severity of low pre-pregnancy body mass index and perinatal outcomes: the Japan environment and children's study. BMC Pregnancy Childbirth. 2022; 22 (1): 121.
42. Nguyen P.H., Young M.F., Khuong L.Q., et al. Maternal preconception body size and early childhood growth during prenatal and postnatal periods are positively associated with child-attained body size at age 6–7 years: Results from a follow-up of the PRECONCEPT trial. J. Nutr. 2021; 151 (5): 1302–1310.
43. Chen Y.H., Li L., Chen W., et al. Pre-pregnancy underweight and obesity are positively associated with small-for-gestational-age infants in a Chinese population. Sci. Rep. 2019; 9 (1): 15544.
44. Haruyama R., Gilmour S., Ota E., et al. Causes and risk factors for singleton stillbirth in Japan: Analysis of a nationwide perinatal database, 2013–2014. Sci. Rep. 2018; 8 (1): 4117.
45. Адамян Л.В. Клинические рекомендации. Женское бесплодие. М., 2024; 31.
46. Tang S., Huang J., Lin J., Kuang Y. Adverse effects of pre-pregnancy maternal underweight on pregnancy and perinatal outcomes in a freeze-all policy. BMC Pregnancy Childbirth. 2021; 21 (1): 32.

## Reproductive Health of Girls with Body Weight Deficiency

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, P.O. Nikiforova<sup>2,3</sup>, A.Yu. Shatilina<sup>4</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Polina O. Nikiforova, pol\_nikiforova@mail.ru

*The state of the reproductive system largely determines a woman's overall well-being and quality of life. Demographic indicators of fertility, as well as maternal, perinatal and child mortality are extremely important for society. It is no coincidence that the priority task of obstetricians and gynecologists is to identify factors that negatively affect the reproductive health of the female population. The study of the main aspects should begin with childhood and adolescence, since most violations of specific functions of a woman's body are formed during these periods. One of the modifiable factors is a body weight deficit in girls and adolescent girls, which is associated with an insufficient amount of adipose tissue and a decrease in the synthesis of sex hormones necessary for the normal functioning of the reproductive system of the body.*

**Keywords:** reproductive health, sex hormones, body weight deficit, girls, teenagers





Российское общество  
акушеров-гинекологов



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

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

## ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2024



**СУРГУТ И УФО**

16 сентября



**ВОЛГОГРАД,  
АСТРАХАНЬ**

8-9 октября



**КРАСНОДАР**

10-11 октября



**ЕКАТЕРИНБУРГ**

22-23 октября



**ЧЕЛЯБИНСК**

24-25 октября



**УЛАН-УДЭ И ДФО**

1 ноября



**КАЗАНЬ**

7-8 ноября



**МОСКВА**

15-16 ноября



**УФА**

12-13 декабря

**Организационные вопросы:**

Сергей Хилев

Моб.: +7 (929) 909-01-32

E-mail: [school@roag-portal.ru](mailto:school@roag-portal.ru)

### ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ! УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

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



[ROAG-PORTAL.RU](http://ROAG-PORTAL.RU)



<sup>1</sup> Российский университет медицины

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

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

<sup>4</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Ювенильная беременность

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

Адрес для переписки: Полина Олеговна Никифорова, pol\_nikiforova@mail.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Алямкина К.И. Ювенильная беременность. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 68–73.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-68-73

**Цель** – изучить особенности ювенильной беременности и потенциальных осложнений.

**Материал и методы.** Проведен поиск соответствующей литературы (систематические обзоры, рандомизированные контролируемые, ретро- и проспективные исследования) за период 2000–2024 гг. в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase и Google Scholar.

**Результаты.** Ювенильной считается беременность у девушек в возрасте до 18 лет, зачастую нежеланная, что обуславливает высокую частоту абортов, в том числе криминальных. Беременность не всегда бывает маточной. Вынашивание беременности и роды у юных сопровождаются рядом осложнений. Речь, в частности, идет о самопроизвольном выкидыше, преждевременных родах, акушерском травматизме. Наиболее частым методом родоразрешения у подростков является операция кесарева сечения. Дети, рожденные от юных матерей, часто имеют перинатальные осложнения, отставание в умственном и психическом развитии.

**Выводы.** Вынашивание беременности в юном возрасте – серьезное испытание, ведь беременность и роды протекают в условиях функциональной незрелости организма, неадекватности адаптационных механизмов, что создает высокий риск осложнений как для матери, так и для плода.

**Ключевые слова:** ювенильная беременность, подростковая беременность, юные первородящие

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, подростковой считается беременность у девушек в возрасте 10–19 лет [1]. В России юными признаются матери, паспортный возраст которых не достиг 18 лет [2]. Ежегодно в мире 15 млн девочек-подростков становятся матерями, что составляет 2,0–4,5% общего количества родов [3]. Несовершеннолетний возраст – важнейший этап становления репродуктивной и нейроэндокринной систем. Не случайно у юных девушек отмечается высокая частота развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности [4]. Ранняя беременность и роды могут помешать здоровому развитию женщины во взрослом возрасте

и негативно повлиять на ее образование, финансовую безопасность и здоровье [5]. Обычно подростковая беременность сопровождается множеством осложнений [6, 7].

Юные беременные входят в группу высокого риска по преждевременным родам (ПР), невынашиванию беременности, клинически узкому тазу, акушерскому травматизму и требуют индивидуального подхода к ведению. Врачи обязаны уделять внимание коррекции образа жизни подростков и психологически готовить их к родам. Подростки должны помнить, что своевременная постановка на учет и консультирование у специалиста помогут избежать ряда осложнений. При своевременном выявлении многие осложнения

беременности поддаются коррекции. В аспекте медико-социальной работы с несовершеннолетними беременными важную роль играют психологическая и физическая подготовка, помощь в решении кризисных социальных ситуаций, связанных с беременностью, подготовкой к предстоящим родам и уходом за новорожденным.

*Цель* – изучить особенности ювенильной беременности и развития потенциальных осложнений в интранатальном и раннем постнатальном периодах.

## Материал и методы

Проведен поиск соответствующей литературы (систематические обзоры, рандомизированные контролируемые, ретро- и проспективные исследования) за период 2000–2024 гг. в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase и Google Scholar.

## Результаты и обсуждение

По данным статистики, ювенильная беременность остается актуальной медико-социальной проблемой, хотя с каждым годом ее частота снижается. Если в 2000 г. данный показатель составлял 64,5 на 1000 девушек, то в 2021 г. он снизился до 42,5 на 1000 девушек [8]. Однако следует отметить, что существуют огромные различия в уровнях ювенильной беременности между странами – от 12 на 1000 девушек в развитых странах, до 102 на 1000 девушек в России [9]. Примерно 30% подростковых беременностей завершаются абортми, 56% – родами и 14% – выкидышами [9].

Проблема раннего материнства по-прежнему актуальна во многих странах мира. Для ее разрешения необходимы разработка и реализация инициатив, направленных на сокращение частоты незапланированной подростковой беременности. Течение беременности и родов зависит от принадлежности девушки к возрастной группе. Дело в том, что молодые девушки нередко сталкиваются с перинатальными проблемами, такими как ПР, клинически узкий таз, акушерский травматизм и мертворождение [10]. Функциональная незрелость юных матерей, низкий уровень их соматического и репродуктивного здоровья, осложненное течение беременности и родов, социально-экономическая и психологическая неустойчивость ассоциируются с нарушениями внутриутробного и постнатального развития детей, их повышенной заболеваемостью и смертностью. Течение беременности и исходы родов для состояния новорожденных у подростков отличаются от таковых у более старших женщин. ПР, осложненное течение родов в виде аномалий родовой деятельности, патологической кровопотери, оперативного родоразрешения у юных встречаются значительно чаще [11].

Высокая частота абортми обусловлена тем, что молодые девушки боятся осуждения со стороны семьи и сверстников: 5,6 млн девушек в возрасте 15–19 лет ежегодно проходят данную

процедуру [12]. Криминальный аборт – искусственное прерывание беременности, запрещенное законом и влекущее за собой уголовную ответственность. Примерно 3,9 млн девочек-подростков в мире прерывают беременность таким способом, что является причиной материнской смертности и заболеваемости в силу незрелости половой и центральной нервной систем, незавершенности становления подростка как личности и формирования навыков коммуникации в стрессовой ситуации [13–15].

Внематочная беременность (ВБ) – беременность, при которой имплантация оплодотворенной яйцеклетки происходит вне полости матки. ВБ является причиной материнской смертности в первом триместре беременности. Частота ВБ в мире имеет тенденцию к неуклонному росту и в настоящее время составляет в среднем 1,2–1,4% по отношению к общему числу беременностей [16]. Показано, что доля пациенток с ВБ составляет 3% общего числа подростков, госпитализированных из-за осложнений беременности [17]. Преимущественной локализацией ВБ является маточная труба (97,4%) [17].

В ряде исследований отмечается более высокий риск неонатальной, перинатальной смерти и мертворождений среди матерей-подростков [10, 18–20].

Перинатальная смертность – статистический показатель, отражающий все случаи смерти плода и новорожденного в период от 22-й недели гестации до семи суток после рождения. Неонатальная смертность – смертность среди живорожденных в течение первых 28 дней жизни. Ранняя неонатальная смертность среди детей юных первородящих вдвое выше, чем среди детей, рожденных женщинами в возрасте 25–29 лет [21]. Риск развития перинатальных осложнений у детей, рожденных матерями в возрасте 13–15 лет, в четыре раза выше, чем у детей 16–17-летних матерей, и в два раза выше, чем у детей, рожденных матерями в возрасте 20–24 лет [20].

Обращает на себя внимание и низкий вес детей, рожденных матерями-подростками [22].

Цефалотазовая диспропорция, отставание в физическом и психическом развитии – серьезные риски для здоровья, с которыми сталкиваются молодые девушки [10, 18]. Это подтверждает необходимость выделения юных матерей в группу высокого риска по перинатальной и неонатальной смертности и заболеваемости. Оптимизация тактики ведения беременности у юных первородящих должна основываться на более раннем консультативном наблюдении и плановой госпитализации [23].

Преждевременными считаются роды на сроке от 22 до 36 недель и 6 дней. При этом срок беременности определяется на основании данных о первом дне последней менструации (при регулярном менструальном цикле) и ультразвукового исследования плода в первом триместре [24, 25].

Юные беременные входят в группу высокого риска по преждевременным родам, невынашиванию беременности, клинически узкому тазу, акушерскому травматизму и требуют индивидуального подхода к ведению. Врачи обязаны уделять внимание коррекции образа жизни подростков и психологически готовить их к родам, а подростки должны помнить, что своевременная постановка на учет и консультирование у специалиста помогут избежать ряда осложнений

Согласно клиническим рекомендациям, роды разделяют на экстремально ранние – 22–27,6 недели, ранние – 28–31,6 недели, преждевременные – 32–33,6 недели и поздние – 34–37,6 недели. ПР являются основной причиной неонатальных исходов, сопряженных с высоким риском смертности и долгосрочных осложнений [26]. По данным разных авторов, распространенность ПР в мире составляет около 9,5–10,6%, при этом около 5% ПР происходит на сроке до 28 недель, около 15% – на сроке 28–31 недели, около 20% – 32–33 недель, 60–70% – 34–37 недель [27–30]. Статистически у юных беременных ПР отмечаются чаще, чем у взрослых. Это обусловлено незрелостью нейродокринной системы женского организма, проявляющейся в сниженной продукции гормонов (хорионического гонадотропина, эстрогенов, пролактина), незавершенном формировании нервно-рецепторного аппарата матки и гипоксемии [31, 32]. Установлено, что у подростков вероятность ПР выше, чем у взрослых, поскольку возраст до 18 лет является одним из факторов риска [33–35].

Выкидыш (самопроизвольный аборт) – самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель гестации [36]. В 70% случаях самопроизвольный выкидыш происходит до того, как беременность распознана клинически [34]. По данным, полученным при анализе исходов 1 млн беременностей среди женщин в возрасте 20–30 лет, риск самопроизвольного аборта составляет 9–17%, в 35 лет – 20%, в 40 лет – 40%, в 45 лет – 80% [34, 37–39]. Частота ранней (до 12 недель) клинической потери беременности варьируется от 10% у женщин в возрасте 20–24 лет до 51% – в возрасте 40–44 лет [40]. Поздние потери между 12-й и 22-й неделями происходят реже – около 4% всех исходов беременности [41].

О клинически узком тазе говорят при несоответствии размеров таза матери размерам головки

плода [34, 42]. Такое несоответствие возникает в родах из-за уменьшенных размеров костного таза (анатомически узкий таз), чрезмерно больших размеров плода, неблагоприятного вставления его предлежащей части или сочетания этих факторов [42].

В одном из исследований из 130 девушек в возрасте 13–16 лет при доношенной беременности у 42 (32,3%) отмечалось анатомическое сужение таза с проявлениями его функциональной неполноценности в родах или высокой степенью риска клинически узкого таза по математическому прогнозу [43]. Таким образом, частота случаев клинически узкого таза у девушек в десятки раз превышает аналогичный показатель в общей популяции. Экстрагенитальные заболевания – многочисленная группа разнообразных болезней, синдромов, состояний, которые не являются гинекологическими заболеваниями и акушерскими осложнениями на фоне беременности. Высокий уровень распространенности экстрагенитальных заболеваний среди юных беременных формирует неблагоприятный фон для течения беременности и родов, послеродового периода.

По данным разных авторов, экстрагенитальные заболевания выявляются у двух из трех (43,5–70,9%) несовершеннолетних беременных. Наиболее часто регистрируются заболевания мочевыделительной системы (10,77–39,1%), анемия (13,3–32,4%), эндокринные и обменные нарушения (4,7–28,2%), болезни сердечно-сосудистой системы (6,54–28,6%) [44].

Анемия – снижение содержания гемоглобина в крови. Это состояние считается наиболее распространенным среди беременных в мире [45]. К факторам риска развития железодефицитной анемии при беременности относят обильные и/или длительные менструации, низкое потребление продуктов, содержащих железо, питание матери (его качество, режим питания, доступность микроэлементов), возраст матери (вероятность плохого исхода беременности повышена у беременных подросткового возраста и возрастных женщин), индекс массы тела (ИМТ) у матери до беременности (при ожирении повышается уровень гепсидина и снижается всасывание железа), короткий интервал между беременностями.

О гестационном сахарном диабете (ГСД) говорят при повышенном содержании глюкозы в крови на фоне беременности. ГСД регистрируется примерно у одной из шести беременных [46]. Избыточный вес (ИМТ – 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) или ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>) является наиболее важным изменяемым фактором риска ГСД. У женщин с ожирением такой риск в пять раз выше, чем у женщин с нормальным весом [47]. Распространенность ГСД значительно выше среди беременных в возрасте ≥ 30 лет по сравнению с женщинами 15–29 лет – 15,4 и 7,2% соответственно, у беременных с ожирением и избыточным весом



по сравнению с беременными с нормальным весом – 23,1, 7,8 и 3,4% соответственно. Кроме того, данный показатель в третьем триместре, выше, чем во втором, – 18,4 и 12,5% соответственно [48]. Нередко на фоне ГСД развивается крупный плод (масса более 4000 г), что осложняет нормальные роды.

Преэклампсия – осложнение беременности, возникающее во второй ее половине и сопровождающееся повышением артериального давления и протеинурией. Возраст менее 18 лет служит фактором риска развития преэклампсии [49]. По сравнению с женщинами, которые рожают в возрасте 20–24 лет, матери-подростки характеризуются более высоким риском развития преэклампсии и ее осложнения – эклампсии [50–52].

Под акушерским травматизмом понимают повреждение тканей родового канала во время беременности и в родах. Причинами разрыва являются ограниченные возможности растяжения тканей, роды крупным, гигантским и/или переносным плодом, быстрые и стремительные роды, а также их затяжное течение, неправильное вставление головки, узкий таз, тазовое предлежание плода, ригидность, дисплазия соединительной ткани, рубцовые или воспалительные изменения тканей, применение акушерских операций (наложение акушерских щипцов, вакуум-экстрактора) или неправильно проведенная защита промежности [39].

Показано, что эпизиотомия (хирургическое рассечение промежности и задней стенки влагалища во избежание разрывов во время родов) применяется в родах более чем у 25% подростков и 12% взрослых [49]. Чаще тяжелые травмы возникают, когда промежность разрывается спонтанно, а не при умеренной эпизиотомии [53].

Операция кесарева сечения (КС) – способ родоразрешения, при котором рождение ребенка происходит посредством хирургического вмешательства с рассечением стенки беременной матки, извлечением плода, последа и дальнейшим восстановлением целостности матки.

Согласно результатам исследований, частота операций КС у взрослых выше, чем у подростков [49, 54, 55]. У подростков операция КС проводится в связи с тазовым предлежанием плода, фетоплацентарной недостаточностью и синдромом задержки роста плода [56–58]. Операция КС ассоциируется с рисками для матери, такими как инфекционные осложнения, послеродовые кровотечения, осложнения после анестезии, более высокая смертность. Для ребенка основной риск сопряжен с неонатальной респираторной заболеваемостью [58]. Нередко родоразрешение в подростковом возрасте приводит к возникновению различных аномалий, поскольку юная мать еще не достигла физической зрелости. Не случайно у ювенильных беременных показатели послеродовых кровотечений выше, чем у взрослых [52].

### Заключение

Вынашивание беременности в юном возрасте – серьезное испытание. Беременность и роды протекают в условиях функциональной незрелости организма, неадекватности адаптационных механизмов, что создает высокий риск осложнений как для матери, так и для плода.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

### Литература

1. Poudel S., Razee H., Dobbins T., et al. Adolescent pregnancy in south Asia: a systematic review of observational studies. *Int. J. Environmental Res. Public Health*. 2022; 19 (22): 15004.
2. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. Акушерство. Национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
3. Ецко К., Чебан О., Зарбаилова Н. Взаимодействие здравоохранения и просвещения по охране репродуктивного здоровья молодежи в процессе подготовки специалистов. *Buletin de perinatologie*. 2014; 64 (4): 31–34.
4. Жолондзиовская О.Э., Путилова Н.В., Шакиров Р.Т., Кинжалова С.В. Беременность и роды у юных женщин: факторы риска и особенности течения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021; 21 (5): 84–89.
5. Diabelková J., Rimárová K., Dorko E., et al. Adolescent pregnancy outcomes and risk factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023; 20 (5): 4113.
6. Туманова В.А. Беременность у несовершеннолетних. Материалы IX Российского форума «Мать и дитя». М., 2007.
7. Трубин В.Б. Девушки-подростки, прервавшие первую беременность медицинским абортom, – группа риска по нарушению репродуктивного здоровья. Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России. М., 2008; 501–502.
8. 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).
9. Адамян Л.В., Сибирская Е.В. Беременность и роды у юных первородящих, опасности и как их преодолеть. *Московская медицина*. 2016; S1: 67–68.
10. Chakole S., Akre S., Sharma K., et al. Unwanted teenage pregnancy and its complications: a narrative review. *Cureus*. 2022; 14 (12): e32662.



11. Елгина С.И., Кондратова Л.А. Течение беременности и исходы родов у молодых женщин. *Фундаментальная клиническая медицина*. 2020; 5 (2): 72–78.
12. Lambonmung A. Effects of pregnancy: a systematic review of the health impacts of adolescent pregnancy in West Africa. Thammasat University, 2021.
13. Darroch J.E. Adding it up: costs and benefits of meeting the contraceptive needs of adolescents. 2016.
14. Franklin C., Corcoran J. Preventing adolescent pregnancy: a review of programs and practices. *Soc. Work*. 2000; 45 (1): 40–52.
15. Баринов С.В., Пискалов 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.
16. Петрова Е.В. Внематочная беременность в современных условиях. *Акушерство и гинекология*. 2008; 1: 31–33.
17. Ануфриенко Э.Г., Кохреидзе Н.А. Клинические особенности эктопической беременности у подростков. *Педиатр*. 2015; 6 (1): 29–32.
18. Mukhopadhyay P., Chaudhuri R.N., Paul B. Hospital-based perinatal outcomes and complications in teenage pregnancy in India. *J. Health Popul. Nutr*. 2010; 28 (5): 494.
19. Serunjogi R., Barlow-Mosha L., Mumpe-Mwanja D., et al. Comparative analysis of perinatal outcomes and birth defects amongst adolescent and older Ugandan mothers: evidence from a hospital-based surveillance database. *Reprod Health*. 2021; 18 (1): 56.
20. Fouelifack F.Y., Tameh T.Y., Mbong E.N., et al. Outcome of deliveries among adolescent girls at the Yaoundé central hospital. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 102.
21. Salam R.A., Faqqah A., Sajjad N., et al. Improving adolescent sexual and reproductive health: a systematic review of potential interventions *J. Adolesc. Health*. 2016; 59 (4S): S11–S28.
22. Tripathi M., Sherchand A. Outcome of teenage pregnancy. *J. Univers. Coll. Med. Sci*. 2014; 2 (2): 11–14.
23. Шаклычева-Компанец Е.О. Ювенильная беременность как один из факторов риска перинатальной смертности и заболеваемости. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2011; 5: 313–321.
24. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014; 345 (6198): 760–765.
25. Savitz D.A. Terry J.W.Jr., Dole N., et al. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2002; 187 (6): 1660–1666.
26. Ye C.X., Chen S.B., Wang T.T., et al. Risk factors for preterm birth: a prospective cohort study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021; 23 (12): 1242–1249.
27. Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.B., et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob. Health*. 2019; 7 (1): e37–e46.
28. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371 (9606): 75–84.
29. Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов. *Проблемы репродукции*. 2014; 20 (4): 11–14.
30. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В. и др. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27 (4): 27–37.
31. Кулавский В.А., Зиганшин А.М., Кулавский Е.В., Зиганшина Э.А. Медико-социальные проблемы преждевременных родов у девочек подростков. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014; 3: 47–50.
32. Шарапова О.В. Государственная политика в области охраны здоровья детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2003; 6: 6–8.
33. Patra S. Motherhood in childhood: addressing reproductive health hazards among adolescent married women in India. *Reprod. Health*. 2016; 13 (1): 52.
34. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Давыдов А.И. *Акушерство. Учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
35. Huang C.C., Lin Y.C., Huang Y.T., Huang K.H. Comparison of medical issues in antenatal and perinatal periods in early youth, adolescent, and young adult mothers in Taiwan: a 10-year nationwide study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 260.
36. Клинические рекомендации. Привычный выкидыш – 2022-2023-2024 (16.01.2023). Утверждены Минздравом России.
37. Fuchs F., Monet B., Ducruet T., et al. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: a large cohort study. *PloS One*. 2018; 13 (1): e0191002.
38. Sharma R., Agarwal A., Rohra V.K., et al. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2015; 13: 35.
39. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. *Акушерство. Национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
40. Andersen A.M.N., Wohlfahrt J., Christens P., et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000; 320 (7251): 1708–1712.
41. Ugwumadu A., Manyonda I., Reid F., Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9362): 983–988.

42. Клинические рекомендации. Медицинская помощь матери при установленном или предполагаемом несоответствии размеров таза и плода. Лицевое, лобное или подбородочное предлежание плода, требующее предоставления медицинской помощи матери – 2023-2024-2025 (22.05.2023). Утверждены Минздравом России.
43. Крамарский В.А., Дудакова В.Н., Бреус Н.П. Клинически узкий таз у юных рожениц. Мать и дитя в Кузбассе. 2001; 4 (5): 42–43.
44. Ларюшева Т.М., Лебедева Т.Б., Баранов А.Н. Особенности течения беременности и родов у юных женщин. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61 (1): 106–112.
45. Balarajan Y., Ramakrishnan U., Ozaltin E., et al. Anaemia in low-income and middle-income countries. Lancet. 2011; 378 (9809): 2123–2135.
46. IDF diabetes atlas. 2019.
47. Lutsiv O., Mah J., Beyene J., McDonald S.D. The effects of morbid obesity on maternal and neonatal health outcomes: a systematic review and meta-analyses. Obes. Rev. 2015; 16 (7): 531–546.
48. Paulo M.S., Abdo N.M., Bettencourt-Silva R., Al-Rifai R.H. Gestational diabetes mellitus in Europe: a systematic review and meta-analysis of prevalence studies. Front. Endocrinol. 2021; 12: 691033.
49. Abebe A.M., Fitie G.W., Jember D.A., et al. Teenage pregnancy and its adverse obstetric and perinatal outcomes at Lemlem Karl Hospital, Tigray, Ethiopia, 2018. BioMed Res. Int. 2020; 2020: 3124847.
50. Leftwich H.K., Alves M.V.O. Adolescent pregnancy. Ped. Clin. 2017; 64 (2): 381–388.
51. Grønvik T., Fossgard Sandøy I. Complications associated with adolescent childbearing in Sub-Saharan Africa: a systematic literature review and meta-analysis. PloS One. 2018; 13 (9): e0204327.
52. Mezmur H., Assefa N., Alemayehu T. An increased adverse fetal outcome has been observed among teen pregnant women in rural Eastern Ethiopia: a comparative cross-sectional study. Glob. Ped. Health. 2021; 8: 2333794X21999154.
53. Sulaiman S., Othman S., Razali N., Hassan J. Obstetric and perinatal outcome in teenage pregnancies. South African J. Obstet. Gynaecol. 2013; 19 (3): 77–80.
54. Abdelsattar M. Teenage pregnancy in upper Egypt. Int. J. Adv. Res. Biol. Sci. 2016; 3 (4): 35–41.
55. Zeck W., Wilkinson J., Obure J., et al. Comparison of obstetrical risk in adolescent primiparas at tertiary referral centres in Tanzania and Austria. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2010; 23 (12): 1470–1474.
56. Сибирская Е.В., Богданова Е.А. Течение беременности и родов у юных первородящих. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012; 2: 52–52.
57. Mascarello K.C., Horta B.L., Silveira M.F. Complicações maternas e cesárea sem indicação: revisão sistemática e meta-análise. Revista de Saúde Pública. 2017; 51: 105.
58. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Талибова К.Д. Диагностика и ведение беременности у юных. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (6): 56–59.

## Juvenile Pregnancy

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, P.O. Nikiforova<sup>2,3</sup>, K.I. Alyamkina<sup>4</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Polina O. Nikiforova, pol\_nikiforova@mail.ru

**Purpose of the review is to consider juvenile pregnancy and its potential complications.**

**Material and methods.** A literature search was conducted in the databases: PubMed, Cochrane Library, Embase and Google Scholar. This literature review includes systematic reviews, randomized controlled trials, retro- and prospective studies, descriptions of which were published from 2000 to 2024.

**Results.** Juvenile pregnancy is pregnancy in girls under the age of 18. This pregnancy is often undesirable, which causes a huge number of abortions, including criminal ones. Pregnancy is not always uterine. Pregnancy and childbirth in young girls are accompanied by a large number of complications: spontaneous miscarriage, premature birth, obstetric injuries, clinically narrow pelvis. The most common method of delivery in adolescents is caesarean section. Children born to young mothers have frequent perinatal complications, mental and mental retardation.

**Conclusions.** Carrying a pregnancy at a young age is a serious test, since pregnancy and childbirth take place in conditions of functional immaturity of the body, inadequate adaptation mechanisms, which creates a high risk of complications for both the mother and the fetus.

**Keywords:** juvenile pregnancy, teenage pregnancy, young primiparous

<sup>1</sup> Российский университет медицины

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

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

# Заболевания кишечника у детей: альянс детского гинеколога и педиатра

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>, П.О. Никифорова<sup>2, 3</sup>, А.В. Манцева<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Полина Олеговна Никифорова, pol\_nikiforova@mail.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Манцева А.В. Заболевания кишечника у детей: альянс детского гинеколога и педиатра. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 74–79.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-74-79

**Цель** – проанализировать особенности дифференциальной диагностики гастроэнтерологической и гинекологической патологии в детском возрасте.

**Материал и методы.** Проведен поиск соответствующей литературы (систематические обзоры, когортные исследования, серии случаев и рандомизированные контролируемые исследования) за период 2011–2024 гг. в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Google Академия.

**Результаты.** Между состоянием репродуктивной системы и заболеваниями желудочно-кишечного тракта существует взаимосвязь, что нередко затрудняет диагностику и назначение адекватной терапии. Кроме того, диагностический поиск осложнено появление в последнее время атипичных, скрытых и латентных форм гинекологических заболеваний. Грамотный сбор анамнеза, использование лабораторных и инструментальных методов исследования помогают педиатру правильно установить диагноз и своевременно направить юных пациенток на прием к акушеру-гинекологу.

**Выводы.** Заболевания кишечника у детей требуют слаженной работы акушера-гинеколога и педиатра. Заблаговременное обращение девочек за медицинской помощью позволяет своевременно выявить заболевания, включая острые состояния, при необходимости срочно госпитализировать пациенток, выбрать адекватную тактику лечения и провести органосохраняющую операцию в целях поддержания репродуктивного здоровья.

**Ключевые слова:** абдоминальный болевой синдром, диспепсический синдром, острый живот, гинекология, гастроэнтерология, педиатрия

## Введение

Согласно данным литературы, распространенность гинекологических заболеваний среди детей и подростков в Российской Федерации составляет 10–35% [1]. Примерно 10% детей в возрасте 4–18 лет хотя бы раз в жизни испытывают острую боль в животе, которая становится причиной обращения за медицинской помощью [2].

Абдоминальный болевой синдром (АБС) у детей – совокупность симптомов, сопровождающих ряд патологий хирургического и терапевтического профиля, проявляющихся, в частности, болью в животе [3]. АБС часто носит мультидисциплинарный характер. Из этого можно сделать вывод, что данный синдром встречается в практике как врача-педиатра, так и детского гинеколога. Следует отметить, что АБС у девочек органической природы в 70–80% случаев обусловлен

хирургической патологией и лишь в 10–15% – патологией репродуктивной системы [1, 4, 5].

Появление в последнее время латентных, стертых и атипичных форм болезней, частота которых достигает 26% общего числа пациенток, затрудняет своевременную диагностику гинекологических заболеваний [6].

**Цель** – проанализировать особенности дифференциальной диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гинекологической патологии у девочек-подростков.

## Дисбиоз кишечника

Между состоянием репродуктивной системы и заболеваниями ЖКТ существует тесная взаимосвязь, что нередко затрудняет диагностику и назначение терапии. Состояние микробиоценоза кишечника напрямую связано с дисбиозом влагалища, а также нарушением

становления менструального цикла. В период полового созревания у девушек часто отмечаются олигоменорея и гастродуоденит на фоне микроэлемента [7].

У подростков с эрозивным гастродуоденитом возможно раннее формирование поликистозных яичников [7].

Клиническими характеристиками синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) являются гиперандрогемия и инсулинорезистентность. Патогенез СПКЯ до сих пор неясен [8].

Кишечная микрофлора, известная как «второй геном» человека, тесно связана с метаболическими, иммунными и инфекционными заболеваниями. В то же время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что кишечная микрофлора регулирует синтез и секрецию инсулина, влияя на метаболизм андрогенов и формирование фолликулов, а также играет определенную роль в развитии хронических воспалений и ожирения. Дисбаланс кишечной флоры обусловлен аномальным взаимодействием между кишечной флорой и клетками-хозяевами, вызванным изменением микробного разнообразия кишечника, что связано с возникновением и развитием СПКЯ. Коррекция кишечной флоры может быть потенциальным направлением лечения СПКЯ [8].

Как показывают результаты клинических исследований, нарушения кишечной микрофлоры приводят к различным гинекологическим заболеваниям воспалительного генеза [9]. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между составами микробиоты кишечника и влагалища ввиду их близкого расположения [10, 11]. В силу такой анатомической особенности обеспечивается высокая частота обмена микроорганизмами между кишечником и влагалищем, особенно у детей, из-за короткой промежности. Нередко изменения соотношения условно-патогенных микроорганизмов во влагалище протекают на фоне имеющейся патологии кишечника [7].

### Абдоминальный болевой синдром

Абдоминальная боль считается наиболее частым проявлением функциональной или органической патологии ЖКТ. Однако у девочек она нередко обусловлена заболеваниями органов малого таза [12]. На боль в животе дети жалуются значительно чаще, чем взрослые [5, 12, 13].

Согласно данным лечебно-диагностической лапароскопии, АБС у девочек может быть обусловлен:

- хирургической патологией – 91,21% (острый аппендицит – 95,78% и перитонит – 4,22%);
  - гинекологическими заболеваниями – 7,14% (острый сальпингоофорит – 31,25%, апоплексия яичника – 12,5%, перекуты ножки опухоли яичников – 25% и придатков матки – 31,25%);
  - аппендикулярно-генитальным синдромом – 1,66% [14].
- Остро возникающий клинический симптомокомплекс заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства обозначают термином «острый живот» [1, 4]. Условно выделяют три группы гинекологических заболеваний, протекающих с симптомокомплексом «острого живота»:

- 1) внутрибрюшное кровотечение (разрыв кисты яичника, апоплексия яичника);
- 2) процессы, обусловленные нарушением кровоснабжения в органе и его некрозом (перекут придатков матки);
- 3) воспалительные процессы внутренних половых органов (пиосальпинкс, пиовар, тубоовариальное воспалительное образование) [6].

При АБС в гинекологии дифференциальная диагностика проводится прежде всего с патологией хирургического профиля. Необходимо исключить воспаление червеобразного отростка слепой кишки. Кроме того, боль часто возникает при других заболеваниях ЖКТ (дивертикулит, колит, синдром раздраженного кишечника), патологии мочевыделительной и кроветворной систем.

### Перекут придатков матки

Перекут придатков матки – неотложное гинекологическое состояние, вызванное частичным или полным перекутом яичника и/или фаллопиевой трубы [15]. Перекут может возникать внутриутробно, а также во втором триместре беременности. Кроме того, перекут нередко наблюдается у девочек с неизменными яичниками, преимущественно перед менархе [16, 17]. Показано, что частота перекута яичника после менархе уменьшается более чем в два раза [18]. Перекут неизменных придатков матки у детей и подростков встречается чаще (15–20%), чем у взрослых (8–15%) [19, 20]. Вероятно, это обусловлено более длинным связочным аппаратом, а также особенностью расположения яичников у детей: чем меньше ребенок, тем выше в брюшной полости расположены яичники. Имеет значение и повышенная физическая активность детей [20].

Диагностика перекута придатков матки затруднена из-за отсутствия патогномичных симптомов или биомаркеров [6]. Клинически патология проявляется острой болью внизу живота, более выраженной на стороне перекута, усиливающейся при изменении положения тела, движении. Боль носит нарастающий характер. Заболевание сопровождается тошнотой и рвотой, диареей и лихорадкой [16]. Объективно определяется болезненность в одной из подвздошных областей, нижних отделах живота, впоследствии присоединяются симптомы раздражения брюшины. Бимануально отмечается наличие образования в области придатков, при пальпации резко болезненного [21].

### Апоплексия яичника

Апоплексия яичника – внезапно возникающее кровоизлияние в яичник, сопровождающееся нарушением целостности его ткани и кровотечением в брюшную полость. Выделяют анемическую и болевую формы. Первая в отличие от второй сопровождается внутрибрюшным кровотечением. Средний возраст детей – 14 ± 6 лет [3]. Жалобы при апоплексии яичника непатогномичны. Клиническая картина у детей характеризуется возникновением острой боли внизу живота, тошнотой, рвотой, слабостью, головокружением, холодным потом на лице и теле [22]. Дифференциальный диагноз проводят с внематочной беременностью и острой странгуляционной кишечной непроходимостью.



### Внематочная беременность

Внематочная (эктопическая) беременность – беременность, при которой имплантация плодного яйца произошла вне полости матки [23]. АБС считается частой причиной экстренной консультации у беременных девочек-подростков [24].

В настоящее время золотым стандартом диагностики внематочной беременности считаются трансвагинальное ультразвуковое исследование и определение содержания бета-субъединицы хорионического гонадотропина [6].

К симптомам внематочной беременности относят боль внизу живота и пояснице, возможно с иррадиацией в прямую кишку, преимущественно на фоне нарушений менструального цикла (задержки менструации), скудных кровянистых выделений из половых путей в виде «мазни». Характер боли многообразен в отношении интенсивности и иррадиации. При нарушенной внематочной беременности боль может сопровождаться головокружением, обмороками, тошнотой, рвотой, симптомами раздражения брюшины [23].

Дифференциальная диагностика гинекологических заболеваний с клиникой «острого живота» и наиболее частого хирургического заболевания – острого аппендицита бывает затруднительной из-за схожести симптомов данных патологий в силу анатомической близости червеобразного отростка и органов малого таза [25].

Для гинекологических нозологий характерно резкое начало болевого синдрома, локализация которого не меняется со временем [1]. Между тем при остром аппендиците локализация боли нечеткая, коликообразная, постепенно нарастающая. При вовлечении в воспалительный процесс париетальной брюшины возникают симптомы раздражения брюшины; боль локализуется в правой подвздошной области [7].

Схожесть клинической картины аппендицита и острого воспаления придатков матки создает определенные сложности в идентификации первичного очага воспаления. Именно поэтому уровень диагностических ошибок остается достаточно высоким и не имеет тенденции к уменьшению [26].

### Аппендикулярно-генитальный синдром

Особого внимания заслуживает сочетание острого аппендицита с воспалительными заболеваниями внутренних репродуктивных органов – аппендикулярно-генитальный синдром (АГС) [26]. Частой причиной АГС являются деструктивные формы острого аппендицита, особенно осложненные развитием перитонита, когда воспаление с червеобразного отростка переходит на придатки матки в связи с анатомо-топографическими особенностями организма девочки, а также общими морфофункциональными свойствами детского организма. Диагностика АГС включает ультразвуковое и влагалищное исследование (у девочек-подростков, вступивших в половую связь, с жалобами на боль в нижних отделах живота) [26] и диагностическую лапароскопию. Применение последней в сомнительных случаях позволяет не только установить наличие или отсутствие воспаления в червеобразном отростке, но и при исключении диагноза острого аппендицита провести ревизию органов брюшной полости [27].

### Кишечная непроходимость

Выделяют несколько основных признаков кишечной непроходимости:

- АБС. Коликообразная боль обычно становится первым признаком кишечной непроходимости. При тонкокишечной непроходимости она часто сильная и возникает внезапно. Постоянная или четко локализованная боль свидетельствует о надвигающемся нарушении работы кишечника в результате ишемии и/или перфорации;
- рвоту. При проксимальной непроходимости существует короткий интервал между появлением боли и рвотой. При непроходимости толстой кишки рвота может быть запоздалой или даже отсутствовать. Часто приступу рвоты предшествует тошнота или икота;
- запор [28].

Порядок и степень, в которой они проявляются, зависят от уровня непроходимости [28].

Механизм острой странгуляционной кишечной непроходимости связан с тем, что спайки (тяжи) пережимают петлю кишки вместе с брыжейкой. Это вызывает резкую боль у ребенка, вплоть до коллаптоидного состояния [29].

### Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Дифференциальный диагноз перекрута придатков матки у детей следует проводить с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). При ЯБДПК необходимо уточнить характер болевого синдрома с четким описанием локализации, иррадиации и времени возникновения. Это, к сожалению, можно выявить лишь у пациентов старшей возрастной группы [30].

При ЯБДПК классический болевой синдром в виде поздних, ночных, интенсивных, колющих, режущих болей определяется крайне редко [11]. Характер боли дети описывают как преимущественно давящий или ноющий. В единичных случаях имеет место колющий и приступообразный характер. Боль, не ассоциированная с приемом пищи, встречается чаще, ранний характер болевого синдрома превалирует над поздним. Показано, что у 22% детей сохраняется периодичность боли в животе, ночная болезненность выявляется в единичных случаях [30].

### Воспалительные заболевания кишечника

Болезнь Крона и язвенный колит, или воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), относятся к хронической и неизлечимой патологии ЖКТ. У пациентов с ВЗК наблюдается высокий уровень гормонально обусловленных сексуальных, репродуктивных и психических расстройств. Например, задержка полового созревания наблюдается у 85% детей с ВЗК [31].

Острая форма болезни Крона начинается резко – с повышения температуры тела, выраженной боли в правой нижней части живота, диареи, что иногда приводит к постановке ошибочного диагноза, например острого аппендицита, апоплексии яичника [32].

### Синдром раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – наиболее частое функциональное заболевание, которое приходится дифференцировать с гинекологической патологией [7, 33].

Римские критерии – IV определяют СРК как функциональное расстройство кишечника, при котором повторяющиеся боли в животе связаны с дефекацией или изменением привычек кишечника [34]. Распространенность СРК достигает 14% у детей младшего школьного возраста и 35% – у подростков [35, 36]. По гендерному признаку СРК в детском возрасте чаще отмечается у девочек, поэтому акушеру-гинекологу при обследовании пациенток следует помнить об этом заболевании [37].

В патогенезе СРК главная роль отводится активации тучных клеток в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки. Данные эффекторных клеток иммунного ответа, вырабатывающая ряд цитокинов, влияют на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ) – важного субстрата СРК [33, 38]. Под ВГЧ понимают усиление чувствительности в ответ на растяжение кишечника, которое пациентом ощущается как боль в животе [39]. СРК – диагноз исключения, поэтому важно исключить воспалительные и онкологические заболевания толстого кишечника, провести его эндоскопическое или ультразвуковое исследование, анализ кала на кальпротектин, учесть симптомы исключения СРК (наличие ночных симптомов (боль, диарея), потерю веса, примесь крови в кале, анорексию). При СРК присутствуют преимущественно утренняя симптоматика, нарушения стула с преобладанием как запора, так и диареи [7, 33]. Дифференциальная диагностика СРК проводится:

- ✓ с эндометриозом, который сопровождается болью в нижних отделах живота, связанной с менструальным циклом;
- ✓ воспалительными заболеваниями органов малого таза, для которых характерны неострая боль в нижних отделах живота, необъяснимая лихорадка, давящая боль с иррадиацией вверх при бимануальном исследовании [37].

Болевой синдром является патогномоничным для диагностики СРК; отсутствие боли в животе исключает диагноз СРК.

При СРК боль, локализованная в нижних отделах живота, часто рассматривается как проявление какого-либо гинекологического заболевания [40].

### Эндометриоз

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, эндометриоз – заболевание, характеризующееся распространением ткани, аналогичной эндометрию, вне полости матки. Данная патология является лидирующей причиной вторичной дисменореи у девочек-подростков. Этиология и патогенез до конца не изучены. Задержка с диагностированием и лечением эндометриоза нередко обусловлена снижением интенсивности симптомов дисменореи у девочек-подростков на фоне медикаментозной терапии [41].

Существует теория, согласно которой нарушение функции кишечника при эндометриозе связано с изменениями вегетативной нервной системы (ВНС). Помимо прочего ВНС управляет кишечником и получает сенсорные импульсы от эндометриальной ткани.

Это может вызывать диффузные нервные сигналы, которые нарушают работу кишечника, и изменение болевого порога в кишечнике – явление, называемое межорганным эффектом [42].

Эндометриоз следует заподозрить при наличии:

- ✓ гастроинтестинальных симптомов, связанных с менструацией (боль в кишечнике, запор или диарея, тенезмы, тошнота, спазмы в кишечнике, вздутие живота);
- ✓ хронической тазовой боли;
- ✓ дисменореи, негативно влияющей на качество жизни и повседневную активность;
- ✓ боли во время и/или после полового акта – диспареунии;
- ✓ симптомов со стороны мочевыделительной системы, связанных с менструацией, например боли при мочеиспускании, гематурии [43].

В итальянском исследовании F. Chiaffarino и соавт. у 87,5% пациенток с эндометриозом симптомы СРК полностью купировались или значительно уменьшились через год после оперативного удаления очагов эндометриоза [34]. Однако данные исследований весьма противоречивы. Голландские авторы получили обратный результат: после ректосигмоидальной резекции по поводу эндометриоза женщины по-прежнему страдали СРК чаще, чем здоровые девушки [44].

### Воспалительные заболевания органов малого таза

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) характеризуются гнойными выделениями из влагалища, ациклическими кровянистыми выделениями из половых путей, болью в нижней части живота разной степени интенсивности, лихорадкой и ознобом, болезненным мочеиспусканием, тошнотой и рвотой, болью при половом контакте. Наличие одного из этих симптомов не означает, что у девочки ВЗОМТ. Это может быть признаком и других серьезных патологических состояний, таких как аппендицит или внематочная беременность [45].

### Обсуждение и заключение

Своевременное выявление острой гинекологической патологии у детей – одна из важнейших составляющих совместной работы педиатров, гинекологов и детских хирургов. Гастроэнтерологические заболевания могут протекать на фоне гинекологической патологии, а также потенцировать развитие осложнений со стороны репродуктивной системы.

При АБС необходимо тщательно собирать анамнез, уточняя характер, продолжительность и время возникновения боли, связь с менструальным циклом и другие симптомы. Для точной диагностики и разграничения между различными патологиями, вызывающими АБС, следует использовать современные лабораторные и инструментальные методы.

Альянс педиатра и детского гинеколога обеспечивает раннюю верификацию гастроэнтерологической и гинекологической патологии, в том числе ургентных состояний, предполагающих своевременную госпитализацию больных, выбор оптимальной тактики лечения, а также органосохраняющий подход. 📍

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М., Медведева О.А. «Острый живот» у девочек-подростков. Особенности дифференциальной диагностики. *Детская хирургия*. 2019; 23 (2): 86–90.
2. Лукас Е.Р., Шнайдер И.С. Синдром «острого живота» у девочек в практике детского хирурга. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет, 2022.
3. Павленко Н.И., Писклаков А.В. Гинекологические причины острой абдоминальной боли у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 11: 102.
4. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Богданова Е.А. и др. Острый живот в практике детского гинеколога. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2013; 4: 75–76.
5. Богданова Е.А., Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Глыбина Т.М. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина абдоминального синдрома. *Проблемы репродукции*. 2011; 17 (1): 28–34.
6. Тониян К.А., Арютин Д.Г., Семятов С.М. и др. Острые заболевания придатков матки: проблемы и перспективы. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение*. 2018; 3 (21): 37–45.
7. Веселова Е.Н., Асланов А.М., Чеботарева Ю.Ю. и др. Проблема коморбидности при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у женщин: пути решения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023; 4 (1): 40–45.
8. Liu J., Liu Y., Li X. Effects of intestinal flora on polycystic ovary syndrome. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1151723.
9. Веселова Е.Н., Евдокимова Е.П., Чеботарева Ю.Ю. и др. Проблемы диагностики и лечения гастроэнтерологической симптоматики при гинекологических заболеваниях и беременности. Материалы IV Межрегиональной научно-практической конференции «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения». Ростов-на-Дону, 2019.
10. Костоева З.А. Дисбиозы влагалища в детском возрасте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2021.
11. Ахметова М.Ю., Флоренсов В.В., Баряева О.Е. Сравнительный анализ состава микрофлоры влагалища при наличии и отсутствии воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта у девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2022; 4 (97): 22–30.
12. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Яцьк С.П., Гераськина С.Г. Боли в животе у девочек, связанные с гинекологической патологией: ошибки диагностики и лечения. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (4): 23–28.
13. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В. Абдоминальный синдром у детей и подростков вследствие гинекологической патологии. Ошибки диагностики и лечения. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 96–101.
14. Богданов К.Д., Зиганшина Г.Р., Жуковская И.Г. Некоторые аспекты абдоминального болевого синдрома у девочек. *FORCIPE*. 2022; 5 (Suppl 3).
15. Van Heerden J., Tjalma W.A. The multidisciplinary approach to ovarian tumours in children and adolescents. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 243: 103–110.
16. Баряева О.Е., Флоренсов В.В., Ахметова М.Ю. Особенности диагностики и хирургического лечения при перекруте придатков матки у девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2019; 15 (3): 33–43.
17. Елгина С.И., Беглов Д.Е. Перекрут яичника у девочки 4 лет: сложности диагностики. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2020; 16 (3): 73–78.
18. Артымук Н.В., Ламонова С.С., Чернова О.О. Доброкачественные новообразования яичников у девочек-подростков: классификация, особенности клинической картины, тактика. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2021; 17 (4): 28–38.
19. Stroiescu A., Byrne C., Hennebry J., et al. P115 Ovarian torsion in children: case report and discussion. 2019.
20. Богдан З.В., Завьялкин В.А., Варламов А.В. Перекрут придатков матки у детей. Диагностика. Хирургическая тактика. Актуальные вопросы детской хирургии. Сборник научных работ / под ред. проф. М.А. Барской. Самара, 2019; 9–16.
21. Елгина С.И., Беглов Д.Е., Мозес В.Г., Рудаева В.Е. Перекрут яичника у девочки (клинический случай). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2020; 4 (83): 84–87.
22. Султонов Ш.Р., Абдуллоев М.Ф., Расулов С.С. и др. Совершенствование методов диагностики и лечения острых заболеваний органов брюшной полости у детей. *Детская хирургия*. 2019; 23 (1): 40–43.
23. Федеральные клинические рекомендации по внематочной (эктопической) беременности. 2021.
24. Grenn E. E., Shenoy V., Ridgway M., et al. Abdominal pregnancy, an unusual cause of ischemic small bowel obstruction. *Am. Surg.* 2020; 86 (5): 511–512.
25. Шнайдер И.С., Цап Н.А. Гинекологические заболевания у детей и подростков при синдроме «острого живота». *Детская хирургия*. 2020; 24 (6): 377–382.
26. Симрок В.В., Попова И.А., Симрок Н.И. и др. Дифференциально-диагностические ультразвуковые критерии при аппендикулярно-генитальном синдроме у женщин репродуктивного возраста. *Здоровье матери и ребенка – приоритетная задача системы здравоохранения, Луганск*, 2018; 110–115.

27. Свирский А.А., Аверин В.И., Ключева О.В. и др. Сравнительный анализ тактики оказания экстренной медицинской помощи детям с абдоминальным синдромом с подозрением на острый аппендицит. Медицинская наука и образование Урала. 2019; 20 (1): 169–174.
28. Griffiths S., Glancy D.G. Intestinal obstruction. Surg. (Oxford). 2023; 41 (1): 47–54.
29. Кульчицкий О.А., Соловьев А.Е. Диагностика острой странгуляционной кишечной непроходимости у детей. Медицинский альманах. 2021; 4 (69): 76–81.
30. Ихсанов С.Д., Сергиенко Д.Ф., Деточкин А.Н. Особенности клинического течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивных гастродуоденитов у детей. Астраханский медицинский журнал. 2019; 14 (2): 75–81.
31. Cotton S.A. Microbial manipulation of the brain and reproductive system in inflammatory bowel disease. University of British Columbia, 2024.
32. Скибицкий В.В., Пороженко Н.В., Звягинцева Ю.Г. и др. Атипичное течение болезни Крона. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021; 2 (4): 85–90.
33. Веселова Е.Н. Гастроэнтерологическая симптоматика при гинекологических заболеваниях: возможности медикаментозной коррекции. 2019.
34. Chiaffarino F., Cipriani S., Ricci E., et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch. Gynecol. Obstet. 2021; 303 (1): 17–25.
35. Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Постинфекционный вариант синдрома раздраженного кишечника у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2021; 4 (3): 292–297.
36. Бельмер С.В., Гурова М.М., Звягин А.А. и др. Синдром раздраженного кишечника у детей: эволюция клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 1 (209): 98–107.
37. Подымова С.Д. Синдром раздраженного кишечника. Терапия. 2018; 2: 70–77.
38. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 29–34.
39. Макарова А.А., Ручкина И.Н., Парфенов А.И. и др. Роль висцеральной гиперчувствительности в патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 969–974.
40. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Гаус О.В. и др. Пациентоориентированный подход к диагностике и лечению коморбидных больных с заболеваниями органов пищеварительной системы. 2020.
41. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Курбанова П.Ф. Эндометриоз у девочек-подростков (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2022; 28 (3).
42. Schomacker M.L., Hansen K.E., Ramlau-Hansen C.H., Forman A. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018; 231: 65–69.
43. Клинические рекомендации. Эндометриоз. Минздрав России, 2020.
44. Al-Saidi A. Defecation-associated disorders following resection surgery for (recto) sigmoid infiltration by endometriosis: towards better long-term outcomes. 2020.
45. Клинические рекомендации. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Минздрав России, 2021.

## Intestinal Diseases in Children: Alliance of Obstetrician-Gynecologist and Pediatrician

Ye.V. Sibirskaia, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, P.O. Nikiforova<sup>4</sup>, A.V. Mantseva<sup>3</sup>

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

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

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

Contact person: Polina O. Nikiforova, pol\_nikiforova@mail.ru

**Purpose** is to analyze the features of differential diagnosis of gastroenterological and gynecological pathology in childhood.

**Material and methods.** We conducted a literature search in the following databases: PubMed, Embase, Cochrane Library and Google Scholar. This literature review included systematic reviews, cohort studies, case series, and randomized controlled trials from 2011 to 2024.

**Results.** There is a close relationship between the state of the reproductive system and diseases of the gastrointestinal tract, which often complicates both diagnosis and the prescription of adequate therapy. In addition, the difficult diagnostic search is due to the recent emergence of atypical, hidden and latent forms of gynecological diseases. Competent collection of anamnesis, prescription of laboratory and instrumental research methods help the pediatrician not to make a mistake in making a diagnosis and timely referral to an obstetrician-gynecologist.

**Conclusions.** Intestinal diseases require an interdisciplinary approach. Early referral of girls to an obstetrician-gynecologist allows for earlier detection of the disease, including urgent conditions, timely hospitalization of the patient, selection of the necessary treatment tactics and, if necessary, performing organ-preserving surgery, and most importantly, preserving the reproductive health of girls.

**Keywords:** abdominal pain syndrome, dyspeptic syndrome, acute abdomen, gynecology, gastroenterology, pediatrics



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

<sup>2</sup> Долгопрудненская центральная городская больница

<sup>3</sup> Российский университет медицины

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

<sup>5</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы

# Роль комплексной диагностики в выявлении опухолей придатков матки у детей

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3, 4</sup>, С.Ф. Торубаров, д.м.н., проф.<sup>2, 3</sup>, Л.В. Захарова, д.м.н., проф.<sup>2, 5</sup>, Е.Д. Бурханская<sup>1, 2</sup>

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

Для цитирования: Сибирская Е.В., Торубаров С.Ф., Захарова Л.В., Бурханская Е.Д. Роль комплексной диагностики в выявлении опухолей придатков матки у детей. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 80–83.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-45-80-83

*Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников у девочек в связи с высоким риском озлокачествления, трудностями диагностики и нередко неудовлетворительными результатами лечения требуют пристального внимания со стороны врачей. Возникновение опухолей и опухолевидных образований в яичниках у девочек – серьезный повод для беспокойства и незамедлительного обращения к врачу.*

**Ключевые слова:** дети, девочки, девушки, опухоли, опухолевидные образования

## Статистические данные

Опухоли и опухолевидные образования придатков матки в детской гинекологической практике встречаются реже, чем во взрослой, – 1–4,6% [1]. По данным других авторов, частота данной патологии за последние десять лет увеличилась с 6–11% до 19–25% среди других опухолей женских половых органов [2]. Преобладают доброкачественные физиологические кисты яичников – от 45% общей патологии придатков до 75–87% всех истинных опухолей яичников [2, 3]. Истинные опухоли яичников – патология, редко встречающаяся в данной возрастной категории, – 2,6–3 случая на 100 тыс. девочек за год [4]. На долю злокачественных опухолей яичников, по разным данным, приходится от 0,2 до 3,3% [5].

## Специфика опухолей

Опухоли яичников в детском возрасте отличаются от опухолей у взрослых. В педиатрии обычно регистрируются герминогенные опухоли – зрелая и незрелая тератома и дисгерминома. Они возникают из-за нарушений развития половых клеток. Встречаются также эпителиальные опухоли, например серозные

и муцинозные цистаденомы. Реже наблюдаются опухоли стромы полового тяжа, такие как текома, фиброма и гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа [6].

Функциональные кисты яичников, не ассоциированные с осложнениями, как правило, рассасываются самостоятельно, не нуждаются в хирургическом лечении, но требуют динамического наблюдения.

Кисты, расположенные около яичников, называются параовариальными. Они возникают из остатков мезонефральных протоков и обычно не сопровождаются развитием симптомов. Однако для предотвращения возможных осложнений (перекрут, нарушение целостности и некроз) такие кисты рекомендуется удалять.

По мнению Е.В. Сибирской и соавт., среди злокачественных опухолей яичников у детей и подростков чаще встречаются неэпителиальные опухоли – до 80% случаев.

Среди неэпителиальных опухолей лидируют герминогенные опухоли – 91,6 %, далее следуют опухоли стромы полового канатика и обычные злокачественные опухоли, такие как аденокарцинома, саркома и мелкоклеточная карцинома [7].

Чтобы понять объем диагностических мероприятий, рассмотрим несколько случаев, описанных в медицинской литературе.

### Кейс 1: ретроспективный обзор медицинских карт девочек с образованиями яичников

Продолжительность наблюдения варьировалась от шести месяцев до 7,5 года и в среднем составила три года у девочек со злокачественными опухолями. Наиболее распространенными симптомами опухолей яичников у педиатрических пациенток были хроническая боль в животе, вздутие живота. У трех девочек наблюдалось преждевременное половое созревание, или гирсутизм. В 27 случаях опухоль была первичным поражением яичников. У двух пациенток новообразование яичника было характерным признаком неходжкинской лимфомы стадии IV. Семнадцать опухолей носили доброкачественный характер, 12 – злокачественный. Преобладали опухоли, происходящие из линии зародышевых клеток ( $n = 17$ ). Семь из десяти злокачественных новообразований яичников были в стадии I на момент постановки диагноза. Все девочки со злокачественными опухолями, кроме одной, получали либо дополнительную лучевую терапию, либо многоагентную химиотерапию. У двух девочек с опухолями полового канатика/стромальных клеток (стадия I) в конечном итоге развились обширные метастазы. Обе девочки с крупными эпителиальными опухолями выжили. Выжили также все девочки с доброкачественными опухолями и семь из десяти со злокачественными поражениями [8].

### Кейс 2: первый педиатрический случай муцинозной цистаденокарциномы яичников в практике китайских врачей

В отчете китайских исследователей описан случай 14-летней девочки с муцинозной цистаденокарциномой яичников. Она поступила в больницу по поводу кровянистых выделений из влагалища в небольшом количестве в течение последнего месяца. Магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и малого таза показала большое солидное кистозное образование в левом яичнике. Уровни онкомаркеров были в пределах нормы (CA125 – 22,3 Ед/мл, HE4 – 28,5 пмоль/л, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) < 1,20 мМЕ/мл, альфа-фетопротеин (АФП) – 3,3 нг/мл, СЕА – 2,2 нг/мл, СА19-9 < 2,0 Ед/мл). Лапароскопическое исследование выявило крупную опухоль левого яичника. Пациентке выполнили сальпингофорэктомию слева. В ходе наблюдения не выявлено существенных проблем, а также признаков рецидива или метастазирования.

С учетом скудости отчетов и данных о ведении пациенток с таким заболеванием настоящее исследование вносит существенный вклад в разработку будущих стратегий лечения [9].

Разнообразие опухолей объясняется тем, что они могут возникать в различных тканях яичников, включая недифференцированные эмбриональные

элементы. У 90% детей опухоли являются доброкачественными, что не исключает вероятность развития злокачественных новообразований. Именно поэтому необходимо проявлять онкологическую бдительность [10–16].

### Клиническая картина и диагностика

В процессе диагностики объемных образований в области малого таза у детей и подростков, помимо изучения анамнеза и анализа симптомов, проводятся влагалищное (при условии начала половой жизни девочки) и ректоабдоминальное исследования. Они помогают определить структуру, особенности поверхности, подвижность и чувствительность образования. Однако этот метод не позволяет обнаружить небольшие кисты яичников [17, 18].

Клиническая картина опухолевидных образований придатков матки неспецифична и в основном проявляется болью в животе, частота возникновения, продолжительность и интенсивность которой зависят от вида образования (от постоянной малоинтенсивной ноющей до периодической приступообразной и весьма интенсивной). Дискомфорт в основном ощущается в нижней части живота, в области лобка и паховой зоне (иногда в пояснице), может усиливаться при физической активности, например во время игры или занятий спортом. Если опухоль большая, возможны проблемы с мочеиспусканием и дефекацией [19]. Помимо стандартного клинико-лабораторного исследования необходимо обследование на уровень онкомаркеров. Определять указанные биохимические вещества можно как внутриклеточно, так и в сыворотке крови (концентрацию устанавливают неинвазивно с помощью иммуноферментного анализа).

Опухолевые маркеры классифицируют следующим образом:

- 1) онкофетальные антигены – антигены, которые экспрессируются исключительно во внутриутробном периоде, но при патологическом процессе могут определяться в неопластических клетках (раковый эмбриональный антиген, АФП);
- 2) опухоль-ассоциированные антигены (CA125, СА19-9, СА15-3 и др.);
- 3) гормоны (ХГЧ, плацентарный лактоген, кальцитонин и др.);
- 4) ферменты (лактатдегидрогеназа, простатическая специфическая кислая фосфатаза (простатспецифический антиген));
- 5) протеины (ферритин, бета-2-микроглобулин, иммуноглобулины);
- 6) рецепторы (прогестероновые, эстрогеновые) [6].

В современной медицине существует множество опухолевых маркеров. Однако до сих пор нет универсального онкомаркера, специфичного и идеально подходящего для диагностики злокачественных опухолей яичников [20–22]. Сказанное означает, что такой онкомаркер должен определяться только у лиц со злокачественными опухолями и не обнаруживаться у здоровых людей и пациентов с доброкачественными опухолями [20, 21].

Некоторые исследователи полагают, что применение опухолевых маркеров для дифференцирования и оценки вероятности злокачественного перерождения не всегда дает однозначные результаты. В 2019 г. А.Е. Lawrence и соавт. предложили использовать многофакторный подход к оценке клинической картины в целях диагностики злокачественных образований яичников у детей. Они рекомендовали учитывать такие симптомы, как увеличение объема живота, признаки раннего полового созревания или появление мужских черт, данные визуализации (размеры и форма образования, наличие твердых включений и папиллярных структур) и показатели онкомаркеров в крови [23].

Иногда отмечаются нарушения менструального цикла в виде аменореи. Сбои в цикле могут быть связаны с ретенционными кистами. При фолликулярных кистах наблюдаются обильные кровянистые выделения после задержки менструации на 2–4 месяца.

При наличии андробластомы у девочек имеют место признаки маскулинизации (грубый голос, гирсутизм, андронидный тип телосложения, уменьшение молочных желез и отсутствие менструаций).

Ранняя и точная диагностика кист яичников имеет большое практическое значение. В настоящее время эта задача решается с разной степенью эффективности благодаря комплексному ультразвуковому исследованию (УЗИ). Помимо УЗИ в диагностике используют МРТ, компьютерную томографию (КТ). Для точной диагностики ретенционных образований в яичниках разработаны определенные критерии: диаметр не более 5 см, уменьшение размеров при повторных исследованиях, полная анэхогенность (отсутствие отражения ультразвука) и повышенная звукопроводимость [24].

Использование КТ и МРТ в диагностике опухолей яичников позволяет получить более точное трехмерное изображение опухоли, определить ее размеры, форму, расположение и степень распространения, а также выявить опухоли яичников на ранних стадиях в отсутствие симптомов.

Эффективным методом диагностики опухоли и опухолевых образований считается цветовая доплерография, дающая представление о степени васкуляризации. При наличии образований в яичнике следует обращать внимание на их структуру, эхогенность, однородность, наличие кистозных

включений, толщину их стенки, наличие перегородок в кистозном образовании, пристеночного компонента, а также вовлечение в процесс других органов малого таза [24, 25]. Были разработаны критерии точной диагностики опухолевидных яичниковых образований в стадии обратного развития: диаметр 5 см и меньше, уменьшение размеров образования при динамическом наблюдении, полностью анэхогенная структура, повышенная звуковая проводимость образования [26].

### Дифференциальная диагностика

Диапазон дифференциальной диагностики болевого синдрома кисты достаточно широк и включает такие заболевания, как острый аппендицит (49,88%), острый гастроэнтерит, инфекция мочеполовых путей, острый цистит, почечная колика, атония лоханок с обеих сторон, мезаденит, лимфаденит, люмбагия, острый дивертикулит, кишечная колика. При неясном диагнозе или отсутствии эффекта от лечения используют визуализационную диагностику, при этом УЗИ остается методом выбора. Кроме УЗИ в целях диагностики применяется КТ, особенно когда диагноз неясен и исключена другая интраабдоминальная патология [2].

### Выводы

Для точной и своевременной диагностики опухолей яичников необходимо использовать комплексный подход. Физикальный осмотр и сбор анамнеза предоставляют врачу первичную информацию о состоянии пациента, УЗИ – информацию о структуре и размерах опухоли. КТ и МРТ позволяют более детально изучить опухоль и ее взаимодействие с окружающими тканями. Важным этапом диагностики являются клинические обследования, в частности анализы крови на онкомаркеры. Тем не менее необходимо помнить, что диагностика опухолей яичников – сложный и ответственный процесс, осуществляемый квалифицированными специалистами с учетом конкретной клинической ситуации. Комплексный подход к диагностике опухолей яичников позволяет не только точно определить наличие и тип опухоли, но также выбрать наиболее эффективный метод лечения и повысить шансы больного на выздоровление. ❄

### Литература

1. Адамян Л.В., Поддубный И.В., Глыбина Т.М., Федорова Е.В. Лапароскопия при кистах яичника и брюшной полости у девочек. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 9–25.
2. Кисты яичников у девочек. Актуальная проблема в гинекологии. Международный студенческий научный вестник. 2022; 6.
3. Kirkham Y.A., Lacy J.A., Kives S., Allen L. Characteristics and management of adnexal masses in a canadian pediatric and adolescent population. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2011; 33 (9): 935–943.
4. Skinner M.A., Schlatter M.G., Heifetz S.A., Grosfeld J.L. Ovarian neoplasms in children. Arch. Surg. 1993; 128 (8): 849–853.

5. Liang P, Zhang X, Zhang Z, et al. Treatment approach and prognosis of pediatric and adolescent nonepithelial malignant ovarian tumors: a retrospective prognosis analysis. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2018; 31 (3): 304–310.
6. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Короткова С.А. и др. Дифференциально-диагностическая роль опухолевых маркеров у пациенток детского возраста с новообразованиями яичников. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (44): 34–38.
7. Сибирская Е.В., Шарков С.М., Шостенко А.В., Медведева А.О. Злокачественные новообразования яичников у детей и подростков. *Детская хирургия.* 2018; 22 (8): 258–262.
8. Скиннер М.А., Шлаттер М.Г., Хайфец С.А., Гросфельд Дж.Л. Новообразования яичников у детей. *Архив хирургии.* 1993; 128 (8): 849–854.
9. Li Q, Zou C, Xu Y, et al. Mucinous cystadenocarcinoma of the ovary in a 14-year-old girl: a case report and literature review. *BMC Womens Health.* 2023; 23 (1): 382.
10. Богданова Е.А. *Практическая гинекология молодых.* М., 2011.
11. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В. Гинекологическая патология детей и подростков как причина абдоминального синдрома. *Проблемы репродукции.* 2011; 17 (1): 31–32.
12. Гуркин Ю.А. *Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей.* М.: МИА; 2009.
13. Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф. *Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение).* СПб., 2012.
14. Петеркова В.А., Семичева Т.В., Горелышев С.К., Лозовая Ю.В. *Преждевременное половое развитие. Клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей.* М.; 2013.
15. Altchek A., Deligdisch L. *Pediatric, adolescent and youngadult gynecology.* New York, 2009.
16. Yang C., Wang S., Li C.C., et al. Ovarian germ cell tumors in children: a 20-year retrospective study in a single institution. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011; 32 (3): 289–292.
17. Айламазян Э.К. *Гинекология от пубертата до постменопаузы. Монография.* М.: МЕДпресс информ, 2010; 12–25.
18. Адамян Л.В., Сухих Г.Т. *Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний.* М.: МЕДИ Экспо, 2010; 107–108
19. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Яцык С.П., Гераскина С.Г. Абдоминальный болевой синдром у девочек при опухолях и опухолевидных образованиях придатков матки. *Российский педиатрический журнал.* 2015; 18 (3): 54–59.
20. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты их клинико-диагностического использования. *Проблемы репродукции.* 2005; 3: 65–79.
21. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.А. *Детская онкология. Национальное руководство.* М.: Издательская группа РОНЦ, 2012.
22. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2016; 22 (2): 73–77.
23. Lawrence A.E., Minnesi P.C., Deans K.J. Ovary-sparing surgery for benign pediatric ovarian masses. *Curr. Opin. Pediatr.* 2019; 31 (3): 386–390.
24. Turgal M., Ozyuncu O., Yazicioglu A. Outcome of sonographically suspected fetal ovarian cysts. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013; 26: 1728–1732.
25. Chinchure D., Ong C.L., Loh A.H., et al. Neonatal ovarian cysts: role of sonography in diagnosing torsion. *Ann. Acad. Med. (Singapore).* 2011; 40: 291–295.
26. Клиника и диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2016; 4: 18–26.

### The Role of Complex Diagnostics in the Detection of Tumors of the Uterine Appendages in Children

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.<sup>1,2,3,4</sup>, S.F. Torubarov, PhD, Prof.<sup>2,3</sup>, L.V. Zakharova, PhD, Prof.<sup>2,5</sup>,  
Ye.D. Burkhanskaya<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Dolgoprudny Central City Hospital

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

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

<sup>5</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

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

*Benign tumors and tumor-like formations of the ovaries in girls require close attention from doctors due to the high risk of their malignancy, difficulties in diagnosis and often unsatisfactory treatment results. The occurrence of tumors and tumor-like formations in the ovaries in girls is a serious cause for concern and immediate medical attention.*

**Keywords:** children, girls, tumors, tumor-like formations



# Прегавидарная подготовка пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза перед применением вспомогательной репродуктивной технологии: обязательные шаги для успешного материнства

*В структуре гинекологической заболеваемости воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают второе место после миомы матки, приводя к функциональным и структурным изменениям репродуктивной системы. Актуальным аспектам прегавидарной подготовки пациенток с ВЗОМТ перед использованием вспомогательной репродуктивной технологии было посвящено выступление профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», д.м.н. Анны Николаевны СУЛИМЫ.*

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется 448 млн новых случаев воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). В России на долю пациенток с ВЗОМТ приходится 65% амбулаторных и 30% стационарных больных. ВЗОМТ является причиной 2,5 млн визитов к врачу, 200 тыс. госпитализаций и 100 тыс. операций. Важно, что пик заболеваемости приходится на возраст 17–28 лет. В структуре заболеваемости преобладают гнойные поражения маточных труб и яичников, что приводит к репродуктивной дисфункции. К особенностям ВЗОМТ относят скрытое, бессимптомное носительство, что затрудняет клиническую диагностику и своевременную терапию. Возбудители инфекций, передаваемых половым путем, часто не диагностируются

методом нативного мазка и в ходе клинического осмотра, при этом они способны изменять свои морфологические свойства. Отсутствие классической клинической картины, наличие в подавляющем большинстве (80%) случаев микстинфекции обуславливают трудности ведения пациенток с ВЗОМТ. При подготовке пациенток к реализации вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует учитывать такие факторы риска развития ВЗОМТ, как возраст, наличие многочисленных партнеров. Первым шагом в подготовке к использованию ВРТ считается своевременное выявление пациентки или пары с бесплодием, вторым шагом – обследование по стандарту<sup>1,2</sup>. Рекомендуемая длительность обследования для установления причин бесплодия не превышает шести месяцев с момента обращения

пациентки в медицинскую организацию. Показаниями для включения в программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса криоконсервированных эмбрионов считаются неэффективность лечения бесплодия в течение 12 месяцев у женщины в возрасте до 35 лет или в течение шести месяцев в возрасте старше 35 лет.

Пациенткам с подозрением на хронический эндометрит (ХЭ) и внутриматочные синехии (по данным ультразвукового исследования), а также с бесплодием, двумя и более неудачными попытками переноса эмбриона рекомендуется выполнение биопсии эндометрия под контролем гистероскопии.

Хронический эндометрит – локальное инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки, характеризующееся необычной инфильтрацией CD138+

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

<sup>2</sup> Женское бесплодие. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов и Российской ассоциации репродукции человека. М., 2021.

стромальных плазмочитов эндометрия. Он связан с бесплодием неизвестной этиологии, повторными неудачами имплантации и потерями беременности и осложнениями у матери или новорожденного.

По данным итальянских авторов, строма микрополипа эндометрия характеризуется скоплением воспалительных клеток. В исследовании у 93,4% пациенток с диагностированными микрополипами эндометрия гистологически подтверждено наличие ХЭ<sup>3</sup>.

Хронический эндометрит диагностируется при наличии одной или более плазматической клетки в десяти полях зрения. Оптимальным сроком забора материала считается пролиферативная фаза цикла (с шестого по девятый день). Клетки CD138+ играют ключевую роль в диагностике ХЭ.

Дискутабельным остается вопрос об использовании антибиотикотерапии при ХЭ. Целью исследования по типу «случай – контроль» стала оценка инфекционной природы ХЭ индуктивным способом – сравнением результатов антибактериальной терапии, ориентированной на микроорганизмы, с результатами в отсутствие лечения у женщин с ХЭ. Исследование продемонстрировало преимущество антибактериальной терапии, что позволило авторам сделать вывод об инфекционной природе ХЭ<sup>4</sup>.

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании пациентки основной группы получали фторхинолоны в дозе 500 мг и производные 5-нитроимидазола в дозе 1000 мг ежедневно в течение 14 дней, что дало возможность распространить спектр действия на все наиболее

Пациенткам с хроническим эндометритом при идентификации причинно-значимого агента назначают этиотропную терапию. Кроме того, показано восстановление морфофункционального потенциала эндометрия (различные варианты гормональной терапии), нестероидная, противовоспалительная, противовоспалительная, метаболическая терапия, физиолечение. Чем раньше начата терапия воспалительных заболеваний органов малого таза, тем она эффективнее. В основе выбора рациональной фармакотерапии лежит клинический протокол

частые аэробные и анаэробные возбудители урогинекологических инфекций, а также на простейших. «Подобная комбинация для эффективной эмпирической терапии входит в состав препарата Орцепол ВМ® компании World Medicine», – уточнила докладчик. Женщины контрольной группы не получали лечения. Повторная пайпель-биопсия эндометрия выполнялась через 4–8 недель после первоначальной биопсии. Частота отрицательных результатов теста на ХЭ в основной группе после одного курса лечения антибиотиками была выше, чем в контрольной группе, – 89,3 против 12,7%. Исследователи пришли к выводу, что курс пероральной антибиотикотерапии широкого спектра действия в течение 14 дней эффективен при ХЭ<sup>5</sup>.

Итальянские авторы оценивали распространенность ХЭ у пациенток с повторными необъяснимыми неудачами имплантации при ЭКО и влияние антибиотиков на репродуктивный исход<sup>6</sup>. На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу, что ХЭ часто встречается у женщин с повторной потерей беременности.

Более высокий процент успешных беременностей ассоциировался с адекватным лечением антибиотиками (33,0 против 13,3%).

Обследование пары по поводу бесплодия должно быть начато у мужчины и женщины одновременно, а третий шаг в подготовке к реализации ВРТ предусматривает лечебные мероприятия с последующим направлением в клинику ВРТ. Пациенткам с ХЭ при идентификации причинно-значимого агента назначают этиотропную терапию. Кроме того, показано восстановление морфофункционального потенциала эндометрия (различные варианты гормональной терапии), нестероидная, противовоспалительная, противовоспалительная, метаболическая терапия, физиолечение.

Безусловно, чем раньше начата терапия ВЗОМТ, тем она эффективнее. В основе выбора рациональной фармакотерапии лежит клинический протокол.

В заключение эксперт подчеркнула, что качественная санитарно-просветительская работа на всех уровнях способствует профилактике и своевременной реализации репродуктивных планов. 📌

<sup>3</sup> Cicinelli E., Resta L., Nicoletti R., et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2005; 12 (6): 514–518.

<sup>4</sup> Cicinelli E., Resta L., Loizzi V., et al. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil. Steril.* 2021; 115 (6): 1541–1548.

<sup>5</sup> Song D., He Y., Wang Y., et al. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil. Steril.* 2021; 115 (6): 1549–1556.

<sup>6</sup> Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum. Reprod.* 2015; 30 (2): 323–330.

# Антибиотикорезистентность в акушерско-гинекологической практике: рациональный выбор антибактериальной терапии

*Высокая распространенность инфекционных поражений влагалища, частые рецидивы, влияние вульвовагинальных инфекций (ВВИ) на функции репродуктивной системы, повышение риска гинекологических заболеваний и акушерских осложнений побуждают к поиску эффективных методов лечения. Рациональному выбору антибактериальной терапии ВВИ в эру растущей резистентности возбудителей было посвящено выступление заведующей кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессора Евгении Валерьевны ШИХ.*

**Б**актериальный вагиноз (БВ) относится к наиболее частым вульвовагинальным инфекциям (ВВИ) бактериальной этиологии, чья значимость определяется не только высокой заболеваемостью, но и повышением риска акушерских и гинекологических осложнений. Рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения схемы лечения БВ включают метронидазол, клиндамицин, тинидазол, деквалиния хлорид. Метронидазол считается золотым стандартом терапии вагинальных инфекций и входит в международные и российские стандарты лечения (руководство IUSTI, рекомендации CDC, РОАГ, РОДВК).

Между тем преобладание микстинфекции в этиологии ВВИ обуславливает снижение эффективности монотерапии заболевания. Показано, что эффективность монотерапии ВВИ не превышает 50–65%. Это связано с тем, что инфекция вызвана несколькими возбудителями с разным патогенным потенциалом и спектром

антибиотикочувствительности. Именно поэтому предпочтение отдается комбинированным препаратам.

Главный принцип, которым следует руководствоваться при выборе комбинированного препарата, заключается в обеспечении широкого спектра действия. Комбинированный препарат для лечения ВВИ должен включать противомикробный (антибиотик, антисептик) и противогрибковый (азолы) компоненты. Таким спектром действия характеризуется комбинация метронидазола и миконазола, входящая в состав препарата Лименда®. Метронидазол оказывает бактерицидное действие в отношении бактерий и трихомонад, миконазол – фунгицидное в отношении грибов рода *Candida*. Вместе они демонстрируют синергический эффект.

В ряде исследований сравнивали противогрибковую активность миконазола и тиоконазола. В большинстве из них показана сопоставимая эффективность.

В исследовании эффективности миконазола 2% и тиоконазола 6,5% в виде вагинальной мази продемонстрировано преимущество миконазола перед тиоконазолом по показателям микробиологического излечения при первом контрольном обследовании.

Подавляющее большинство женщин с вагинальным кандидозом удовлетворены результатами терапии миконазолом, порядка 97% из них выражают желание использовать его при возникновении грибковой инфекции. Это свидетельствует о хорошей переносимости и эффективности миконазола в отличие от тиоконазола и высокой приверженности пациенток терапии.

Комбинированный препарат Лименда® (метронидазол + миконазол) эффективен в лечении и профилактике таких вагинальных инфекций, как БВ, вульвовагинальный кандидоз (ВВК), трихомонадный вагинит, вагиниты, вызванные смешанными инфекциями.

Лименда® считается препаратом выбора у пациенток с первичной (нерецидивирующей) патологией на фоне приверженности интравагинальному способу лечения.

Благодаря лекарственной форме для местного применения действующие вещества доставляются непосредственно в очаг инфекции. Терапия препаратом Лименда® демонстрирует высокую эффективность при различных типах вагинитов. По оценкам, применение препарата Лименда® в течение семи дней способствует клиническому излечению при ВВК в 97% случаев, при БВ – в 95%, при смешанных вагинитах – в 86% случаев.

По мнению профессора Е.В. Ших, особого внимания заслуживает препарат Дорамитцин ВМ (спирамицин), активный против быстро размножающихся пиогенных кокков (стафилококков, стрептококков, гонококков, анаэробных кокков), грамотрицательных бактерий, резистентных к бензилпенициллину и эритромицину (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp.). Дорамитцин ВМ (спирамицин) активен против внутриклеточных возбудителей, при которых длительно использовались эритромицин или тетрациклин (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella* spp.), а также против микроорганизмов, с которыми не справляются другие антибиотики (*Toxoplasma gondii*). Спирамицин действует на стрептококки, более активен, чем эритромицин, кларитромицин и азитромицин, против пневмококков, устойчивых к пенициллину и эритромицину.

Важно, что препарат Дорамитцин ВМ (спирамицин), выпускаемый в форме таблеток, благодаря своему уникальному профилю безопасности является единственным антибиотиком, разрешенным к применению у беременных во всех триместрах.

Парадокс спирамицина заключается в способности создавать высокие, длительно сохраняющиеся

Дорамитцин ВМ (спирамицин) активен против быстро размножающихся пиогенных кокков, грамотрицательных бактерий, резистентных к бензилпенициллину и эритромицину, внутриклеточных возбудителей, при которых длительно использовались эритромицин или тетрациклин, а также против микроорганизмов, с которыми не справляются другие антибиотики. Спирамицин более активен, чем эритромицин, кларитромицин и азитромицин, против пневмококков, устойчивых к пенициллину и эритромицину. Дорамитцин ВМ (спирамицин), выпускаемый в форме таблеток, благодаря своему уникальному профилю безопасности является единственным антибиотиком, разрешенным к применению у беременных во всех триместрах

тканевые внутри- и внеклеточные концентрации в очаге инфекции, накапливаться внутри клеток, что обеспечивает бактерицидный эффект. Препарат имеет ярко выраженный постантибиотический эффект, то есть сохраняет ингибирующее влияние на размножение бактерий даже после исчезновения из крови или очага воспаления.

Дорамитцин ВМ (спирамицин) – 16-членный макролид, который в отличие от 14-членных и 15-членных макролидов не подвергается эффлюксу со стороны микробной клетки, что благоприятно сказывается на его эффективности.

Дорамитцин ВМ (спирамицин) безопасно комбинировать с постоянно принимаемыми препаратами. В отличие от эритромицина и кларитромицина, взаимодействующих с цитохромом Р450, спирамицин не образует с ним комплексов. Среди макролидов спирамицин в наименьшей степени нагружает этот путь метаболизма, необходимый для постоянно принимаемых лекарственных средств.

Выбор препарата Дорамитцин ВМ позволяет избежать возможной резистентности к азитромицину

вследствие его широкого применения в последние годы в клинической практике. При использовании спирамицина реже, чем на фоне применения азитромицина, возникают побочные эффекты.

Дорамитцин ВМ характеризуется хорошей переносимостью и минимальным количеством нежелательных эффектов в виде незначительных диспепсических расстройств и кожных аллергических реакций.

Преимуществом спирамицина перед рокситромицином, кларитромицином, азитромицином является достоверно установленная безопасность применения беременными. Метаанализ 33 исследований показал трехкратное снижение риска гестационных осложнений с передачей *T. gondii* плоду при монотерапии спирамицином.

При остром токсоплазмозе спирамицин считается альтернативным средством при плохой переносимости пириметамина или сульфадоксина. В настоящее время Дорамитцин ВМ (спирамицин) – единственный макролид, включенный в российские клинические рекомендации по лечению токсоплазмоза. ❖



# Хронический эндометрит: проблема верификации диагноза

*Латентное течение, отсутствие клинической манифестации, малоинформативность общедоступных методов исследования определяют сложности профилактики и лечения хронического эндометрита. Проблеме верификации диагноза и актуальным подходам к лечению заболевания было посвящено выступление профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, д.м.н. Ирины Михайловны ОРДИЯНЦ.*

**Х**ронический эндометрит (ХЭ) – клиничко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации ткани. Не случайно ХЭ считается одной из главных причин нарушения репродуктивного здоровья женщины. ХЭ становится причиной бесплодия в 40,7–55,6% случаев, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения – в 13,95–57,7%, привычного невынашивания беременности – в 42,9–56% случаев. Хронический эндометрит провоцирует новую репродуктивную неудачу. В свое время профессор И.Б. Маркин сравнил это состояние с закрытым окном. В течение определенного промежутка времени эндометрий приспосабливается к воздействию негативных внешних и внутренних факторов и сохраняет основные функции. Однако его стойкость не безгранична: по достижении некоего предела эндометрий «сворачивает» функциональную активность. Сохраняясь как барьерная слизистая оболочка, он готов

лишь «выживать». Имплантация в таких условиях становится для организма непозволительной роскошью.

В исследовании С.Н. Weimar и соавт. продемонстрирован симбиоз между хорошим децидуальным эндометрием и качественно оплодотворенной яйцеклеткой<sup>1</sup>. Показано, что в присутствии эмбриона высокого качества наблюдается миграционный ответ децидуальных клеток эндометрия в направлении зародыша. Но взаимосвязь воспалительных и аутоиммунных факторов способствует развитию синдрома регенераторно-пластической недостаточности, препятствующего хорошей имплантации эндометрия.

Выделяют морфологический, протеомный и молекулярно-генетический уровни нарушений рецептивности эндометрия при ХЭ. Морфологический уровень касается строения и степени зрелости пиноподий. Однако данный подход остается спорным. Одни ученые признают корреляционную зависимость между зрелостью и количеством пиноподий и успешной имплантацией эмбриона. Другие считают, что

имплантация бластоцисты может происходить в эндометрии на фоне резко сниженного количества зрелых пиноподий или их отсутствия, что ставит под сомнение необходимость наличия пиноподий для наступления беременности<sup>2</sup>.

На протеомном уровне нарушений рецептивности эндометрия изучается экспрессия рецепторов к стероидным гормонам, различных факторов роста, цитокинов, молекул клеточной адгезии, интегринов. LIF считается наиболее изученным протеомным маркером рецептивности эндометрия. Тем не менее в отношении его значимости единой позиции не выработано. По мнению одних исследователей, при ХЭ уровень экспрессии LIF снижается в четыре раза, что свидетельствует о значительном нарушении рецептивности эндометрия. По мнению других, четкой связи между экспрессией LIF и полноценной секреторной трансформацией эндометрия не прослеживается<sup>3</sup>.

Молекулярно-генетические изменения в эндометрии отражают экспрессию матричных РНК (мРНК). Считается, что экспрессия мРНК

<sup>1</sup> Weimar C.H., Post Uiterweer E.D., Teklenburg G., et al. In-vitro model systems for the study of human embryo-endometrium interactions. *Reprod. Biomed Online*. 2013; 27 (5): 461–476.

<sup>2</sup> Довгань А.А., Зиганьшина М.М., Долгушина Н.В. Современные тренды в поиске маркеров рецептивности эндометрия – от отдельных параметров к комплексному подходу. *Акушерство и гинекология*. 2020; 11: 26–32.

<sup>3</sup> Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э., Аганезова Н.В. Рецептивность при различной толщине эндометрия у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Гинекология*. 2022; 24 (1): 4–10.

## Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (в сокращении)\*:



### Лименда®

Метронидазол 750 мг +  
Миконазол 200 мг

7 суппозитория вагинальных  
7 одноразовых напальчников

**Состав:** 1 суппозиторий содержит: действующие вещества: метронидазол - 750 мг, миконазола нитрат - 200 мг. Вспомогательное вещество: витепсол S55 - 1550 мг.

**Показания к применению:** - вагинальный кандидоз; - бактериальный вагиноз; - трихомонадный вагинит; - вагиниты, вызванные смешанными инфекциями.<sup>1</sup>



### Секнидокс

Секнидазол 1,0 г

2 таблетки

**Состав** на 1 таблетку, покрытую пленочной оболочкой: действующее вещество: секнидазол - 1000,00 мг.

**Показания к применению:** - уретрит и вагинит, вызванные *Trichomonas vaginalis*; - амебиаз кишечника, вызванный *Entamoeba histolytica*; - амебиаз печени, вызванный *Entamoeba histolytica*; - гиардиоз, вызванный *Giardia lamblia*.<sup>2</sup>



### Дорамитцин ВМ

Спирамицин 3 млн МЕ

10 таблеток

**Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: действующее вещество: спирамицин - 3 000 000 МЕ (630,84 мг).

**Показания к применению:** инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к спирамицину микроорганизмами: - острый и хронический фарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком А (в качестве альтернативы лечению бета-лактамами антибиотиками, особенно в случае противопоказаний к их применению); - острый синусит (учитывая чувствительность наиболее часто вызывающих эту патологию микроорганизмов, применение препарата Дорамитцин ВМ показано в случае противопоказаний к применению бета-лактамов антибиотиков); - острый и хронический тонзиллиты, вызванные чувствительными к спирамицину микроорганизмами; - острый бронхит, вызванный бактериальной инфекцией, развившейся после острого вирусного бронхита; - обострение хронического бронхита; - внебольничная пневмония у пациентов без факторов риска неблагоприятного исхода, тяжелых клинических симптомов и клинических признаков пневмококковой этиологии пневмонии; - пневмония, вызванная атипичными возбудителями (такими как *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.*), или подозрение на нее (вне зависимости от тяжести и наличия или отсутствия факторов риска неблагоприятного исхода); - инфекции кожи и подкожной клетчатки, включая импетиго, импетигогинизацию, эктиму, инфекционный дермогиподермит (особенно рожу), вторичные инфицированные дерматозы, эритразму; - инфекции полости рта (в т.ч. стоматиты, глосситы); - негонококковые инфекции половых органов; - токсоплазмоз, в т.ч. при беременности; - инфекции костно-мышечной системы и соединительной ткани, включая периодонт. Профилактика рецидивов ревматизма у пациентов с аллергией на бета-лактамы антибиотики. Эрадикация *Neisseria meningitidis* из носоглотки (при противопоказаниях к приему рифампицина) для профилактики (но не лечения) менингококкового менингита: - у пациентов после проведения лечения и перед выходом из карантина; - у пациентов, которые были в течение 10 дней до госпитализации в контакте с лицами, выделявшими *Neisseria meningitidis* со слюной в окружающую среду.<sup>3</sup>



### Орцепол ВМ®

Орнидазол 500 мг  
Ципрофлоксацин 500 мг

10 таблеток

**Состав на одну таблетку:** действующие вещества: ципрофлоксацина гидрохлорид - 554,92 мг в пересчете на ципрофлоксацин 500,00 мг, орнидазол - 500,00 мг.

**Показания к применению:** смешанные бактериальные инфекции, вызванные чувствительными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, в комбинации с анаэробными микроорганизмами и/или простейшими: инфекционно-воспалительные заболевания органов брюшной полости и желчевыводящих путей, почек (пиелонефрит) и/или осложненные инфекции мочевыводящих путей, половых органов и органов малого таза (аднексит, простатит, эпидидимит). При применении препарата Орцепол ВМ® следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретном регионе.<sup>4</sup>

1. Регистрационное удостоверение ЛП-006207 от 15.05.2020
2. Регистрационное удостоверение ЛП-003863 от 27.09.2016
3. Регистрационное удостоверение ЛП-007069 от 04.06.2021
4. Регистрационное удостоверение ЛП-005889 от 01.11.2019

\*С полным текстом инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов можно ознакомиться на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru), в инструкциях по применению лекарственного препарата, либо по QR-коду



Контакт для сообщения информации по нежелательным явлениям:  
Тел.: +7 495 142 24 87. E-mail: [pv@pharmcompliance.ru](mailto:pv@pharmcompliance.ru)

Материал предназначен для медицинских работников

генов, кодирующих провоспалительные цитокины (интерлейкины 15 и 18) и факторы роста в «окно имплантации», у пациенток с ХЭ значительно отличается от экспрессии тех же генов у женщин без ХЭ<sup>4</sup>.

По мнению большинства исследователей, ХЭ является микробным процессом. При ХЭ часто выявляют *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium*<sup>5</sup>.

С одной стороны, микробные агенты выступают триггером, запускающим механизмы иммунного, гормонального или гемостазиологического дисбаланса, который нарушает нормальное функционирование ткани эндометрия. С другой стороны, присутствие инфекционного агента в полости матки далеко не у всех пациенток приводит к развитию воспалительной реакции, инвазии микроорганизмов в строму эндометрия. В 2023 г. были опубликованы результаты исследования К.И. Куценко и соавт. по оценке влияния вагинального и эндометриального микробиома на имплантацию эмбриона<sup>6</sup>. На основании полученных результатов исследователи пришли к следующему выводу: чтобы быть репродуктивно успешным, материнский эндометрий должен сохранять равновесие между рецептивностью и селективностью.

Очевидно, что для восстановления репродуктивного потенциала необходим комплексный подход к лечению. В настоящее время принята двухэтапная система

лечения ХЭ. Согласно клиническим рекомендациям по привычному выкидышу<sup>7</sup>, первый этап предусматривает элиминацию микробного фактора, повреждающего эндометрий, и снижение активности вирусной агрессии. Второй этап определяется особенностями морфологической картины эндометрия – интенсивностью воспалительных реакций, обширностью склеротических процессов, наличием атрофической формы ХЭ.

На первом этапе назначается антибактериальная терапия. Тем не менее вопрос применения антибиотиков остается дискуссионным, прежде всего из-за возрастающей антибиотикорезистентности. По мнению руководителя Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Маргарет Чен, антибактериальные препараты становятся бесполезными в связи с резистентностью бактерий, и медицина постепенно входит в «постантибиотиковую эпоху».

Согласно рекомендациям ВОЗ, антибиотики разделены на три категории: категорию «доступ», включающую антибактериальные средства широкого спектра действия, категорию «наблюдение», представленную макролидами, и категорию «резерв»<sup>8</sup>.

Среди макролидов наибольшей активностью обладают 16-членные макролиды, представителями которых являются джозамицин, спирамицин, мидекамицин. Как отметил ведущий специалист в области микробиологии и антимикробной терапии профессор Р.С. Козлов, помимо японского антибиотика в России зарегистрировано еще два «близнеца» джозамицина – спирамицин и мидекамицин. Они также относятся к 16-членным

макролидам, и у них одинаковые показания к назначению.

Особого внимания заслуживает спирамицин (Дорамитцин ВМ), который не применялся широко в акушерско-гинекологической практике и избежал формирования резистентности. Спирамицин – действующее вещество препарата Дорамитцин ВМ демонстрирует особые биологические и фармакокинетические свойства. Речь, в частности, идет:

- о высоких и длительно сохраняющихся тканевых и внутриклеточных концентрациях;
- сохранении активности против штаммов пневмококков и стрептококков, устойчивых к эритромицину, кларитромицину и азитромицину;
- отсутствии лекарственных взаимодействий, риска кардиотоксичности и гепатотоксичности;
- переносимости и удобстве применения по сравнению с 14-членными (кларитромицин) и 15-членными (азитромицин) макролидами;
- всасывании в желудочно-кишечном тракте независимо от приема пищи.

Сказанное означает, что Дорамитцин ВМ можно рассматривать как препарат выбора для антибактериальной терапии ХЭ с учетом выявленных патогенов в эндометрии.

«Поиск новых патогенетически обоснованных молекулярно-биологических методов исследования хронического воспалительного процесса в эндометрии, направленных на повышение частоты благополучных репродуктивных исходов, остается актуальным», – отметила профессор И.М. Ордянец, завершая выступление. ☺

<sup>4</sup> Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э. Рецептивность эндометрия у женщин репродуктивного возраста при «тонком» и «абсолютно тонком» эндометрии. Гинекология. 2022; 24 (6): 478–486.

<sup>5</sup> Margulies S.L., Dhingra I., Flores V., et al. The diagnostic criteria for chronic endometritis: a survey of pathologists. Int. J. Gynecol. Pathol. 2021; 40 (6): 556–562.

<sup>6</sup> Куценко И.И., Боровиков И.О., Кравцова Е.И. и др. Вагинальный и эндометриальный микробиом: оценка, влияние на имплантацию эмбриона. Медицинский вестник Юга России. 2023; 14 (3): 5–15.

<sup>7</sup> Привычный выкидыш. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. М., 2023.

<sup>8</sup> WHO releases the 2019 AWaRe Classification Antibiotics. WHO, 2019.





# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

## NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам – онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





# Профилактика рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной системы

В рамках XXV Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя» прозвучали доклады ведущих российских экспертов в области женского здоровья, в том числе посвященные профилактике рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной системы, а также диагностике и лечению вагинальных инфекций.

## Рецидивирующий кандидоз – проблема современности. Как быть практикующему врачу

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России (Краснодар), д.м.н. Наталья Вячеславовна МИНГАЛЕВА проанализировала актуальные проблемы лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ВВК). Она отметила, что ВВК относится к наиболее распространенным заболеваниям урогенитального тракта. В репродуктивном возрасте один эпизод ВВК переносят 75 женщин, два и более – 40–45%<sup>1</sup>.

В настоящее время наблюдается тенденция к возрастанию встречаемости длительно протекающих, рецидивирующих форм ВВК<sup>2,3</sup>.

Увеличение распространенности рецидивирующих форм ВВК обусловлено, в частности:

- разноликостью и вирулентностью грибов рода *Candida*;
- многообразием клинической симптоматики;

- сложностью нивелирования фоновых заболеваний, как генитальных, так и соматических;
- адаптивностью грибов к антимикотической терапии.

В отечественной научной литературе принято выделять две клинические формы ВВК – острую и рецидивирующую (хроническую). При этом о рецидивирующем ВВК говорят при наличии не менее четырех обострений ВВК в течение 12 месяцев. Такое деление учитывает фактор частоты эпизодов ВВК.

В классификации, предложенной D. Eschenbach и используемой в рекомендациях США (Центры по контролю и профилактике заболеваний, Centers for Disease Control and Prevention – CDC, 2015 г.) и других стран, выделяют неосложненный и осложненный ВВК. Неосложненный предполагает впервые выявленный или спорадически (менее четырех раз в год) возникающий ВВК с умеренными проявления-

ми вагинита без сопутствующих факторов риска, сопровождающихся подавлением иммунитета (сахарный диабет, прием цитостатиков, глюкокортикостероидов и др.), вызванный *S. albicans*. На осложненный ВВК указывают выраженные объективные симптомы – эритема, отек, изъязвления, трещины слизистых оболочек и кожи перианальной области, эпизоды кандидоза четыре раза в год и более (рецидивирующий ВВК). ВВК считают осложненным, когда возбудитель инфекции принадлежит к видам *Candida*, не относящимся к *S. albicans* (*non albicans Candida* – NAC), а также при выявлении факторов риска, ассоциированных со снижением иммунитета (сахарный диабет, прием цитостатиков, глюкокортикостероидов и др.).

В исследованиях последних лет показано, что высокая распространенность во всем мире и глубокое негативное воздействие ВВК на качество жизни женщин требуют дальнейшего изучения механизмов патогенеза заболевания, роли микробиома и поиска новых подходов к лечению<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Sherrard J., Donders G., White D., Jensen J.S.; European IUSTI. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. Int. J. STD AIDS; 22 (8): 421–429.

<sup>2</sup> Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012.

<sup>3</sup> Прилепская В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: новые критерии и международные рекомендации для врача клинициста, основанные на принципах доказательной медицины. Доктор.ру. 2011; 9 (68): 18–23.

<sup>4</sup> Willems H.M.E., Ahmed S.S., Liu J., et al. Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions. J. Fungi (Basel). 2020; 6 (1): 27.

Род *Candida* включает 163 вида, однако клинически значимы лишь около 20. Эти грибы обладают способностью к адаптации, благодаря чему могут колонизировать различные органы человека. Принципиально важна для патогенных видов кандид (*C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. dubliniensis* и др.) их полиморфность, то есть способность существовать в разных формах: дрожжевой, псевдогифальной (псевдомицеллярной), гифальной (мицеллярной).

Гифальная форма, не характерная для «безобидных» представителей этого семейства, обеспечивает грибу возможность проникать в ткани влажной стенки и вызывать их воспаление. Именно гифы наблюдаются в образцах влажной ткани женщин с клиническими проявлениями ВВК<sup>5</sup>.

Практически каждая десятая женщина с самого первого эпизода острого ВВК – претендент на хронизацию процесса<sup>6</sup>.

Профессор Н.В. Мингалева отметила, что число пациенток с рецидивирующим течением ВВК стремительно растет<sup>7</sup>.

К 2030 г. численность женщин с рецидивирующим ВВК будет ежегодно увеличиваться почти до 158 млн, что приведет к 20 240 664 дополнительным случаям с текущими тенденциями с использованием оценок базового случая одновременно с предполагаемым ростом числа женщин с 3,34 до 4181 млрд. В странах с высоким уровнем дохода экономическое бремя из-за потери производительности может достигать 14,39 млрд долл. в год.

В другой публикации 2022 г. отмечено, что рецидивирующий ВВК может существенно влиять на качество жизни женщины, вызывая развитие как физических, так и психологических симптомов<sup>8</sup>.

Очевидно, что проблема ВВК крайне актуальна, поскольку количество пациенток неуклонно растет, а бесконтрольный прием антибактериальных средств и самолечение усугубляют ситуацию. Несмотря на то что ВВК протекает без выраженной интоксикации и болевого синдрома, он доставляет женщине массу неприятных ощущений. Развитию ВВК, особенно рецидивирующего, могут способствовать экзогенные и эндогенные факторы. К первым относятся повышенную влажность и температуру, ношение плотно облегающей или синтетической одежды, микротравмы, химические повреждения, побочные действия антибактериальных препаратов, ко вторым – менструации, беременность, сахарный диабет, недостаточность функций надпочечников, щитовидной и паращитовидной желез, гинекологические заболевания, ожирение, метаболический синдром, железодефицитную анемию, гиповитаминозы, дисбиоз кишечника.

Как известно, *C. albicans* – возбудитель, который в норме у здоровой женщины колонизируется на слизистых оболочках полости рта, кишечника и половых органов. Но различные факторы могут усиливать колонизацию грибами слизистой оболочки и адгезию к ней, что приводит к очередному рецидиву заболевания.

Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что ввиду важности этиотропного подхода при любом рецидивирующем процессе целесообразно учитывать основные причины рецидивирующего ВВК. *Candida* является полиморфным грибом, способным существовать в организме как в виде почкующихся дрожжевых грибов, так и в виде мицелия. При этом вирулентность различных видов кандид и их способность вызывать рецидивирующий процесс напрямую зависит от способности к образованию нитей мицелия с последующим прорастанием в эпителий слизистой оболочки влажной стенки. Лактобактериальная флора эффективно препятствует образованию кандидозных биопленок, конкурирует с кандидами за нутриенты и снижает их вирулентность.

По мнению ученых, распространение резистентности микроорганизмов рода *Candida* к противогрибковым препаратам, высокая частота встречаемости видов NAC, плохо поддающихся терапии, и ряд других факторов снижают результаты лечения рецидивирующего кандидоза<sup>9</sup>.

По данным отечественных авторов, регистрируется увеличение удельного веса хронического рецидивирующего ВВК, вызываемого NAC, обладающими зачастую генетически детерминированной или появляющейся в процессе лечения резистентностью к наиболее широко используемым противогрибковым препаратам<sup>10</sup>.

<sup>5</sup> Ордянц И.М., Бебнева Т.Н. Двойная жизнь кандиды. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017; 6 (43): 29–38.

<sup>6</sup> Логутова Л.С., Гаспарян Н.Д., Горенкова О.С. и др. Фармакоэкономический анализ эффективности различных антимикотиков местного действия, применяемых при остром кандидозном вульвовагините. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009; 5: 57–59.

<sup>7</sup> Логутова Л.С., Матюхина Е.Г. Рационализация подходов к лечению пациенток с кандидозным вульвовагинитом. Status Praesens. 2016; 1 (30): 91–94.

<sup>8</sup> Neal C.M., Martens M.G. Clinical challenges in diagnosis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. SAGE Open Med. 2022; 10: 20503121221115201.

<sup>9</sup> Бурьяк Д.В. Рецидивирующий кандидоз в практике врача – акушера-гинеколога. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020; 10 (4): 400–407.

<sup>10</sup> Олина А.А., Карпунина Т.И., Машуров М.Г. Особенности фармакокинетических свойств антимикотических препаратов и эффективность терапии вульвовагинального кандидоза. Уральский медицинский журнал. 2009; 3: 54–58.

Полученные данные подтверждают результаты зарубежных исследований. Установлено, что *C. albicans* остается наиболее распространенным грибковым агентом, выделенным из клинических образцов пациенток с диагнозом ВВК. Тем не менее в последнее время произошел заметный сдвиг в этиологии кандидоза, все большее распространение приобретают виды *Candida*, не относящиеся к *albicans*. В некоторых исследованиях виды НАС составляют примерно 10–45 случаев ВВК. Это связано с трудностями лечения и несколько иной клинической картиной. Вагинит, вызванный НАС, протекает мягче, часто возникает у пациенток с хроническими заболеваниями, а симптомы носят характер более рецидивирующих или хронических по сравнению с вагинитом, вызванным *C. albicans*. Показано, что *C. glabrata* является наиболее частой причиной ВВК, вызванного грибами видов НАС. Кроме того, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. guilliermondii* являются другими часто встречающимися причинами. Неэффективное лечение часто наблюдается при ВВК, в этиологии которого главную роль играют НАС, поскольку некоторые из этих видов обладают внутренней резистентностью или низкой чувствительностью к обычно используемым противогрибковым препаратам<sup>11</sup>. Систематический обзор 720 статей, посвященных лечению рецидивирующего ВВК, показал,

что как пациентки, так и медицинские работники сталкиваются с неопределенностью при лечении рецидивирующего кандидоза. В частности, несоответствия, выявленные в различных статьях, свидетельствуют о существующих пробелах в знаниях клиницистов о потребностях больных в информации о заболевании и поддержке в ходе лечения. Выявлена необходимость в просвещении пациенток и улучшении коммуникации между ними и медицинскими работниками<sup>12</sup>.

Более того, до сих пор многие женщины не обращаются к врачу при появлении симптомов ВВК, предпочитая лечиться самостоятельно. По данным исследования, ВВК поражает около трех четвертей всех женщин репродуктивного возраста, но точную частоту ВВК определить сложно, поскольку многие пациентки занимаются самолечением<sup>13</sup>.

В настоящее время основу терапии ВВК по-прежнему составляют противогрибковые препараты. Несмотря на применение традиционных методов противогрибковой терапии, ведение пациенток с ВВК все чаще сопровождается высоким риском развития рецидивов и появлением видов *Candida*, устойчивых к лекарственным препаратам. В связи с этим важной задачей практических врачей является изучение альтернативных дополнительных методов лечения ВВК для использования в клинической работе. Пробиотики – наиболее широко изученный класс терапевтических

средств, обладающих иммуномодулирующим, антибиопленочным и противогрибковым эффектами, а также способностью восстанавливать нормальные сообщества микробиоты человека. В лечении ВВК пробиотические препараты могут играть более активную роль при использовании в комбинации с пребиотиками или традиционными противогрибковыми препаратами<sup>14</sup>.

Сегодня в многочисленных исследованиях доказана ключевая роль превалирования представителей семейства *Lactobacillaceae* в нормальной вагинальной микробиоте. Так, здоровый вагинальный микробиом определен как состав, в котором доминируют представители семейства *Lactobacillaceae*<sup>15</sup>. Лактобактерии хорошо адаптированы к влажной среде и служат первой линией защиты от колонизации патогенами. Молочная кислота является основным побочным продуктом ферментации лактобактерий и поддерживает низкий уровень pH во влагалище, в идеале между 3,5–4,2. Этот диапазон pH также помогает подавлять многие другие вторгающиеся микробы<sup>16</sup>. Лактобактерии дополнительно защищают среду влагалища, производя бактериоцины, которые работают как природные антибиотики узкого спектра действия, увеличивая проницаемость мембран клеток мишеней<sup>17</sup>. Кроме того, лактобактерии оказывают стимулирующее влияние на врожденную иммунную систему путем повышения регуляции интерлейкина 23,

<sup>11</sup> Mäkanjuola O., Bongomin F., Fayemiwo S.A. An Update on the Roles of Non-albicans Candida Species in Vulvovaginitis. J. Fungi (Basel). 2018; 4 (4): 121.

<sup>12</sup> Ford T., Talbot A., Hayward G., et al. Managing recurrent vulvovaginal thrush from patient and healthcare professional perspectives: A systematic review and thematic synthesis. Patient Educ. Couns. 2024; 118: 108004.

<sup>13</sup> Dovnik A., Golle A., Novak D., et al. Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat. 2015; 24 (1): 5–7.

<sup>14</sup> Wang Y., Liu Z., Chen T. Vaginal microbiota: Potential targets for vulvovaginal candidiasis infection. Heliyon. 2024; 10 (5): e27239.

<sup>15</sup> Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. Microb. Cell Fact. 2020; 19 (1): 203.

<sup>16</sup> Gong Z., Luna Y., Yu P., Fan H. Lactobacilli inactivate Chlamydia trachomatis through lactic acid but not H2O2. PLoS One. 2014; 9 (9): e107758.

<sup>17</sup> Aroutcheva A.A., Simoes J.A., Faro S. Antimicrobial protein produced by vaginal Lactobacillus acidophilus that inhibits Gardnerella vaginalis. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2001; 9 (1): 33–39.

тем самым потенциально активизируя путь CD4-положительных Т-лимфоцитов (Т-хелперов) подтипа 17<sup>18</sup>.

В исследовании получены прямые доказательства наличия биопленок *Candida* при рецидивирующем ВВК и роли образования биопленок в персистенции заболевания<sup>19</sup>. Z. Mollazadeh-Narestan и соавт. оценивали влияние пробиотика и флуконазола на лечение и рецидивирование ВВК. Анализ данных показал, что пробиотики с *Lactobacillus acidophilus* оказывают действие, сходное с действием флуконазола, при лечении большинства симптомов ВВК, но менее эффективны в предотвращении рецидива, чем флуконазол<sup>20</sup>.

В свою очередь T. Zahedifard и соавт. показали, что пробиотики оказывают благоприятный эффект при лечении женщин с ВВК. Лечение пробиотиком эффективно в снижении частоты рецидивов<sup>21</sup>. В отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин (2019), рассматривается целесообразность применения препаратов, содержащих лактобактерии. В исследованиях *in vitro* показано, что культивирование *C. albicans* в присутствии *L. casei rhamnosus Doderleini* (LCR, препарат Лактожиналь®) снижает ак-

тивность и размножение грибов. В последующих многоцентровых международных исследованиях установлено, что назначение вагинальных пробиотических капсул, содержащих штамм *L. casei rhamnosus Doderleini* (LCR, препарат Лактожиналь®), после интравагинального применения сертоконазола в случаях рецидивирующего ВВК в два раза снижает частоту рецидивов.

В обновленном метаанализе 35 статей оценивали роль пробиотиков в качестве профилактики и вспомогательного лечения вагинальных инфекций. Применение пробиотиков ассоциировалось с заметным увеличением показателей излечения бактериального вагиноза и ВВК по сравнению с контрольными группами. В группе пациентов, принимавших пробиотики, наблюдалось значительное увеличение частоты излечения от ВВК, а также более низкая частота рецидивов<sup>22</sup>.

Доказано, что штамм *L. casei rhamnosus* в составе препарата Лактожиналь® обладает высокими адгезивными свойствами и способностью разрушать патогенные микробные биопленки. Кроме того, штамм *L. casei rhamnosus* формирует собственную защитную биопленку, препятствуя адгезии патогенных микроорганизмов и снижая риск рецидивов<sup>23</sup>.

В исследованиях показано, что *L. casei rhamnosus* способствуют

нормализации pH уже в течение первых суток применения. *L. casei rhamnosus* вырабатывают молочную кислоту в шесть раз активнее, чем обычные лактобактерии<sup>24</sup>.

Препарат Лактожиналь® содержит лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* – 341 мг, что соответствует не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий, а также лактозы моногидрат, магния стеарат, желатин. В исследованиях доказана эффективность препарата Лактожиналь® в форме вагинальных капсул в восстановлении нормальной микрофлоры влагалища после противомикробной терапии и профилактике рецидивов ВВК. Пребиотик лактозы моногидрат, входящий в состав препарата, служит питательной средой для лактобактерий. *L. casei rhamnosus Doderleini* оказывают тройное действие: образуют защитную биопленку, нормализуют pH влагалища и способствуют восстановлению местного иммунитета. Кроме того, метаболиты лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* («ассистенты антибиотиков») ингибируют рост патогенов *Candida*, *Gardnerella*, *Prevotella*, оказывая постбиотический эффект. Таким образом, препарат Лактожиналь® можно рассматривать как эффективный «трибиотик» для восстановления микрофлоры влагалища<sup>25, 26</sup>.

<sup>18</sup> Witkin S.S., Alvi S., Bongiovanni A.M., et al. Lactic acid stimulates interleukin-23 production by peripheral blood mononuclear cells exposed to bacterial lipopolysaccharide. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2011; 61(2): 153–158.

<sup>19</sup> Pan Y., Sun Y., Chen L., et al. *Candida* causes recurrent vulvovaginal candidiasis by forming morphologically disparate biofilms on the human vaginal epithelium. *Biofilm.* 2023; 6: 100162.

<sup>20</sup> Mollazadeh-Narestan Z., Yavarikia P., Homayouni-Rad A., et al. Comparing the effect of probiotic and fluconazole on treatment and recurrence of vulvovaginal candidiasis: a triple-blinded randomized controlled trial. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2023; 15 (5): 1436–1446.

<sup>21</sup> Zahedifard T., Khadivzadeh T., Rakhshkhorshid M. The role of probiotics in the treatment of vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Ethiop J. Health Sci.* 2023; 33 (5): 881–890.

<sup>22</sup> Faraji N., Abavisani M., Sahebkar A. The Wnt signaling cascade: a potential but untapped therapeutic target for monkeypox infection. *Drug Discov. Today.* 2024; 29 (12): 104204.

<sup>23</sup> Coudeyras S., Jugie G., Vermerie M., Forestier C. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2008; 2008: 549640.

<sup>24</sup> Савичева А.М., Рыбина Е.В. Исследование *in vitro* роста, размножения, антибиотикорезистентности, конкурентных взаимоотношений штамма *Lactobacillus casei rhamnosus*. *Акушерство и гинекология.* 2014; 7: 79–83.

<sup>25</sup> Nivoliez A., Veisseire P., Alaterre E., et al. Influence of manufacturing processes on cell surface properties of probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus Lcr35*®. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2015; 99 (1): 399–411.

<sup>26</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Лактожиналь®.



Исследования последних нескольких десятилетий дали более полное представление о вкладе бактерий и грибов в микробиоту, связанную с кишечником, и потенциальном влиянии на здоровье человека<sup>27</sup>. Несбалансированный состав микробиоты может привести к нарушению регуляции гомеостаза, способствуя возникновению или прогрессированию многих заболеваний. Действительно, дисбактериоз кишечной микробиоты связан с патогенезом кишечных (воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника и др.), а также внекишечных заболеваний (аллергия, бронхиальная астма, нарушения иммунной системы, метаболические, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания)<sup>28</sup>. Взаимодействие между микробиотой и иммунитетом хозяина является фундаментальной, симбиотической и динамической связью. У генетически предрасположенных лиц дисбиоз микробиома может усиливать дефектный иммунный ответ на внедрение микробных и грибковых патогенов<sup>29</sup>. С лучшим пониманием взаимосвязи между кишечной микробиотой, иммунитетом хозяина и инфекционными заболеваниями интеграция модуляции микробиоты в качестве терапевтического подхода или профилактики инфекций становится все более актуальной. Перспективной стратегией является разработка оптимизированных пребиотиков, пробиотиков, постбиотиков и трансплантации

микробов для восстановления баланса кишечной микробиоты и, таким образом, ослабления активности многих заболеваний, вызванных врожденными нарушениями иммунитета<sup>30</sup>. Результаты многочисленных исследований убедительно доказывают, что нарушения качественного и количественного состава микробиоты пищеварительного тракта ведут к изменению урогенитального микробиоценоза<sup>31</sup>. В современных публикациях рассматривается потенциальная роль пробиотиков в сохранении и поддержании женского здоровья. В ряде обзоров обобщены основные клинические данные о полезных эффектах пробиотиков. Отмечается, что пробиотики, особенно виды *Lactobacillus*, улучшают состояние влагалища, сохраняя баланс состава вагинальной микробиоты для предотвращения инфекций и поддержания кислой среды. При гинекологических заболеваниях пробиотики демонстрируют потенциал в профилактике и лечении бактериального вагиноза, ВВК и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Добавки пробиотиков также связаны с улучшением метаболических параметров и нормализацией менструального цикла у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Во время беременности пробиотики могут быть полезны для снижения риска гестационного диабета, материнской колонизации стрептококками группы В и др. В последние годы изучается

потенциальная роль пробиотиков в профилактике и лечении гинекологического рака<sup>32</sup>.

Как отметила докладчик, комбинация двух молочнокислых бактерий *L. rhamnosus* (HN001) и *L. acidophilus* (La-14) способна колонизировать влагалище при пероральном применении, проявлять антагонистическую и противомикробную активность в отношении облигатной микрофлоры влагалища, восстанавливая нормофлору<sup>32</sup>. Комбинация штаммов лактобактерий обладает рядом свойств:

- ингибирует активность основных возбудителей бактериального вагиноза и энтеропатогенов;
- уничтожает патогены путем активации как вагинальных, так и системных врожденных и адаптивных иммунных реакций организма;
- уменьшает колонизацию патогенов за счет конкуренции и вытеснения их из влагалища;
- препятствует разрушению эпителиальных клеток патогенами;
- продуцирует молочную кислоту, пероксид водорода, бактериоцины<sup>33</sup>.

Сегодня для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры для широкого применения доступен пробиотик Дуожиналь®, выпускаемый в форме капсул для перорального применения. Дуожиналь® содержит комбинацию двух полезных лактобактерий *L. rhamnosus* (HN001) и *L. acidophilus* (La-14). Дуожиналь®

<sup>27</sup> Mohajeri M.H., Brummer R.J.M., Rastall R.A., et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. Eur. J. Nutr. 2018; 57 (Suppl 1): 1–14.

<sup>28</sup> Carding S., Verbeke K., Vipond D.T., et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. Microb. Ecol. Health Dis. 2015; 26: 26191.

<sup>29</sup> Hazime R., Eddehbi F.E., El Mojadili S., et al. Inborn errors of immunity and related microbiome. Front. Immunol. 2022; 13: 982772.

<sup>30</sup> Laniewski P., Ilhan Z.E., Herbst-Kralovetz M.M. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. Nat. Rev. Urol. 2020; 17 (4): 232–250.

<sup>31</sup> Wu L.Y., Yang T.H., Ou Y.C., Lin H. The role of probiotics in women's health: An update narrative review. Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2024; 63 (1): 29–36.

<sup>32</sup> Russo R., Edu A., De Seta F. Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 298 (1): 139–145.

<sup>33</sup> Rapisarda A.M.C., Caldaci L., Valenti G., et al. Efficacy of vaginal preparation containing Lacto bacillus acidophilus, lactic acid and deodorized garlic extract in treatment and prevention of symptomatic bacterial vaginitis: res ult from a single arm pilot study. Ital. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 30: 21–31.

рекомендован для применения во время и после любой антибактериальной терапии для восстановления нормальной микрофлоры влагалища, а также для профилактики бактериального вагиноза и ВВК. Комбинация лактобактерий при пероральном применении помогает в нормализации микрофлоры влагалища, способствует восстановлению местного иммунитета, рН вагинальной среды и снижая риск рецидивов вагинальных инфекций.

Пробиотик Дуожиналь® применяются в качестве базового курса: по две капсулы в сутки пять дней, затем по одной капсуле в сутки в течение десяти дней. Поддерживающий курс: по одной капсуле в сутки в течение десяти дней. Прием по данной схеме следует повторять ежемесячно в течение шести месяцев. При необходимости курсы можно повторить. Дуожиналь® целесообразно использовать в целях профилактики рецидивов ВВК совместно с интравагинальным

пробиотиком Лактожиналь® по рекомендации врача.

В заключение профессор Н.В. Мингалева подчеркнула, что комплексная терапия рецидивирующего ВВК с использованием интравагинальных и пероральных пробиотиков (Лактожиналь®, Дуожиналь®) может повышать эффективность стандартных схем лечения и способствовать восстановлению нормальной микрофлоры влагалища, уменьшая вероятность рецидива заболеваний.

### Вагинальные инфекции: разлом в симфонии женского тела. Как найти гармонию

Как отметила в начале выступления доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Карина Рустамовна БОНДАРЕНКО, бактериальный вагиноз является наиболее распространенной формой вагинальных нарушений у женщин. Выделяют различные виды бактериального вагиноза: спорадический, рефрактерный, рецидивирующий. Спорадический бактериальный вагиноз может возникать под воздействием определенных этиологических факторов, в частности после курса антибактериальных препаратов. Как правило, симптомы спорадического бактериального вагиноза купируются с помощью специальных лекарственных средств или самостоятельно. При рефрактерном течении бактериального вагиноза бактериальные возбудители продолжают персистировать после лечения в высоких концентрациях. Наиболее часто встречающимся в реальной клинической практике считается рецидивирующий

бактериальный вагиноз. Среди частых причин рецидивов бактериального вагиноза – формирование бактериальных биопленок.

В течение многих лет ведущая роль в патогенезе бактериального вагиноза отводилась виду бактерий *Gardnerella vaginalis*. В последних исследованиях активно обсуждается этиологическое значение в развитии бактериального вагиноза присоединения к *G. vaginalis* таких микроорганизмов, как *Fannyhessea vaginae*, *Prevotella bivia*. Лечение пациенток с бактериальным вагинозом прежде всего направлено на восстановление нормального микробиоценоза влагалища. Согласно общепринятому протоколу, медикаментозное лечение бактериального вагиноза осуществляется производными группы нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол и др.), а также клиндамицином. Несмотря на проведенную терапию, в ряде случаев наблюдается рефрактерный ответ на лечение и рецидивы заболевания. Увеличение частоты рефрактерного течения бактериального вагиноза обусловлено распространением

антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, в том числе к нитроимидазолу, клиндамицину, как отдельных планктонных форм, так и биопленочных.

Антибиотики обеспечивают кратковременное лечение бактериального вагиноза, однако в ряде случаев они не дают стабильного долгосрочного эффекта. Сегодня рассматриваются три основные гипотезы развития рецидивирующего бактериального вагиноза: неспособность устранить патогенную биопленку в ходе антибактериальной терапии<sup>34</sup>, отсутствие восстановления нормальной микробиоты влагалища после лечения<sup>35</sup> и реинфицирование<sup>36</sup>.

По словам докладчика, в клинических рекомендациях Международного союза по борьбе с ИППП (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI) представлены поведенческие вмешательства для снижения риска развития бактериального вагиноза и его рецидивов. Отмечается, что бактериальный вагиноз связан с курением и вагинальным спринцеванием. Однако пока не получено доказательств того, что отказ от курения и спринцевания уменьшает частоту бактериального вагиноза. Использование

<sup>34</sup> Swidsinski A., Loening-Baucke V., Bengmark S., et al. Bacterial biofilm suppression with antibiotics for ulcerative and indeterminate colitis: consequences of aggressive treatment. Arch. Med. Res. 2008; 39 (2): 198–204.

<sup>35</sup> Abbe C., Mitchell C.M. Bacterial vaginosis: a review of approaches to treatment and prevention. Front Reprod. Health. 2023; 5: 1100029.

<sup>36</sup> Ratten L.K., Plummer E.L., Murray G.L., et al. Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. BJOG. 2021; 128 (4): 756–767.

презервативов, комбинированных оральных контрацептивов, инъекций/имплантов прогестерона снижает частоту бактериального вагиноза. Частота бактериального вагиноза увеличивается с появлением новых и нескольких половых партнеров.

По другим данным, лечение половых партнеров женщин с бактериальным вагинозом не увеличивает частоту клинического выздоровления, симптоматического улучшения и не сокращает частоту рецидивов<sup>37</sup>.

В клинических рекомендациях CDC 2021 г. приводятся результаты исследований, где описываются попытки лечить партнеров-мужчин тех женщин, которые страдают бактериальным вагинозом. Так, лечение партнера-мужчины метронидазолом перорально в сочетании с нанесением крема клиндамицина на кожу полового члена приводило к клиническому улучшению и снижению бактериального разнообразия во влагалище пациентки на 28-й день лечения<sup>38</sup>. Исследование применения семидневного режима перорального приема метронидазола для лечения половых партнеров женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом не показало, что лечение партнера-мужчины снижает частоту рецидивов бактериального вагиноза у женщин. Тем не менее лечение бактериального вагиноза у женщин, партнеры которых принимали метронидазол, было более эффективным<sup>39</sup>.

Как отметила К.Р. Бондаренко, фармакологическая стратегия лечения бактериального вагиноза заключается в применении не только антибактериальных препаратов, но также пре- и пробиотиков, полимеров (не зарегистрированы

для лечения бактериального вагиноза на территории РФ).

В отличие от других стран в России накоплен большой опыт применения пробиотических препаратов в клинической практике лечения различных заболеваний. Пробиотики нашли широкое применение для профилактики и лечения ряда заболеваний урогенитального, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В зарубежных странах только в руководстве IUSTI 2018 г. была отмечена возможная потенциальная роль вагинальных пробиотиков в лечении рецидивирующего бактериального вагиноза. В последние годы позиция ведущих мировых медицинских сообществ в отношении эффективности применения пробиотических препаратов изменилась. Так, в протоколе CDC 2021 г. по лечению бактериального вагиноза с целью профилактики рецидивов заболевания рассматривается использование вагинальных пробиотиков с лактобактериями. Однако, поскольку Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) не зарегистрировало ни одного пробиотического продукта в качестве лекарственного средства, в США официальное использование пробиотиков в схеме лечения бактериального вагиноза невозможно<sup>40</sup>.

В 2023 г. в Германии были опубликованы рекомендации по лечению бактериального вагиноза, в которых ведущей стратегией преодоления рецидивов заболевания определено использование пробиотиков в пероральной и топической лекарственной форме.

Следует отметить, что на территории Евросоюза предъявляются

особые требования к качеству штаммов пробиотиков. Прежде всего для производства пробиотиков для медицинского применения используют штаммы микроорганизмов с подтвержденными клиническим терапевтическим действием и безопасностью. Пробиотические штаммы микроорганизмов всесторонне изучаются в доклинических и клинических исследованиях для определения уровня эффективности и безопасности. После исследований штаммы микроорганизмов с подтвержденными клиническим терапевтическим действием и безопасностью получают статус «квалифицированная презумпция безопасности» (QPS). Оценка безопасности микроорганизмов проводится Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority – EFSA). После того как EFSA присваивает микроорганизму статус QPS, он включается в список рекомендованных биологических агентов статуса QPS для оценки риска безопасности. Члены рабочей группы по биологическим опасностям (Biological Hazards – BIOHAZ) оценивают два раза в год результаты опубликованных работ и обновляют перечень QPS. Только после прохождения многоступенчатого рецензирования всех исследований пробиотик выводится на рынок.

В настоящее время все больший интерес у исследователей вызывают вопросы эффективности пробиотиков в комплексном лечении заболеваний мочеполовой системы женщины. В ряде исследований продемонстрированы эффекты терапии пробиотиками при бактериальном вагинозе. Доказано, что при одновременном

<sup>37</sup> Amaya-Guio J., Viveros-Carreño D.A., Sierra-Barríos E.M., et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 10 (10): CD011701.

<sup>38</sup> Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Danielewski J.A., et al. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples – A pilot study. *PLoS One.* 2018; 13 (1): e0190199.

<sup>39</sup> Schwelbe J.R., Lensing S.Y., Lee J., et al. Treatment of male sexual partners of women with bacterial vaginosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (3): e672–e679.

<sup>40</sup> Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. CDC, 2021.

использовании с метронидазолом пробиотические штаммы лактобактерий способны внедряться в биопленки, созданные *G. vaginalis* и *F. vaginae*, и вызывать их деструкцию<sup>41</sup>.

В исследованиях последних лет получены данные в отношении уникальных свойств лактобактерий штамма *L. casei rhamnosus*. Установлено, что на фоне применения вагинального пробиотика, содержащего *L. casei rhamnosus*, нормализация pH влагалища наступает уже в течение первых суток<sup>24</sup>.

Кроме того, как уже отмечалось, *L. casei rhamnosus* вырабатывает молочную кислоту в шесть раз активнее, чем обычные лактобактерии. В ходе исследования была изучена способность пробиотического штамма *L. rhamnosus* прикрепляться к клеткам шейки матки и влагалища и влиять на жизнеспособность основных патогенов, вызывающих вагиноз, – *P. bivia*, *G. vaginalis*, а также *C. albicans*. Доказано, что *L. casei rhamnosus* проявляют выраженную антагонистическую активность в отношении *P. bivia*, *G. vaginalis*, *C. albicans*, подавляют их рост и способствуют нормализации состава микробиоты. Исследователи сделали вывод, что данный пробиотический штамм представляется перспективным для использования в комплексной терапии вагиноза<sup>42</sup>. Пробиотический препарат Лактожиналь® содержит лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini*. Выпускается в форме капсул с желатиновой оболочкой для интравагинального введения. Каждая капсула содержит не менее  $1 \times 10^8$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий. Показания к применению препарата

Лактожиналь® – восстановление нормальной микрофлоры влагалища с первого дня антибактериальной терапии бактериального вагиноза или сразу после ее завершения, подготовка к проведению плановых гинекологических операций, предродовая подготовка беременных женщин, входящих в группу риска в отношении бактериального вагиноза, профилактика рецидивов ВВК после лечения антимикотиками.

Согласно современным отечественным клиническим рекомендациям Минздрава России «Бактериальный вагиноз», применение штамма лактобактерий *L. casei rhamnosus* в форме вагинальных пробиотических препаратов рассматривается в целях профилактики рецидивов бактериального вагиноза после антибактериальной терапии (уровень убедительности рекомендаций А).

Имеющиеся данные указывают на наличие механизмов транслокации пробиотических лактобактерий из дистальных отделов кишечника в урогенитальный тракт. Пероральное применение пробиотических штаммов микроорганизмов, сохраняющих жизнеспособность после прохождения через ЖКТ, приводит к бактериальной колонизации влагалища. Польза пероральных пробиотиков для вагинального биотопа прежде всего обусловлена возможностью прямой миграции вследствие анатомической близости биотопов. Кроме того, положительное действие пероральных пробиотиков на микробиоту влагалища достигается опосредованно – через восстановление общего иммунного статуса организма в кишечнике,

что приводит к нормализации вагинальной лактофлоры<sup>43</sup>. Исследователи не исключают путь гематогенной диссеминации после транслокации через кишечную стенку в системный кровоток, поскольку в крови обнаруживается множество различных видов «дремлющих» бактерий<sup>44</sup>.

В настоящее время для нормализации вагинальной микрофлоры успешно используют комбинации пробиотических штаммов для перорального применения, способствующих снижению колонизации влагалища патогенными бактериями. В клиническом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 48 женщин с бактериальным вагинозом получали метронидазол в течение семи дней и одновременно комбинированный пероральный пробиотик (*L. rhamnosus* HN001 + *L. acidophilus* La-14) или плацебо. Исследование показало, что на фоне включения в схему терапии перорального пробиотика у пациенток снижалась частота рецидивов бактериального вагиноза в течение шести месяцев в 2,6 раза по сравнению с плацебо. Таким образом, применение перорального пробиотика с лактобактериями штаммов *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* La-14 может стать безопасным и эффективным средством для восстановления здоровой микрофлоры влагалища и предотвращения рецидивов бактериального вагиноза<sup>45</sup>.

Пероральный пробиотик Дуожиналь® содержит два штамма молочнокислых бактерий *L. rhamnosus* (HN001) и *L. acidophilus* (La-14). В исследованиях доказано, что *L. rhamnosus* (HN001)

<sup>41</sup> McMillan A., Dell M., Zellar M.P., et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2011; 86 (1): 58–64.

<sup>42</sup> Coudeyras S., Jugie G., Vermerie M., Forestier C. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2008; 2008: 549640.

<sup>43</sup> Reid G., Bruce A.W. Urogenital infections in women: can probiotics help? *Postgrad. Med J.* 2003; 79 (934): 428–432.

<sup>44</sup> Potgieter M., Bester J., Kell D.B., Pretorius E. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. *FEMS Microbiol. Rev.* 2015; 39 (4): 567–591.

<sup>45</sup> Russo R., Karadja E., De Seta F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef. Microbes*. 2019; 10 (1): 19–26.



Лечение бактериального вагиноза, ВВК и других инфекционных заболеваний мочеполовой системы женщины остается актуальной проблемой, требующей комплексного решения. Применение в комплексной терапии вагинальных инфекций современных пробиотиков, в состав которых входят лактобактерии с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью, способствует восстановлению нормальной микробиоты влагалища после противомикробной терапии, а также позволяет снизить риск развития рецидивов заболеваний

и *L. acidophilus* (La-14) способны колонизировать влагалище при пероральном применении и сохраняться там через неделю после окончания приема<sup>46</sup>.

Важно, что штаммы *L. rhamnosus* (HN001) и *L. acidophilus* (La-14) в составе Дуожиналь® оказывают синергичный эффект, что позволяет эффективно нормализовать вагинальную микрофлору, восстановить pH вагинальной среды и местный иммунитет.

К.Р. Бондаренко подчеркнула, что поддерживающий курс пробиотика Дуожиналь® (одна капсула десять дней ежемесячно в течение шести месяцев) особенно эффективен в ранней пролиферативной фазе менструального цикла, когда женщины с рецидивирующим бактериальным вагинозом наиболее уязвимы. В этом периоде увеличение pH влагалищной среды снижает колонизацию влагалища лактофлорой. Происходит повышение концентрации ионов железа, которые являются факторами роста анаэробов *G. vaginalis*, *F. vaginae*.

Что касается лечения ВВК, первой линией терапии заболевания остаются азоловые антимикотики.

Доказано, что применение пробиотиков во время и после лечения ВВК способствует более быстрому восстановлению нормального состава микробиоты влагалища и снижению риска развития рецидивов.

В ряде исследований установлено, что частота рецидивов ВВК увеличивается в лютеиновой фазе цикла и при беременности. Дело в том, что эстроген-индуцированная пролиферация клеток и прогестерон-индуцированный цитолиз высвобождают гликоген. Это приводит к повышению уровня глюкозы и соответственно возникновению условий для развития ВВК<sup>47</sup>.

Целью лечения рецидивирующего ВВК является купирование острого рецидива, микологическая эрадикация с использованием антимикотиков азолового ряда. Далее назначается поддерживающая противорецидивная терапия, которая включает еженедельное использование антимикотиков азолового ряда в течение полугода, а также пробиотики.

В рандомизированных клинических исследованиях показано, что использование пробиотиков может быть одной из стратегий

лечения и профилактики рецидивирующего ВВК.

Результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ, в котором оценивали эффективность и безопасность пробиотического препарата, содержащего культуру *L. casei rhamnosus Doderleini* (Лактожиналь®, капсулы вагинальные), в профилактике рецидивов ВВК, показали, что назначение интравагинального пробиотика после антимикотической терапии в два раза снижает риск рецидивов ВВК<sup>48</sup>.

Кроме того, эффективность в профилактике рецидивов ВВК продемонстрировал пероральный пробиотик Дуожиналь®. Его можно назначать при ВВК и смешанных вагинальных инфекциях, в том числе на фоне терапии противомикробными и противовирусными препаратами.

Подводя итог, К.Р. Бондаренко подчеркнула, что вагинальные инфекции сопровождаются снижением качества жизни женщины, высоким риском рецидивирования и развития осложнений. Лечение бактериального вагиноза, ВВК и других инфекционных заболеваний мочеполовой системы женщины остается актуальной проблемой, требующей комплексного решения. Применение в комплексной терапии вагинальных инфекций современных пробиотиков, в состав которых входят лактобактерии с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью, способствует восстановлению нормальной микробиоты влагалища после противомикробной терапии, а также позволяет снизить риск развития рецидивов заболеваний. ❁

<sup>46</sup> De Alberti D., Russo R., Terruzzi F., et al. Lactobacilli vaginal colonisation after oral consumption of Respecta® complex: a randomised controlled pilot study. Arch. Gynecol. Obstet. 2015; 292 (4): 861–867.

<sup>47</sup> Eckert L.O., Hawes S.E., Stevens C.E., et al. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. Obstet. Gynecol. 1998; 92(5): 757–765.

<sup>48</sup> Башмакова Н.В., Волкова Н.Ю., Гнатко Е.П. и др. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ). Акушерство и гинекология. 2017; 6: 135–142.

# ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВОССТАНОВЛЕНИЮ И ЗАЩИТЕ МИКРОФЛОРЫ\*



Лактобактерии *L.casei rhamnosus Doderleini*

## ВАГИНАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ

- Направленное местное действие
- Дополнительная питательная среда для роста полезных лактобактерий\*\*\*1
- Не содержит гормонов<sup>1</sup>



Помогают восстановить баланс полезной микрофлоры и pH вагинальной среды<sup>1,4</sup>



Способствуют восстановлению местного иммунитета<sup>1,4</sup>



Способствуют защите от повторного возникновения дискомфорта в интимной зоне\*\*\*\* 1-3,4,5



Лактобактерии Дуожиналя ингибируют рост кишечных и вагинальных патогенов<sup>6</sup>



Лактобактерии *L. rhamnosus HN001* и *L. acidophilus La-14*

## КАПСУЛЫ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

- Забота о кишечной и вагинальной микрофлоре<sup>4</sup>
- Лактобактерии можно применять совместно с противомикробными средствами<sup>2-4</sup>
- Используется в любом возрасте<sup>4</sup>

\*Лактобактерии помогают в нормализации микрофлоры влагалища, способствуя защите от инфекционных заболеваний мочеполового тракта, восстановлению местного иммунитета и pH вагинальной среды; \*\*По сравнению с другим БАД для перорального применения, используемым для восстановления интимной микрофлоры; \*\*\*Лактоза моногидрат; \*\*\*\*Дискомфорт в интимной зоне, связанный с обострением бактериального вагиноза или вульвовагинального кандидоза; 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лактожиналь®; 2. R. Russo and F. De Seta Evidence-based mixture containing Lactobacillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial Beneficial Microbes, 2019; 10 (1): 19–26; 3. R. Russo, E. Karadja Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment Mycoses, 2019; 62: 328–335; 4. Листок-вкладыш к БАД Дуожиналь®; 5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин 2019; 6. ИППП – инфекции, передающиеся половым путем. Во время и/или после специфической антимикробной, противовирусной иммуномодулирующей терапии урогенитальных инфекций и заболеваний, передающихся половым путем (гонорея, хламидиоз, уrogenитальный герпес, папилломавирусная инфекция и т. д.); 6. Будилова О. В., Спаськова Е. В., Шалепа К. В., Хуснутдинова Т. А., Крысанова А. А., Синякова А. А., Беспалова О. Н., Савичева А. М. Антагонистическая и антибактериальная активность Lactobacillus rhamnosus HN001 и Lactobacillus acidophilus La-14, входящих в состав Дуожиналь® // Журнал акушерства и женских болезней. 2024. Т. 73. № 3. С. 27–39. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD630698>

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ НАУЧНОЙ И ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

реклама



На вашей стороне. Ради жизни

ООО «Безен Хелскеа РУС». Россия, Москва, ул 2-я Звенигородская, д. 12, стр. 1, помещ. 13Н. Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. [www.bezen.rf](http://www.bezen.rf)



Узнайте больше на сайте ДуоЛакт.рф

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Реабилитация после родов: неупущенные возможности

*Роды являются основным фактором, приводящим к развитию недостаточности мышц тазового дна, что обуславливает целесообразность своевременной коррекции дисфункции тазового дна в послеродовом периоде. Актуальным подходам к реабилитации женщин после родов было посвящено выступление заведующей отделением эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, президента Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии, заслуженного врача РФ, профессора Инны Анатольевны АПОЛИХИНОЙ, прозвучавшее на XXV Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя».*



Дисфункция тазового дна является значимой проблемой для женщин репродуктивного возраста в послеродовом периоде, приводя впоследствии к развитию различных типов недержания мочи и кала, хронических мочеполовых инфекций, опущению тазовых органов, хронической тазовой боли, вульводинии и диспареунии, сексуальной дисфункции. В связи с этим актуальными остаются вопросы ранней диагностики дисфункции тазового дна и оптимальных схем реабилитации пациенток в послеродовом периоде.

Метод ультразвуковой визуализации – важный инструмент своевременной диагностики дисфункции тазового дна. Визуализация в режиме 3D позволяет определить осевую плоскость с хорошим пространственным и временным разрешением. Режим томографических срезов, подобно магнитно-резонансной томографии, помогает послойно оценить все структуры и дифференцировать микротравмы мышц тазового дна. Ультразвуковое исследование тазового дна в режиме 3D позволяет изучать структуры тазового дна в динамике – от состояния покоя к состоянию напряжения (проба Вальсальвы, кашлевая проба).

Для диагностики дисфункции тазового дна также применяют цифровые периметры, влагалищные манометры, цифровые электромиографы.

С помощью современных аппаратных методов для лечения дисфункции тазового дна у женщин в послеродовом периоде можно решать проблему консервативным путем. В настоящее время в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова широко применяются радиоволновые технологии, например динамическая квадрупольная радиочастота (ДКРЧ) в послеродовой реабилитации. Метод ДКРЧ продемонстрировал эффективность и безопасность при лечении женщин со стрессовым недержанием мочи легкой степени, вульводинией, дерматозами вульвы (СЛ, простой плоский лишай) и др. Особого внимания заслуживает метод тренировки мышц тазового дна (ТМТД), применяемый в домашних условиях. Комплекс упражнений дополняют наборы влагалищных тренажеров, примерами которых служат вагинальные конусы и вагинальные шарики. Благодаря появлению современных устройств ТМТД стала намного комфортнее.

Как известно, сухость во влагалище считается ключевым симптомом лактационной аменореи. Для ее лечения используются различные виды лазерного, радиоволнового воздействия, карбокситерапия.

В практической медицине, в частности при недержании мочи, атрофии слизистой оболочки вульвы и влагалища, для интимного омоложения, активно применяется инновационная лазерная технология. При синдроме «широкого влагалища» эффективным методом лечения считается фракционный фототермолиз на CO<sub>2</sub>-лазерной основе (DERMAXEL).

Уже более двух десятилетий у пациенток с опущением или выпадением половых органов после родов используются урогинекологические пессарии. Подбор пессария в зависимости от вида и степени пролапса, возможность его самостоятельного введения делают данный метод лечения востребованным в послеродовой реабилитации.

Карбокситерапия также занимает свою нишу в послеродовой реабилитации. С помощью этого безопасного метода удастся бороться со стриями и атонией кожи, сухостью вульвы и влагалища и диспареунией.



# ДЕПАНТОЛ®

NIZHPHARM  
GROUP



*ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬШИНСТВА ВИДОВ ИНТИМНЫХ ИНФЕКЦИЙ  
У ЖЕНЩИН, БЕЗ АНТИБИОТИКОВ И ГОРМОНОВ –  
С ЭФФЕКТОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ.*



*БЕРЕЖНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ  
ИНТИМНОЙ МИКРОФЛОРЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПОСЛЕ  
ПРИЕМА АНТИБИОТИКОВ, АНТИМИКОТИКОВ.*

Реклама

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



При наличии разрывов мягких тканей родовых путей с возможными инфекционными осложнениями необходима дополнительная фармакотерапия, характеризующаяся антисептическим и регенерирующим эффектами. Сегодня в арсенале акушеров-гинекологов имеется препарат Депа́нтол – антисептик широкого спектра действия с эффектом заживления.

Депа́нтол – комбинированный препарат, в состав которого входят хлоргексидин и декспантенол. Хлоргексидин активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных бактерий: *Treponema pallidum*, *Chlamidia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., дрожжей, дерматофитов, простейших (*Trichomonas vaginalis*). Декспантенол стимулирует регенерацию слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, увеличивает прочность коллагеновых волокон<sup>1</sup>, снижает гиперемиию и отек в области шва<sup>2</sup>. За счет стимуляции процессов миграции эпителиальных клеток под воздействием декспантенола происходит более ранняя эпителизация раневой поверхности, снижается риск инфекции<sup>3</sup>.

Установлено, что патогены сохраняют 100%-ную чувствительность к хлоргексидину и 84%-ную – к декспантенолу. Особенностью хлоргексидина также является способность разрушать полимикробные биопленки. Благодаря этому в эпоху растущей антибиотикорезистентности препарат Депа́нтол демонстрирует высокую антимикробную и антибиопленочную эффективность.

Депа́нтол (суппозитории вагинальные) разрешен к применению при беременности и лактации, в послеродовом периоде. Депа́нтол назначают при бактериальном вагинозе (БВ) беременным в третьем триместре, а также кормящим женщинам, имеющим разрывы мягких тканей с наложением швов во время родов.

В наблюдательном исследовании оценивали эффективность и безопасность вагинальных суппозиториев Депа́нтол при БВ у беременных перед родами<sup>4</sup>. Обследованы 87 беременных с верифицированным диагнозом БВ на сроке 34–37 недель. Женщинам назначали Депа́нтол по одному вагинальному суппозиторию два раза в сутки в течение десяти дней. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и хорошем профиле безопасности препарата Депа́нтол. После проведенного лечения лишь у пяти беременных сохранялись выделения из половых путей. Все пациентки отмечали отсутствие неприятного запаха, зуда, жжения и дискомфорта во влагалище. По данным рН-метрии, только у двух женщин при повторном исследовании уровень рН превысил 4,5. По данным микроскопии влагалищного мазка, повторные признаки БВ в виде ключевых клеток были выявлены у шести беременных. Не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

В другом исследовании изучали эффективность препарата Депа́нтол в лечении рожениц с травмами мягких тканей после родов. Участницы были разделены на две группы: 73 пациенткам первой группы назначали терапию препаратом Депа́нтол, 48 пациенткам второй – традиционный

метод обработки швов<sup>2</sup>. Показано преимущество препарата Депа́нтол перед традиционным методом в отношении ускоренного заживления и значимого уменьшения признаков воспаления. По данным исследования, у всех пациенток первой группы отмечалось заживление шва первичным натяжением, в то время как у двух пациенток второй группы сохранялись признаки гиперемии и отек на протяжении всех дней осмотра, имело место частичное расхождение швов, в связи с чем проводилось дополнительное лечение (обработка раствором перекиси водорода, тампоны с гипертоническим раствором, а также антибактериальная терапия). Через пять дней наблюдения у 85% пациенток первой группы полностью купировалось воспаление, у 25% пациенток второй группы в мазке сохранялись воспалительные изменения, у двух пациенток были диагностированы инфицированные швы.

По мнению профессора И.А. Аполихиной, весьма перспективным методом, применяемым китайскими коллегами в послеродовом периоде, является воздействие на гладкую мускулатуру матки с помощью низкоинтенсивного ультразвука LIFU (low-intensity focused US) с целью повышения ее напряжения, частоты и активности сокращения. Востребовано и такое новое направление, как обучение персонала для работы с женщинами в послеродовом периоде.

В заключение эксперт констатировала, что наступила эра мультимодальной послеродовой реабилитации с использованием инновационных технологий. 📌

<sup>1</sup> Общая характеристика лекарственного препарата Депа́нтол ЛП-№(004082)-(PT-RU), 20.12.2023.

<sup>2</sup> Селихова М.С., Абабеян Н.В., Панкратов С.Б. Инновации в лечении рожениц с родовым травматизмом. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2013; 4: 28–31.

<sup>3</sup> Роговская С.И., Терехнева Л.А., Подзолкова Н.М. Комплексная терапия заболеваний шейки матки с применением препаратов Депа́нтол и Лавомакс. Акушерство и гинекология. 2014.

<sup>4</sup> Селихова М.С., Абабеян Н.В. Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами. Доктор.Ру. 2020; 19 (6): 36–39.



# Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



## Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

## Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



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



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



<https://ok.ru/group/68846800994349>

# ЦЕРВИКОН®-ДИМ

суппозитории вагинальные

НОВАЯ  
УПАКОВКА

Единственный в России  
лекарственный препарат  
с прямым показанием – лечение  
дисплазии шейки матки<sup>1,3</sup>



- Ускоряет элиминацию ВПЧ-инфицированных клеток<sup>1</sup>
- Обладает противоопухолевой активностью в отношении ВПЧ-инфицированных клеток<sup>2</sup>
- Значительно повышает вероятность регрессии дисплазии шейки матки<sup>2</sup>



## ОСТАНОВИТЬ РАЗВИТИЕ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ В ВАШИХ РУКАХ!

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦЕРВИКОН®-ДИМ.** Регистрационное удостоверение: ЛП-004939-290121. Торговое наименование: ЦЕРВИКОН®-ДИМ. Международное непатентованное или группировочное наименование: дииндолилметан. Лекарственная форма: суппозитории вагинальные. Состав: один суппозиторий содержит действующее вещество – дииндолилметан 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: прочие противоопухолевые препараты. Код АТХ: L01XX. Показания к применению: лечение дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) шейки матки (независимо от результатов выявления папилломавирусной инфекции методом ПЦР). Противопоказания: индивидуальная непереносимость любого из компонентов препарата. Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Противопоказано применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и рекомендуемые дозы. Интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. Побочное действие: препарат обычно хорошо переносится пациентами. В некоторых случаях могут возникать обычно обратимые нежелательные явления: нарушения со стороны иммунной системы – крапивница, зуд; нарушения со стороны сердца – укорочение атриовентрикулярного проведения; нарушения со стороны сосудов – повышение артериального давления; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея. Условия отпуска: по рецепту.

1. Инструкция по медицинскому применению Цервикон®-ДИМ РУ № ЛП-004939-290121 от 29.01.2021. 2. Сухих Г.Т. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациенток с цервикальной неоплазией (CIN –II). Акушерство и гинекология, 2018; 9: 91–98. 3. Адаптировано из источника: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Дииндолилметан&m=mnpn> на день обращения 26.05.2021.

Номер регистрационного удостоверения ЛП-004939-290121

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ООО «Алцея», Россия, 129110, г. Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 6, помещение I  
Тел. +7 (495) 502-92-47. E-mail: [medinfo@alceapharma.ru](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)



CER/RU/122023/811

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ