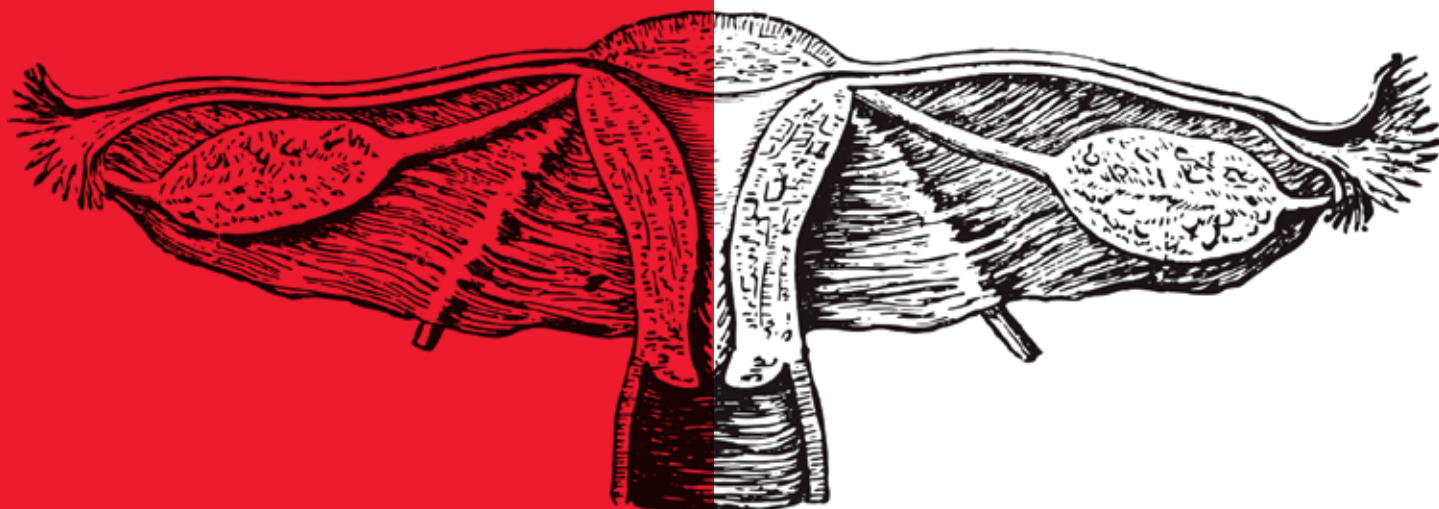


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **20** ТОМ 21
2025



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 2

Эффективность
трансдермальной
гормональной системы
на основе
этинилэстрадиола
и норэргестромина
при первичной
дисменорее

6

Место современных
лекарственных
препаратов
для нормализации
микрофлоры
мочеполовой системы
в комплексной терапии
вагинальных инфекций

12

Дифференцированный
подход
к лечению беременных
с бактериальным
вагинозом
во втором триместре

44



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Чем бы она ни занималась...

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И КОМФОРТ
ИМЕЮТ ЗНАЧЕНИЕ**



Это мой выбор: свобода строить свою жизнь так, как я считаю нужным, не боясь потерять контроль над ней.

Евра® (Evra) – это то, что мне действительно нужно: удобство, позволяющее применять средства контрацепции всего один раз в неделю. Какое счастье, что мне не нужно ежедневно принимать таблетки и я могу потратить свое время на то, что по-настоящему важно!

Евра® – это то, что я хочу.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия



ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-18-80,
e-mail: GRFarma@g-richter.ru. Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049,
4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-15-55, e-mail: centr@g-richter.ru, www.g-richter.ru

Евра® ...

Эффективная фармакотерапия. 2025.
Том 21. № 20.
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, академик 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. 2025.
Volume 21. Issue 20.
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)
Fait 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. СМЕРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

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

Аллергология и иммунология
Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Т.П. МАРКОВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА, Н.С. ТАТАУРШЧИКОВА,
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. ГАДЖИГОРОВА, 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. ЛИШЧУК, 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. ШЧЕРБАКОВА
(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. ИСАКИН, 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, T.P. MARKOVA,
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. GADZHIGOROVA, 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. MAMEDOV,
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. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, 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. ANTSEFEROV, 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, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

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.

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.

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

Содержание

Клинические исследования

- Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА
Трансдермальная гормональная система в лечении
первичной дисменореи: опыт применения у пациенток
раннего репродуктивного возраста 6
- Ю.Е. КИЖАЕВ, Л.Г. СОЗАЕВА, М.Б. ОБУХОВА,
С.С. ИСМАИЛОВА, А.Н. КАЛИНСКАЯ, Е.Е. МАСС
Неспецифические вагиниты:
стратегия комплексной локальной терапии 12
- Л.В. ХРУЩ, Е.И. МАНУХИНА
Возможности комбинированного скрининга с ADAM-12
в прогнозировании преэклампсии 20
- Т.В. ШЕЛКОВНИКОВА, Е.В. СИБИРСКАЯ, Г.В. ВАВИН,
Е.С. ПОЛЕННИКОВА, П.О. НИКИФОРОВА
Влияние тромбофилии и гестационной гипертензии на риск
развития сосудистых заболеваний сетчатки при беременности 24

Ретроспективные исследования

- И.А. ЛАПИНА, К.Т. БЕКМУРЗАЕВА
Риск невынашивания беременности после эксцизионного
лечения патологии шейки матки 32

Проспективные исследования

- Б.Х. АУШЕВА, Г.Р. КАСЯН, С.Г. ЦАХИЛОВА, Д.Ю. ПУШКАРЬ
Клинический профиль пациентки с тазовыми дисфункциями 38
- Н.З. МАММАЕВА, Е.И. МАНУХИНА
Персонализированный подход к лечению беременных
с бактериальным вагинозом 44

Обзор

- В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, В.А. ЛИНДЕ, Н.Ю. КРЫЛОВА,
Б.В. АРАКЕЛЯН, Н.С. КУЗЬМИНА, А.Ю. ЛЕГОНЬКАЯ,
Д.В. ФЕДОСОВА, Г.В. БЕЖЕНАРЬ
Перспективы изучения метаболического профиля
пациенток с эндометриозом 48
- Б.А. ДЖАБРАИЛОВА, Т.А. БАЗИЕВА, И.М. ОРДИЯНЦ
Морфофункциональные особенности эндометрия
при хроническом эндометрите и бесплодии 54
- Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН,
Е.В. ПЛАТОНОВА, В.Ю. СЕРЕГИНА
Новое в патогенезе эндометриоидных кист:
клеточные и иммунологические аспекты 60
- Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН, Д.С. АВЕТИСЯН,
А.А. ЗАКАРЯН, Е.В. ПЛАТОНОВА, З.У. ДЖАРУЛЛАЕВА
Аллотрансплантация и аутопересадка
в акушерстве и гинекологии 70
- Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА, Т.С. ПАНАСЕНКО,
М.А. ФИЛАТОВА, Е.Д. БУРХАНСКАЯ, Е.А. ВОЛКОВА,
В.В. БДОЯН, А.Ю. КУРМАНГАЛЕЕВА
Вирильный синдром у подростков: этиопатогенез
и клинико-диагностические особенности 76
- Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН,
Е.И. КРЫЛОВА, С.Л. БАРСЕГЯН, В.Ю. СЕРЕГИНА
Современный взгляд на фолликулогенез и методы его активации 84
- Е.В. СИБИРСКАЯ, Н.А. СЕМИН, Д.Д. ВОЛЧЕК
Сепсис и его клинико-диагностические аспекты 94

Медицинский форум

- Вульвовагинальные инфекции:
между клиническими рекомендациями и здравым смыслом 104
- Дефициты эпохи изобилия:
парадоксы гинекологической практики 110

Contents

Clinical Studies

- Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA
Transdermal Hormonal System in the Treatment
of Primary Dysmenorrhea: Experience in Early Reproductive
Age Patients
- Yu.Ye. KIZHAEV, L.G. SOZAEVA, M.B. OBUKHOVA,
S.S. ISMAILOVA, A.N. KALINSKAYA, Ye.Ye. MASS
Nonspecific Vaginitis:
a Strategy for Complex Local Therapy
- L.V. KHRUSHCH, Ye.I. MANUKHINA
Opportunities for Combined Screening with ADAM-12
to Predict Preeclampsia
- T.V. SHELKOVNIKOVA, Ye.V. SIBIRSKAYA, G.V. VAVIN,
Ye.S. POLENNIKOVA, P.O. NIKIFOROVA
The Effect of Thrombophilia and Gestational Hypertension
on the Risk of Retinal Vascular Diseases During Pregnancy

Retrospective Studies

- I.A. LAPINA, K.T. BEKMURZAIEVA
Risks of Miscarriage after Excisions Treatment of Cervical
Pathology

Prospective Studies

- B.Kh. AUSHEVA, G.R. KASYAN, S.G. TSAHILOVA, D.Yu. PUSHKAR
Clinical Profile of a Patient with Pelvic Dysfunctions
- N.Z. MAMMAIEVA, E.I. MANUKHINA
Personalized Approach to the Treatment of Pregnant Women
with Bacterial Vaginosis

Review

- V.F. BEZHENAR, V.A. LINDE, N.Yu. KRYLOVA,
B.V. ARAKELYAN, N.S. KUZMINA, A.Yu. LEGONKAYA,
D.V. FEDOSOVA, G.V. BEZHENAR
Prospects for Studying the Metabolic Profile of Patients
with Endometriosis
- B.A. DZHABRAILOVA, T.A. BAZIEVA, I.M. ORDINYANTS
Morphofunctional Features of the Endometrium in Chronic
Endometritis and Infertility
- L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN,
Ye.V. PLATONOVA, V.Yu. SEREGINA
New in the Pathogenesis of Endometrioid Cysts:
Cellular and Immunological Aspects
- L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN, D.S. AVETISYAN,
A.A. ZAKARYAN, Ye.V. PLATONOVA, Z.U. DZHARULLAEVA
Allotransplantation and Autotransplantation in Obstetrics
and Gynecology
- Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA, T.S. PANASENKO,
M.A. FILATOVA, Ye.D. BURKHANSKAYA, Ye.A. VOLKOVA,
V.V. BDOYAN, A.Yu. KURMANGALEEVA
Viral Syndrome in Adolescents: Etiopathogenesis and Clinical
and Diagnostic Features
- L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN,
Ye.I. KRYLOVA, S.L. BARSEGYAN, V.Yu. SEREGINA
Modern Views on Folliculogenesis and Methods of Its Activation
- Ye.V. SIBIRSKAYA, N.A. SEMIN, D.D. VOLCHEK
Sepsis and Its Clinical and Diagnostic Aspects

Medical Forum

- Vulvovaginal Infections:
Between Clinical Recommendations and Common Sense
- The Scarcity of the Age of Abundance:
the Paradoxes of Gynecological Practice

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакотерапия» 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 и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



¹ Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

³ Российский университет медицины

Трансдермальная гормональная система в лечении первичной дисменореи: опыт применения у пациенток раннего репродуктивного возраста

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, П.О. Никифорова^{1, 2}

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

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О. Трансдермальная гормональная система в лечении первичной дисменореи: опыт применения у пациенток раннего репродуктивного возраста. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-6-11

Цель – оценить эффективность трансдермальной гормональной системы (ТГС) на основе этинилэстрадиола и норэлгестромина (ЕВРА) в облегчении симптомов первичной дисменореи у пациенток раннего репродуктивного возраста.

Материал и методы. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на базе отделения гинекологии Российской детской клинической больницы (Москва) с сентября 2024 г. по март 2025 г., участвовало 200 пациенток в возрасте 12–17 лет с первичной дисменореей средней и тяжелой степени, диагностированной на основании критериев Международного общества по изучению боли. Участницы исследования были рандомизированы на две равные группы: 100 пациенток основной группы получали ТГС ЕВРА, 100 пациенток контрольной – плацебо-пластырь. Длительность исследования составила три менструальных цикла. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ежедневно в течение менструации. Дополнительно определяли потребность в анальгетиках (количество нестероидных противовоспалительных препаратов в сутки), качество жизни (опросник SF-36), а также наличие побочных эффектов и нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. В группе ТГС ЕВРА наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ ($p < 0,001$) после первого, второго и третьего менструальных циклов. К концу третьего месяца лечения интенсивность боли в группе ТГС ЕВРА снизилась на 68%. В группе плацебо существенных изменений не отмечалось. Кроме того, зафиксированы значительное снижение количества дней использования анальгетиков ($p < 0,001$) и улучшение показателей физического и психического компонентов здоровья по опроснику SF-36 ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Удовлетворенность лечением была значительно выше в группе ТГС ЕВРА ($p < 0,001$). Наиболее частыми НЯ были головная боль (8%), тошнота (5%) и раздражение кожи в месте наклеивания пластыря (3%), не потребовавшие прекращения лечения. Серьезных НЯ не зарегистрировано. 82% пациенток изъявили желание продолжить терапию ТГС ЕВРА по окончании исследования.

Выводы. ТГС ЕВРА высокоэффективна и безопасна в лечении первичной дисменореи у пациенток раннего репродуктивного возраста. Применение ТГС ЕВРА значительно снижает интенсивность боли, уменьшает потребность в анальгетиках и улучшает качество жизни пациенток с первичной дисменореей. Результаты исследования подтверждают целесообразность включения ТГС ЕВРА в алгоритмы лечения пациенток раннего репродуктивного периода с первичной дисменореей.

Ключевые слова: первичная дисменорея, трансдермальная гормональная система, ЕВРА, этинилэстрадиол, норэлгестромин, боль, качество жизни, рандомизированное контролируемое исследование



Введение

Первичная дисменорея, определяемая как рецидивирующая боль внизу живота и/или пояснице, возникающая в отсутствие органической патологии со стороны органов малого таза, представляет собой актуальную проблему для здоровья девушек, особенно раннего репродуктивного возраста. Согласно глобальным данным, распространенность первичной дисменореи варьируется в широких пределах, достигая 45–85% среди женщин репродуктивного возраста, что делает ее одним из наиболее частых гинекологических состояний [1, 2]. Тяжелая форма дисменореи, характеризующаяся интенсивной болью и сопутствующими симптомами, такими как тошнота, слабость и головная боль, существенно влияет на качество жизни молодых девушек, приводя к пропускам занятий, снижению успеваемости и ограничению социальной активности [3]. По данным исследований, у пациенток с первичной дисменореей значительно снижаются показатели качества жизни по неспецифическому опроснику для оценки качества жизни SF-36 (The Short Form – 36), особенно в отношении физического функционирования, ролевой деятельности, обусловленной физическим состоянием, и общего состояния здоровья [4]. При оценке интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), у пациенток с тяжелой формой первичной дисменореи часто количество баллов достигает 7–10, что свидетельствует о выраженном болевом синдроме [5].

В настоящее время лечение пациенток с первичной дисменореей предусматривает использование фармакологических и нефармакологических методов. К первой линии медикаментозной терапии относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые эффективно купируют болевой синдром, подавляя синтез простагландинов [6]. Однако длительное применение НПВП ассоциируется с развитием нежелательных побочных эффектов, таких как гастроинтестинальные расстройства и сердечно-сосудистые осложнения, что ограничивает использование этих препаратов в долгосрочной перспективе [7].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), представляющие собой еще один эффективный метод лечения первичной дисменореи, оказывают комплексное воздействие на патогенез заболевания, включая снижение продукции простагландинов и объема менструальной кровопотери [8]. В подростковом периоде, особенно на начальных этапах применения КОК, целесообразно использовать препараты с низким содержанием этинилэстрадиола (20 мкг и менее). Это позволит минимизировать риск побочных эффектов, таких как тошнота, головная боль и нагрубание молочных желез, и повысить приверженность терапии [9]. Трансдермальные гормональные системы (ТГС) на основе этинилэстрадиола и норэргестромина (ЕВРА) – альтернативный метод гормональной контрацепции и лечения дисменореи, характеризующийся рядом преимуществ перед КОК. Речь, в частности, идет о стабильной концентрации гормонов в плазме крови, отсутствии эффекта «первого прохождения»

через печень, снижении риска пропусков приема препарата и улучшенной переносимости [10]. Систематический обзор и метаанализ показали, что ТГС на основе этинилэстрадиола и норэргестромина обладает сопоставимой эффективностью с пероральными КОК в отношении контрацепции, снижения интенсивности боли при дисменорее и повышения качества жизни [11]. Несмотря на имеющиеся данные об эффективности ТГС у женщин репродуктивного возраста с дисменореей, количество исследований эффективности и безопасности данного метода у пациенток раннего репродуктивного возраста ограничено. С учетом возрастающей потребности в безопасных и эффективных методах лечения первичной дисменореи у девушек раннего репродуктивного периода целью нашего исследования стала оценка эффективности и безопасности ТГС ЕВРА в лечении первичной дисменореи на основе опыта применения в отделении гинекологии Российской детской клинической больницы – филиала Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Полученные результаты могут внести вклад в разработку оптимальных стратегий лечения первичной дисменореи у пациенток данной возрастной группы.

Материал и методы

Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование проводилось с сентября 2024 г. по март 2025 г. и соответствовало принципам Хельсинкской декларации и требованиям GCP (Good Clinical Practice).

Критериями включения в исследование были:

- возраст от 12 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней;
- диагностированная первичная дисменорея средней и тяжелой степени, соответствующая критериям Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain) [12];
- регулярный менструальный цикл продолжительностью 21–38 дней в течение последних шести месяцев;
- отсутствие противопоказаний к применению ТГС ЕВРА (этинилэстрадиол/норэргестромин);
- подписанное добровольное информированное согласие от родителей (или законных представителей) и самой пациентки (для пациенток старше 15 лет).

Критерии исключения:

- вторичная дисменорея (органическая патология органов малого таза, например эндометриоз, аномалии и пороки женской репродуктивной системы, воспалительные заболевания органов малого таза);
- тяжелые сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, заболевания печени и почек);
- эндокринные нарушения (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы);
- нарушение свертываемости крови (наследственные тромбофилии);
- мигрень с аурой;
- применение гормональных препаратов (КОК, гормональные пластыри, вагинальные кольца) в течение последних трех месяцев до включения в исследование;

- гиперчувствительность к этинилэстрадиолу, норэргестрону или любому другому компоненту ТГС ЕВРА;
- индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$ (обоснование: у пациенток с избыточной массой тела эффективность ТГС может быть снижена);
- наличие половой жизни.

После скрининга и оценки соответствия критериям включения/исключения 200 пациенток были рандомизированы на две равные группы – основную и контрольную. В основной группе применяли ТГС ЕВРА (этинилэстрадиол 33,9 мкг/норэргестромин 203 мкг) в соответствии с инструкцией по применению: пластырь наклеивали на кожу живота, ягодицы, плеча или верхней части туловища на семь дней, затем пластырь заменяли новым (три пластыря в течение трех недель), после чего следовал семидневный перерыв. Пациентки контрольной группы получали плацебо-пластырь, идентичный по внешнему виду ТГС ЕВРА, по аналогичной схеме.

Рандомизация проводилась с использованием компьютерной программы генерации случайных чисел с блоками по 4, чтобы обеспечить равномерное распределение пациенток между группами. Распределение по группам было скрыто от исследователей и пациенток.

Длительность исследования составила три менструальных цикла (три месяца). В течение всего периода исследования пациенткам рекомендовалось вести дневник и фиксировать в нем интенсивность боли, потребность в анальгетиках и любые побочные эффекты, а также придерживаться стандартных гигиенических рекомендаций в отношении менструальной гигиены.

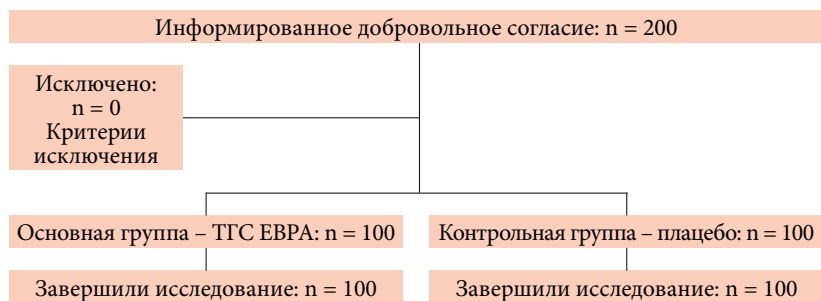


Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток (среднее $\pm$ SD)

Параметр	Группа ТГС ЕВРА (n = 100)	Группа плацебо (n = 100)	p
Возраст, лет	15,2 $\pm$ 1,8	15,4 $\pm$ 1,7	0,45
ИМТ, кг/м ²	21,5 $\pm$ 2,5	21,8 $\pm$ 2,7	0,56
Длительность менструального цикла, дни	28,5 $\pm$ 2,3	28,2 $\pm$ 2,5	0,62
Интенсивность боли по ВАШ	7,8 $\pm$ 1,2	7,9 $\pm$ 1,1	0,67
Продолжительность использования анальгетиков, дни	3,2 $\pm$ 0,8	3,1 $\pm$ 0,9	0,78
Опросник SF-36, PCS	45,2 $\pm$ 5,1	44,8 $\pm$ 4,9	0,65
Опросник SF-36, MCS	42,1 $\pm$ 6,2	41,5 $\pm$ 6,0	0,58

В качестве первичной конечной точки рассматривали изменение интенсивности боли от исходной точки до окончания третьего месяца лечения. Интенсивность боли оценивали по ВАШ ежедневно во время менструации.

Вторичными конечными точками служили:

- изменение количества дней использования анальгетиков (НПВП) во время менструации по сравнению с исходным уровнем;
- изменение качества жизни, оцениваемое с помощью опросника SF-36 [4], от исходной точки до окончания третьего месяца лечения;
- доля пациенток, сообщивших об уменьшении интенсивности боли на $\geq 50\%$ по ВАШ;
- оценка удовлетворенности лечением пациентками и исследователями с использованием пятибалльной шкалы Лайкерта (1 – крайне неудовлетворен, 5 – полностью удовлетворен).

Оценка безопасности предполагала:

- регистрацию всех нежелательных явлений (НЯ) и побочных эффектов (ПЭ) в период исследования, а также анализ серьезности НЯ и связи НЯ и ПЭ с применением ТГС ЕВРА или плацебо;
- определение изменений артериального давления и массы тела;
- проведение стандартного физикального осмотра при каждом визите.

Для оценки статистической значимости различий между группами использовали следующие методы:

- для сравнения количественных данных с нормальным распределением (интенсивность боли по ВАШ, количество дней приема анальгетиков, показатели SF-36) – t-критерий Стьюдента для независимых выборок или анализ ковариации (ANCOVA) с учетом исходных значений в качестве ковариаты;
- для сравнения количественных данных с ненормальным распределением (оценка удовлетворенности лечением) – U-критерий Манна – Уитни;
- для сравнения категориальных данных (доля пациенток с уменьшением интенсивности боли на $\geq 50\%$, частота НЯ и ПЭ) – критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера.

Статистическая значимость установлена на уровне $< 0,05$. Статистический анализ осуществлен с помощью программного обеспечения SAS, версия 9.3.

Результаты

В период с сентября 2024 г. по март 2025 г. в исследование было включено 200 пациенток, соответствовавших критериям включения/исключения. Пациентки были рандомизированы на две равные группы – основную (ТГС ЕВРА) и контрольную (плацебо). Важно отметить, что на протяжении всего периода исследования не зафиксировано ни одного случая выбывания из исследования, что обеспечивает высокую статистическую приверженность полученных результатов. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Пациентки в группах были сопоставимы по исходным демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1). Средний возраст пациенток группы ТГС ЕВРА составил $15,2 \pm 1,8$ года, пациенток группы



плацебо – $15,4 \pm 1,7$ года ($p = 0,45$). Средняя интенсивность боли по ВАШ на момент включения в исследование в основной группе составила $7,8 \pm 1,2$, в контрольной – $7,9 \pm 1,1$ ($p = 0,67$).

С помощью опросника SF-36 оценивали два компонента – PCS (Physical Component Summary) и MCS (Mental Component Summary). В группе ТГС ЕВРА PCS составил $45,2 \pm 5,1$, MCS – $42,1 \pm 6,2$; в группе плацебо – $44,8 \pm 4,9$ и $41,5 \pm 6,0$ соответственно.

Статистически значимых различий между группами по ИМТ, длительности менструального цикла и количеству дней использования анальгетиков до начала исследования не установлено ($p > 0,05$ для всех показателей). Данный факт подтверждает адекватную рандомизацию и обеспечивает корректное сравнение эффективности исследуемых методов.

Результаты оценки интенсивности боли по ВАШ представлены в табл. 2. В группе ТГС ЕВРА наблюдалось статистически значимое снижение интенсивности боли по сравнению с исходным уровнем после первого ($p < 0,001$), второго ($p < 0,001$) и третьего ($p < 0,001$) менструальных циклов. К концу третьего месяца лечения средняя интенсивность боли по ВАШ снизилась до $2,5 \pm 1,0$ в группе ТГС ЕВРА, что на 68%, или более чем в три раза, меньше исходного значения. В контрольной группе наблюдалось незначительное снижение интенсивности боли, которое не достигло статистической значимости ($p > 0,05$ для всех временных точек). Разница между группами по интенсивности боли по ВАШ была статистически значимой на протяжении всего периода исследования ($p < 0,001$). К концу третьего месяца лечения 78% пациенток группы ТГС ЕВРА сообщили об уменьшении интенсивности боли на $\geq 50\%$ по ВАШ, в то время как в контрольной группе данный показатель составил лишь 22% ($p < 0,001$).

Применение ТГС ЕВРА способствовало статистически значимому снижению количества дней использования анальгетиков (НПВП во время менструации по сравнению с исходным уровнем) (табл. 3). В основной группе количество дней использования анальгетиков снизилось с $3,2 \pm 0,8$ до $0,8 \pm 0,5$ к концу третьего месяца лечения ($p < 0,001$). В контрольной группе существенных изменений не наблюдалось ($p > 0,05$). Межгрупповые различия в количестве дней использования анальгетиков были статистически значимыми во все сроки наблюдения ($p < 0,001$). Использование ТГС ЕВРА ассоциировалось со статистически и клинически значимым улучшением показателей физического и психического здоровья по SF-36. В группе ТГС ЕВРА имело место существенное повышение баллов по шкалам PCS (с 45 до 59 через три месяца; $p < 0,01$) и MCS (с 42 до 54 через три месяца; $p < 0,05$). В контрольной группе динамика показателей PCS и MCS не достигла статистической значимости (рис. 2 и 3).

Оценка удовлетворенности лечением пациентками и исследователями показала, что большинство пациенток группы ТГС ЕВРА были удовлетворены или полностью удовлетворены лечением: средняя оценка $4,2 \pm 0,7$ по пятибалльной шкале Лайкерта (рис. 4). В контрольной группе удовлетворенность

Таблица 2. Динамика интенсивности боли по ВАШ (среднее $\pm$ SD)

Показатель	Группа ТГС ЕВРА	Группа плацебо	p
Исходно	$7,8 \pm 1,2$	$7,9 \pm 1,1$	0,67
Первый менструальный цикл	$4,5 \pm 1,5$	$7,5 \pm 1,3$	< 0,001
Второй менструальный цикл	$3,0 \pm 1,2$	$7,2 \pm 1,4$	
Третий менструальный цикл	$2,5 \pm 1,0$	$7,0 \pm 1,2$	

Таблица 3. Динамика количества дней использования анальгетиков (среднее $\pm$ SD)

Показатель	Группа ТГС ЕВРА	Группа плацебо	p
Исходно	$3,2 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,9$	0,78
Первый менструальный цикл	$1,5 \pm 0,7$	$3,0 \pm 0,8$	< 0,001
Второй менструальный цикл	$1,0 \pm 0,6$	$2,9 \pm 0,9$	
Третий менструальный цикл	$0,8 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,8$	

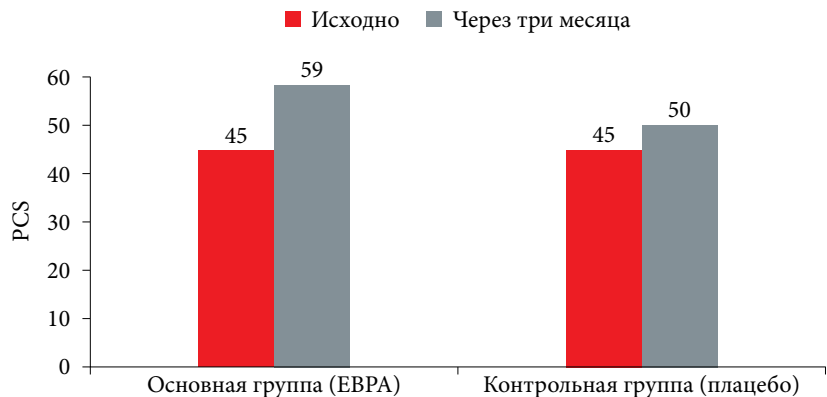


Рис. 2. Динамика физического компонента здоровья

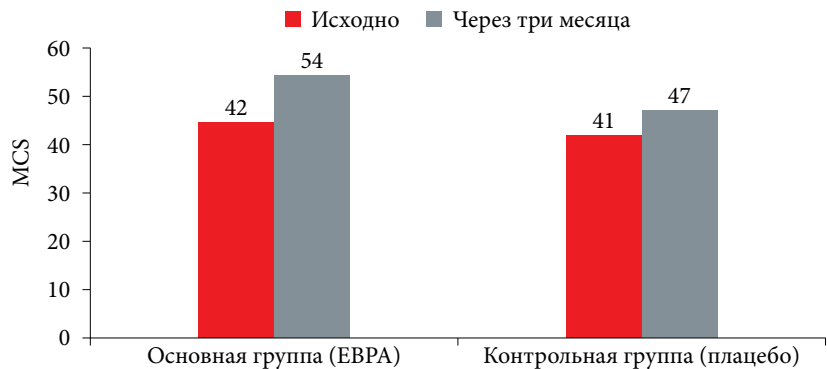


Рис. 3. Динамика психического компонента здоровья

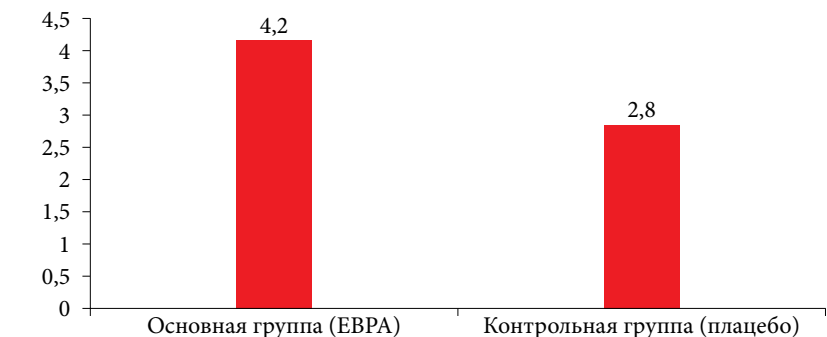


Рис. 4. Удовлетворенность пациенток лечением по шкале Лайкерта

лечением была значительно ниже: средняя оценка $2,8 \pm 0,9$ ($p < 0,001$). При этом зафиксирована положительная корреляция между оценками пациенток и оценками исследователей ($p < 0,001$), что подтверждает объективность наблюдаемого эффекта ТГС ЕВРА.

При оценке безопасности ТГС ЕВРА наиболее частыми были следующие НЯ: головная боль (8%), тошнота (5%) и раздражение кожи в месте наклеивания пластыря (3%). Эти НЯ носили характер легких или умеренных по степени тяжести и не требовали прекращения участия в исследовании. В контрольной группе характер и частота НЯ были сопоставимы. Серьезных НЯ, связанных с применением ТГС ЕВРА, на зарегистрировано. Не выявлено статистически значимых изменений артериального давления и массы тела в обеих группах.

По завершении исследования 82% пациенток изъявили желание продолжить терапию ТГС ЕВРА.

Обсуждение

Первичная дисменорея – распространенное гинекологическое состояние среди девушек-подростков и молодых женщин, значительно снижающее качество жизни и приводящее к ограничению повседневной активности. Настоящее исследование было посвящено оценке эффективности и безопасности ТГС ЕВРА в лечении первичной дисменореи у пациенток раннего репродуктивного возраста.

Сопоставимость исходных демографических и клинических характеристик пациенток двух групп (основной и контрольной) подтверждает адекватность рандомизации и позволяет объективно сравнивать результаты в обеих группах. Отсутствие случаев выбывания из исследования свидетельствует о высокой приверженности терапии и, вероятно, хорошей переносимости ТГС ЕВРА.

Ключевым результатом стало статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ в группе ТГС ЕВРА по сравнению с группой плацебо уже после первого менструального цикла ($p < 0,001$). После трех месяцев лечения в группе ТГС ЕВРА интенсивность боли снизилась на 68% от исходного уровня, в то время как в группе плацебо существенной динамики не наблюдалось. Кроме того, снижение данного показателя более чем в три раза по сравнению с исходным подчеркивает высокую эффективность ТГС в лечении пациенток раннего репродуктивного возраста с первичной дисменореей. Значимым является и тот факт, что у 78% пациенток группы ТГС ЕВРА отмечалось уменьшение интенсивности боли на $\geq 50\%$ по ВАШ, что свидетельствует о клинически значимом эффекте лечения.

Помимо снижения интенсивности боли применение ТГС ЕВРА способствовало статистически значимому уменьшению количества дней использования анальгетиков (НПВП) во время менструации ($p < 0,001$). Это крайне важно, поскольку длительный прием НПВП ассоциируется с развитием

потенциальных побочных эффектов, таких как гастропатия и сердечно-сосудистый риск. Снижение потребности в анальгетиках свидетельствует о том, что ТГС ЕВРА позволяет эффективно контролировать симптомы дисменореи и уменьшить медикаментозную нагрузку на организм.

Улучшение показателей физического (PCS) и психического (MCS) компонентов здоровья, оцененных по SF-36, в группе ТГС ЕВРА свидетельствует о положительном влиянии терапии на качество жизни пациенток. Дисменорея часто сопровождается ограничением физической активности, нарушением сна и эмоциональным дистрессом. Улучшение показателей SF-36 может быть связано как с уменьшением боли, так и с улучшением общего самочувствия и психоэмоционального состояния.

Высокая удовлетворенность лечением, отмеченная пациентками группы ТГС ЕВРА и исследователями, является важным фактором, способствующим приверженности терапии и достижению оптимальных результатов. Удобство применения трансдермальной системы (один пластырь в неделю) может быть преимуществом перед другими формами гормональной контрацепции, требующими ежедневного приема таблеток.

Профиль безопасности ТГС ЕВРА в нашем исследовании был благоприятным. Наиболее частые НЯ (головная боль, тошнота и раздражение кожи в месте наклеивания пластыря) были легкими или умеренными по степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Отсутствие серьезных НЯ, статистически значимых изменений артериального давления и массы тела свидетельствует о безопасности применения ТГС ЕВРА у пациенток раннего репродуктивного возраста. Следует отметить, что частота НЯ в контрольной группе была сопоставимой, что может указывать на неспецифические факторы, влияющие на самочувствие пациенток.

Заключение

Проведенное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование подтвердило эффективность и безопасность ТГС ЕВРА в лечении пациенток раннего репродуктивного возраста с первичной дисменореей. Наблюдаемые значимые улучшения ключевых показателей, таких как интенсивность боли, потребность в анальгетиках и качество жизни, позволяют говорить о существенном клиническом преимуществе ТГС ЕВРА перед плацебо.

Таким образом, ТГС ЕВРА представляет собой перспективный метод лечения пациенток раннего репродуктивного возраста с первичной дисменореей, который не только эффективно купирует болевой синдром, но также повышает качество жизни и снижает потребность в анальгетиках. Полученные результаты позволяют рекомендовать ТГС ЕВРА в качестве препарата первой линии для лечения первичной дисменореи в данной возрастной группе. 📌



Литература

1. Mitsuhashi R., Sawai A., Kiyohara K., et al. Factors associated with the prevalence and severity of menstrual-related symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 20 (1): 569.
2. Геворгян А.П., Сибирская Е.В. Первичная дисменорея с позиции сегодняшнего дня. Проблемы репродукции. 2018; 24 (6): 32–38.
3. Сибирская Е.В., Тургунова Г.М. Терапия первичной дисменореи у девочек в подростковом периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (2): 17–21.
4. Lins L., Carvalho F.M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med*. 2016; 4: 2050312116671725.
5. He S., Renne A., Argandkov D., et al. Comparison of an emoji-based visual analog scale with a numeric rating scale for pain assessment. *JAMA*. 2022; 328 (2): 208–209.
6. Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. *Obstet. Gynecol.* 2020; 136 (5): 1047–1058.
7. Gutman G., Nunez A.T., Fisher M. Dysmenorrhea in adolescents. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*. 2022; 52 (5): 101186.
8. Сибирская Е.В., Никифорова П.О. Первичная дисменорея подросткового периода: подходы к лечению. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 12–16.
9. Sharghi M., Mansurkhani S.M., Larky D.A., et al. An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea. *JBRA Assist. Reprod.* 2019; 23 (1): 51–57.
10. Abbe C.R., Page S.T., Thirumalai A. Male contraception. *Yale J. Biol. Med.* 2020; 93 (4): 603–613.
11. Krashin J., Tang J.H., Mody S., Lopez L.M. Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015 (8): CD009805.
12. Treede R.D., Rief W., Barke A., et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019; 160 (1): 19–27.

Transdermal Hormonal System in the Treatment of Primary Dysmenorrhea: Experience in Early Reproductive Age Patients

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, P.O. Nikiforova^{1,2}

¹ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Russian University of Medicine

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

The aim is to evaluate the effectiveness of the transdermal hormonal system (THS) based on ethinyl estradiol and norelgestromin (EVRA) in relieving the symptoms of primary dysmenorrhea in patients of early reproductive age.

Material and methods. A prospective, randomized, placebo-controlled study was conducted from September 2024 to March 2025 at the Department of Gynecology of the Russian Children's Clinical Hospital, Moscow. The study included 200 patients aged 12 to 17 years diagnosed with moderate to severe primary dysmenorrhea according to the criteria of the International Association for the Study of Pain. Participants were randomized in a 1:1 ratio into two groups: the main group ($n = 100$), receiving THS EVRA, and the control group ($n = 100$), receiving a placebo patch. The study duration was 3 menstrual cycles. Pain intensity was assessed using a visual analog scale (VAS) daily during menstruation. Additionally, the need for analgesics (number of NSAIDs per day), quality of life (SF-36 questionnaire), as well as the presence of side effects and adverse events were evaluated.

Results. In the THS EVRA group, a statistically significant decrease in pain intensity according to the VAS ($p < 0.001$) was observed after the 1st, 2nd, and 3rd menstrual cycles. By the end of the 3rd month of treatment, pain intensity had decreased by 68% in the THS EVRA group, while no significant changes were observed in the placebo group. There was also a significant decrease in the number of days of analgesic use ($p < 0.001$) and an improvement in the indicators of physical and mental health components according to the SF-36 questionnaire ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). Treatment satisfaction was significantly higher in the THS EVRA group ($p < 0.001$). The most common adverse events were headache (8%), nausea (5%), and skin irritation at the patch application site (3%), which did not require discontinuation of participation in the study. No serious adverse events were recorded.

Conclusions. The transdermal hormonal system EVRA demonstrated high efficacy and safety in the treatment of primary dysmenorrhea in early reproductive age patients. The use of THS EVRA significantly reduces pain intensity, reduces the need for analgesics, and improves the quality of life of girls suffering from primary dysmenorrhea. The results of the study support the inclusion of THS EVRA in the treatment algorithms for primary dysmenorrhea in patients of early reproductive age.

Keywords: primary dysmenorrhea, transdermal hormonal system, EVRA, ethinyl estradiol, norelgestromin, pain, quality of life, randomized controlled trial

Неспецифические вагиниты: стратегия комплексной локальной терапии

Ю.Е. Кижаяев, к.м.н.¹, Л.Г. Созаева, к.м.н.¹, М.Б. Обухова², С.С. Исмаилова², А.Н. Калининская², Е.Е. Масс¹

Адрес для переписки: Лариса Габичовна Созаева, sozaewa@mail.ru

Для цитирования: Кижаяев Ю.Е., Созаева Л.Г., Обухова М.Б. и др. Неспецифические вагиниты: стратегия комплексной локальной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 12–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-12-19

Актуальность. Использование современных лекарственных препаратов для нормализации микрофлоры мочеполовой системы в комплексном лечении вагинальных инфекций всегда было предметом обширных исследований разного уровня доказательности. В последние годы особое внимание уделяется применению корректирующих препаратов широкого спектра действия, в частности на основе цитокинов.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения препарата Суперлимф 25 ЕД с антисептиком деквалиния хлоридом, таблетки вагинальные 10 мг, в комплексной терапии женщин репродуктивного возраста с неспецифическим вагинитом/вагинозом.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 60 пациенток в возрасте 20–45 лет с диагностированным вульвовагинитом, обратившихся к гинекологам двух лечебно-диагностических центров по поводу патологических выделений из половых путей. Диагноз подтвержден клинически, микроскопически и методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Согласно результатам клинико-лабораторных исследований и наблюдениям, эффективность терапии была высокой в группах, в которых пациентки одновременно с базовой терапией получали иммуноцитоклиновый препарат Суперлимф 25 ЕД, суппозитории ректальные и вагинальные. После лечения отмечался длительный безрецидивный период. Переносимость препарата была хорошей, нежелательных реакций не зарегистрировано.

Ключевые слова: неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз, иммуноцитоклиновый комплекс, Суперлимф, критерии Амсея, Фемофлор-16

Введение

Использованию у пациенток с вагинальной инфекцией современных препаратов, нормализующих микрофлору урогенитального тракта, на фоне комбинированной терапии посвящен ряд исследований разного уровня доказательности. Сегодня ученые активно изучают микробиом человека, влияние мукозального иммунитета на бактериальные ассоциации и биопленки при вагинальной инфекции, нарушение эубиоза вульвовагинального тракта и пути его коррекции [1].

Неспецифические вагиниты становятся все более серьезной проблемой в акушерстве и гинекологии в силу не только рецидивирующего течения, но и очевидного

влияния на состояние репродуктивной системы женщин фертильного возраста.

Согласно данным литературы, основными клинико-лабораторными синдромами воспаления и дисбаланса микрофлоры влагалища являются:

- дисбиоз со снижением количества лактобактерий и заменой грибковой микрофлорой с развитием кандидозного вульвовагинита (КВВ);
- дисбаланс с преобладанием анаэробной биоты, который приводит к развитию бактериального вагиноза (БВ);
- дисбаланс с преобладанием аэробной биоты над другими постоянными симбионтами микрофлоры влагалища – неспецифический вагинит [2, 3].



Как показывают результаты исследований, в структуре вульвовагинальных инфекций (ВВИ) на долю БВ приходится 24–35%, на долю КВВ – 6,5–25% [4, 5]. При этом самой частой причиной патологических вагинальных выделений является БВ [6, 7]. Из коинфекций наиболее часто встречаются БВ и КВВ (0,8–25%) и смешанные инфекции (0,1–20%) [4, 8] (рис. 1).

Наряду с ростом заболеваемости отмечаются развитие лекарственной устойчивости к большинству антибиотиков, изменение иммунологической реактивности организма и, как следствие, уменьшение концентрации факультативных лактобактерий. В результате снижается содержание молочной кислоты, кислотность влагалищного секрета, возрастает количество анаэробов и развиваются дисбиотические процессы вульвовагинального тракта.

Изменение гомеостаза слизистой оболочки влагалища и эктоцервикса сопровождается избыточным ростом чужеродных для индивидуального микробиома условно патогенных микроорганизмов (УПМ) и нарушением вагинального биотопа [9]. Снижение неспецифической резистентности больных является одной из причин воспалительного процесса, его рецидивирующего течения, торможения регенерации и восстановления функции инфицированных органов с формированием патологических биопленок [5, 10, 11].

Анаэробный дисбиоз способен трансформироваться не только в БВ, но и в вагиниты смешанного характера. В подобной ситуации прослеживается универсальный патогенетический сценарий со сменой биотопа: лактобактерии и анаэробы подавляются, а аэробная флора приобретает качественные конкурентные преимущества, что способствует ее активному размножению [2, 3, 7]. Способность вытеснять адгезированные на вагинальном эпителии лактобактерии определяет развитие и персистенцию ВВИ в ассоциации с УПМ, которая приобретает большую инфекционность и выявляется у 70% пациенток с патологическими вагинальными выделениями.

Наиболее часто нормофлора замещается сообществами анаэробных бактерий или смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой. Чистый аэробный дисбиоз встречается редко [2, 3, 8, 12]. Утрачивается доминирующий статус *Lactobacillus*, и проявляется избыточный рост облигатных и факультативных анаэробов, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Atopobium vaginae* и *Mobiluncus* spp., различающихся вирулентностью, цитотоксичностью и способностью к адгезии [4, 5, 13].

Дисбаланс количественного и качественного состава микробиоты приводит к утрате иммунологического контроля на фоне каскада метаболических изменений и нарушению колонизационной резистентности биотопа, что реализуется в симптоматике ВВИ у значительной части пациенток.

С учетом сказанного при ВВИ должны применяться не только антибиотики [14] и пробиотики, но и препараты метаболической терапии, потенцирующие рост резидентной микрофлоры и способствующие регенерации вагинального эпителиального матрикса [9, 15].

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями, для диагностики неспецифических смешанных

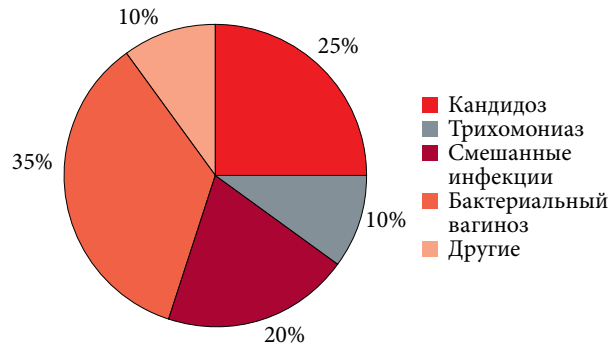


Рис. 1. Распространенность вульвовагинальной инфекции

вульвовагинитов применяются микробиологические исследования, определяющие микрoэкологические нарушения вагинального биотопа, и общепринятые критерии Амсея с оценкой по критерию Ньюджента: полуколичественный подсчет морфотипов бактерий в мазках вагинального секрета, окрашенных по Граму [16]. Десятибалльную шкалу используют в качестве золотого стандарта (количество баллов в пределах 7–10 считается патогномоничным для БВ).

Таким образом, клинические признаки и данные лабораторных исследований служат основой для постановки диагноза и выбора этиотропного лечения. Показаниями к назначению такого лечения в конечном итоге служат три объективно значимых критерия [2, 5, 6]:

- 1) инфекции, передаваемые половым путем (ИППП);
- 2) специфические жалобы (выделения, запах, зуд, жжение и др.);
- 3) клинические признаки, характерные для воспалительных процессов во влагалище.

Своевременная комбинированная этиотропная терапия вагинитов, направленная на быструю элиминацию возбудителей за счет непосредственного влияния на инфекционный агент, и препараты, активно воздействующие на биопленки и метаболизм бактерий, выполняют сочетанную антимикробную и иммуномодулирующую функцию.

За счет стимулирующего воздействия комменсалов на мукозальный иммунитет восстанавливается колонизационная резистентность влагалищного биотопа, формируется устойчивое равновесие системы и обеспечивается длительный безрецидивный эффект после лечения. Лекарственные препараты с разным механизмом действия, не повреждающие эпителий и резидентную микрофлору, нормализующие pH вагинального секрета с одновременной стимуляцией мукозального иммунитета, считаются наиболее перспективными в лечении ВВИ. Указанным критериям отвечает отечественный препарат Суперлимф 25 ЕД, суппозитории ректальные и вагинальные, в состав которого входит стандартизированный комплекс природных цитокинов необходимой концентрации: интерлейкин (ИЛ) 1, фактор некроза опухоли альфа, макрофагальный фактор, ИЛ-6, ряд минорных компонентов цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов.

Цель – оценить эффективность и безопасность трех схем применения препарата Суперлимф 25 ЕД (производитель – ООО «Альтфарм», разработчик и держатель регистрационного удостоверения в ЕАЭС – ООО «Центр иммунотерапии ИММУНОХЕЛП», дистрибьютор – ООО «Биотехфарм») с антисептиком деквалиния хлоридом, таблетки вагинальные 10 мг, в комплексной терапии пациенток репродуктивного возраста с неспецифическим вагинитом/вагинозом.

Материал и методы

В исследовании участвовало 60 пациенток в возрасте 20–45 лет, обратившихся к гинекологам двух лечебно-диагностических центров Центрального федерального округа и Москвы.

На основании специфических жалоб, визуальных клинических признаков и результатов лабораторного тестирования у всех обследованных диагностирована ВВИ.

При первичном осмотре выполнено полное клинико-лабораторное обследование: бактериоскопия отделяемого цервикального канала и влагалища с окраской по Граму, оценка по критериям Амсея вагинального содержимого, гинекологический осмотр.

Критериями включения в исследование были:

- возраст от 20 до 45 лет;
- неспецифическая вульвовагинальная инфекция, подтвержденная в мазках, окрашенных по Граму, рН-метрией вагинального секрета, аминным тестом и ПЦР-диагностикой (Фемофлор-16);
- желание и способность выполнять требования протокола на протяжении всего исследования;
- заполненное и подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- гиперчувствительность к любому компоненту, входящему в состав исследуемых препаратов;
- ИППП;
- ВПЧ-положительный статус с тяжелой дисплазией шейки матки;
- любое клинически значимое состояние, из-за которого, по мнению исследователя, пациентка не может участвовать в исследовании.

На протяжении всего исследования в целях контрацепции женщины использовали барьерные методы (презерватив). Согласно дизайну исследования, пациенткам назначали терапию с учетом клинических симптомов вагинальной инфекции, результатов микроскопии влагалищных мазков, окрашенных по Граму, с балльной оценкой по Ньюдженту, рН-метрии вагинального секрета, исследования микробиоты с помощью теста Фемофлор-16, в совокупности подтверждающих наличие ВВИ.

Методом случайной выборки участницы исследования были разделены на три равные группы (по 20 пациенток в каждой). В первой группе назначали базовую терапию вагинита в соответствии с клиническими рекомендациями – деквалиния хлорид, таблетки вагинальные, шесть дней на ночь. Пациентки второй группы помимо базовой терапии антисептическим препаратом деквалиния хлоридом, таблетки вагинальные, утром шесть дней, применяли препарат Суперлимф 25 ЕД, суппозитории

ректальные и вагинальные, на ночь по одной свече вагинально десять дней. В третьей группе помимо базовой терапии антисептическим препаратом деквалиния хлоридом, таблетки вагинальные, шесть дней на ночь, использовали препарат Суперлимф 25 ЕД, суппозитории ректальные и вагинальные, на ночь по одной свече ректально десять дней.

Пациентки трех групп были сопоставимы по возрасту, экстрагенитальному статусу, акушерско-гинекологическому анамнезу, паритету и характеру местного смешанного воспалительного синдрома.

Эффективность терапии оценивали на основании клинических и лабораторных данных после лечения и с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через неделю (визит 1), месяц (визит 2) и три месяца от начала терапии (визит 3).

Телемедицинское консультирование, анализ и детализация жалоб с методикой самоконтроля (кольпо-тест – полуколичественная рН-метрия вагинального секрета индикаторными полосками ООО «Биосенсор», Россия), отслеживание рецидивов в группах осуществлялись через три (визит 4) и шесть месяцев (визит 5) после завершения лечения.

Безопасность терапии оценивали исходя из анализа всех нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ) за весь период лечения и наблюдения (визиты 1–5).

Об удовлетворенности врача и пациента терапевтическим эффектом и клиническими результатами судили по опроснику шкалы Гуттмана (пять пунктов). За основу принимали одномерность и иерархическую связанность суждений респондентов.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием Microsoft Office Excel 2010. Вычисляли среднее значение (М), среднеквадратическое отклонение (Q), ошибку средней арифметической (m). Бинарные показатели, характеризующие более двух связанных совокупностей, сравнивали с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводили с использованием теста Мак-Немара с поправкой Холма.

Результаты

При изучении гинекологического анамнеза установлено, что возраст менархе у пациенток значительно не отличался – $12,4 \pm 1,2$ года. Роды в анамнезе были у 41 (70,6%) женщины, медицинские аборт – у 19 (27,2%). Ранее малые гинекологические операции перенесли 8 (13,7%) пациенток. Данные клинико-лабораторного обследования представлены в табл. 1.

Результаты обследования подтвердили наличие у 95% обследованных инфекционно-воспалительного процесса во влагалище с участием трех и более возбудителей.

В тестируемых персональных образцах вагинального отделяемого доминировали облигатно-анаэробные микроорганизмы *Enterobacteriaceae*, *Eubacterium* spp., *Streptococcus* spp. Дефицит резидентной лактофлоры выявлен у каждой второй пациентки (рис. 2, табл. 2).

Микроскопия вагинальных мазков, окрашенных по Граму, продемонстрировала высокую микробную концентрацию различных морфотипов облигатных анаэробов, морфологически сходных с бактероидами,



Таблица 1. Тест на основании критериев Амсея до лечения в группах, абс. (%)

Клинический вариант	Первая группа (n = 20)	Вторая группа (n = 20)	Третья группа (n = 20)
Положительный аминный тест	20 (100)	20 (100)	19 (95)
Ключевые клетки по критерию Ньюджента, 7–10 баллов	19 (95)	15 (75)	20 (100)
pH-метрия вагинального отделяемого > 4,5	18 (90)	16 (80)	17 (85)

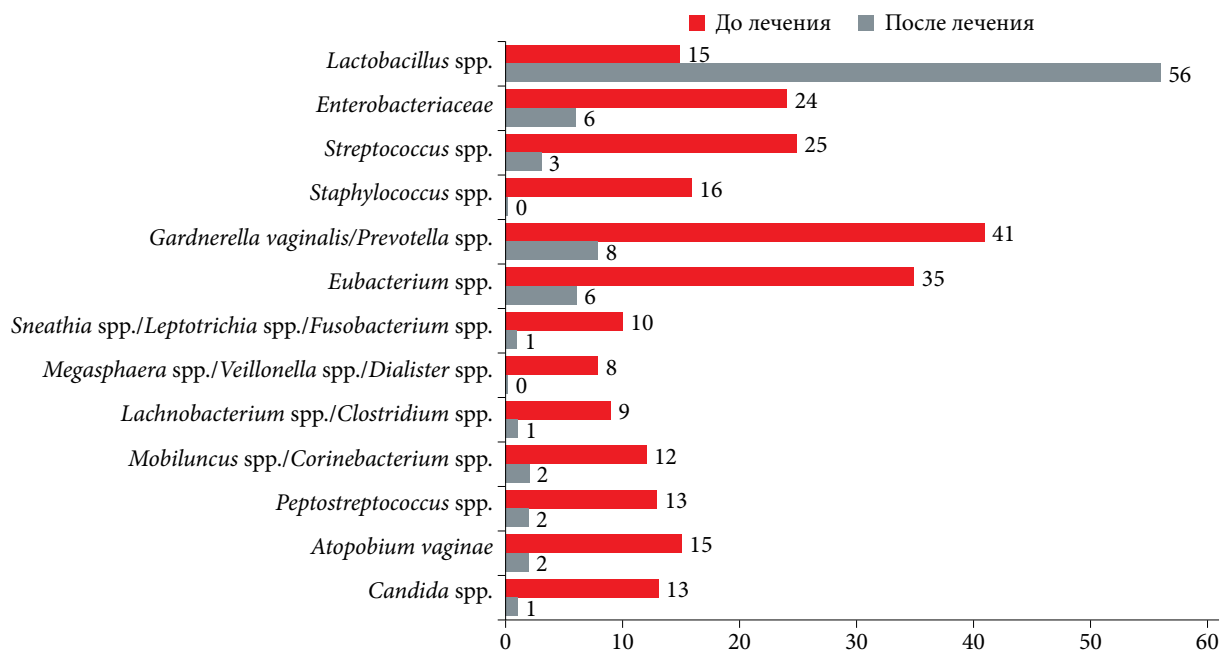


Рис. 2. Результаты исследования микрофлоры с помощью системы Фемофлор-16 до начала лечения и через 30 дней после него (n = 60)

Таблица 2. Клиническая эффективность разных схем терапии ВВИ (визиты 1, 2, 3)

Симптом	Первая группа (n = 20) ¹				Вторая группа (n = 20) ²				Третья группа (n = 20) ³			
	до лечения	визит 1	визит 2	визит 3	до лечения	визит 1	визит 2	визит 3	до лечения	визит 1	визит 2	визит 3
Патологические бели	20	8	5	3	18	4	2	0	16	10	5	1
Диспареуния	13	10	6	4	14	3	2	1	13	9	5	2
Лейкоцитоз в мазке > 30–40 в поле зрения	19	9	6	7	7	5	2	0	20	6	2	0
Зуд, жжение	7	4	3	3	15	5	1	0	7	0	2	1

¹ Рбели до – визит 1 = 0,002; Рбели до – визит 2 < 0,001; Рбели до – визит 3 < 0,001.² Рбели до – визит 1 < 0,001; Рбели до – визит 2 < 0,001; Рбели до – визит 3 < 0,001.³ Рбели до – визит 2 = 0,005; Рбели до – визит 3 = 0,001; Рбели визит 1 – визит 3 = 0,019.

мобилунксом, лептотриком, что соответствовало результатам микробиологических посевов и данным литературы [3, 10, 12].

Оценка по ВАШ показала, что у большинства пациенток к концу первой недели (визит 1) от начала лечения клинические симптомы вульвовагинита купировались или значительно уменьшились их выраженность, что в среднем на три-четыре дня опережало микробиологическую деконтаминацию.

Вагинальная микрофлора отреагировала уменьшением микробных ассоциаций и повышением количества морфотипов лактобактерий (15 до лечения, 56 – после) на фоне хорошей переносимости препарата (рис. 2).

В нашем исследовании эффективность комбинированной терапии с микробиологической точки зрения составила 97%, о чем наглядно свидетельствовали снижение микробной контаминации и увеличение титра лактобактерий вагинального тракта. Подтверждение тому – результаты теста Фемофлор-16, проведенного через 30 дней после завершения курса лечения (рис. 2).

По критериям Амсея восстановление микрофлоры и нормализация концентрации водородных ионов зафиксированы во второй и третьей группах во время контрольного обследования через 30 дней от начала лечения (визит 2) (рис. 3).

- Положительный аминный тест
- Ключевые клетки
- pH-метрия вагинального отделяемого > 4,5

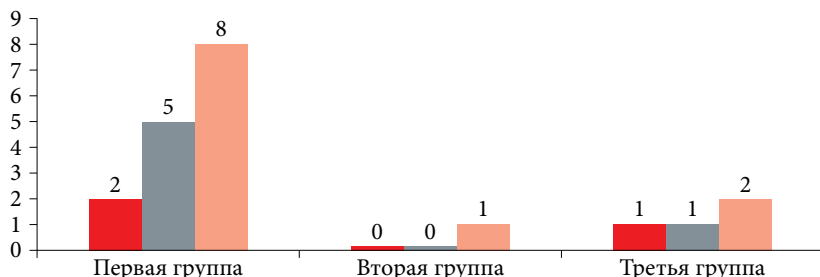


Рис. 3. Динамика критериев Амсеley через месяц после лечения – во время визита 2 (абс.)

№	Название исследования	Результат	
		Количественный	Относительный Lg(X/CBMO)
1	Контроль взятия материала	10 4.7	
1	Общая бактериальная масса	10 7.8	
НОРМОЦЕНОЗ			
2	Lactobacillus spp.	10 7.8	0.0 (85-100%)
ФАКУЛИТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
3	сем. Enterobacteriaceae	не выделено	
4	Streptococcus spp.	не выделено	
5	Staphylococcus spp.	не выделено	
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
6	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.	не выделено	
7	Eubacterium spp.	не выделено	
8	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	не выделено	
9	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	не выделено	
10	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	не выделено	
11	Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.	не выделено	
12	Peptostreptococcus spp.	не выделено	
13	Atopobium vaginae	не выделено	
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГИЗЫ			
14	Candida spp. *	не выделено	
МИКОПЛАЗМЫ			
15	Mycoplasma hominis *	не выделено	
16	Ureaplasma (urealyticum + parvum) *	10 1.7	
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
17	Mycoplasma genitalium **	не выделено	

* Абсолютный анализ Lg(X) ** Качественный анализ *** Ниже порогового значения

Рис. 4. Абсолютный нормоценоз: доля лактобактерий в общей бактериальной массе соответствует норме

№	Название исследования	Результаты	
		Количественный	Относительный Lg(X/CBMO)
1	Контроль взятия материала	10 5.0	
1	Общая бактериальная масса	10 6.3	
НОРМОЦЕНОЗ			
2	Lactobacillus spp.	10 4.2	-0.2 (56-75%)
ФАКУЛИТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
3	сем. Enterobacteriaceae	не выделено	
4	Streptococcus spp.	10 3.9	-0.5 (29-39%)
5	Staphylococcus spp.	не выделено	
ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
6	Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.	не выделено	
7	Eubacterium spp.	не выделено	
8	Sneathia spp.+Leptotrichia spp.+Fusobacterium spp.	не выделено	
9	Megasphaera spp.+Veillonella spp.+Dialister spp.	не выделено	
10	Lachnobacterium spp.+Clostridium spp.	не выделено	
11	Mobiluncus spp.+Corynebacterium spp.	не выделено	
12	Peptostreptococcus spp.	не выделено	
13	Atopobium vaginae	не выделено	
ДРОЖЖЕПОДОБНЫЕ ГИЗЫ			
14	Candida spp. *	не выделено	
МИКОПЛАЗМЫ			
15	Mycoplasma hominis *	не выделено	
16	Ureaplasma (urealyticum + parvum) *	не выделено	
ПАТОГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ			
17	Mycoplasma genitalium **	не выделено	

* Абсолютный анализ Lg(X)
** Качественный анализ
Заключение
Недостаточное значение CBMO < 6Lg.

Рис. 5. Условный нормоценоз: доля лактобактерий в общей бактериальной массе условно соответствует норме

Согласно критериям Амсеley, в группах отмечалась общая положительная динамика с уменьшением количества ключевых клеток, восстановлением pH вагинального секрета даже при наличии условного нормоценоза через 30 дней от начала лечения на основании данных теста Фемофлор-16 (рис. 3–5).

Критерии эффективности, такие как отсутствие жалоб, изменение характера выделений и нивелирование симптомов диспареунии, были наиболее выражены во второй группе, несколько меньше в третьей группе, где отмечались симптомы вульварного дискомфорта без критического пика лейкоцитарного компонента в лабораторных исследованиях.

Общая продолжительность бессимптомного временного интервала превысила пять недель на фоне снижения количества коккобациллярной флоры и лейкоцитов в мазках, окрашенных по Граму, до референсных значений (табл. 2). Через три месяца после окончания лечения у всех пациенток второй группы наблюдались восстановление референсных значений pH и снижение количества ключевых клеток – до 5 в поле зрения и менее. В третьей группе аналогичные показатели составили 95 и 90%, во второй – 60 и 75% соответственно (табл. 3).

Через три месяца от начала лечения (визит 3) рецидив дисбиоза отмечался у 25% пациенток первой группы. Во второй и третьей группах этот показатель составил 5 и 10% соответственно.

В лабораторных исследованиях положительный аминный тест и наличие ключевых клеток коррелировали с жалобами пациенток первой и третьей групп на симптомы вульварного дискомфорта и вагинальные бели, что указывало на относительный дисбиоз (визит 3).

Частота вагинальных жалоб у пациенток в течение полугода после окончания лечения представлена на рис. 6. Как показал телемедицинский опрос, симптомокомплекс, ассоциированный с относительным дисбиозом, выявлен при самоконтроле pH у восьми пациенток первой группы, одной пациентки второй группы и двух пациенток третьей группы через три месяца после окончания лечения (визит 4).

Симптомы аногенитального дискомфорта, отмеченные на визите 4 во время телеконсультирования у двух пациенток третьей группы, скорее всего были обусловлены индивидуальной местной реакцией на применение интимного эмоленда – геля. После консультации дерматолога и отмены геля указанные симптомы были зафиксированы при телеконсультировании только у одной пациентки данной группы. При этом персональные жалобы на патологические бели отсутствовали, значение pH – около 4,5 (визит 5). Анализ клинических симптомов и результаты микробиологических и лабораторных исследований в динамике продемонстрировали высокую эффективность терапии во второй и третьей группах, причем более длительный безрецидивный эффект зафиксирован во второй группе, в которой пациентки в комплексе с базовой терапией применяли вагинально препарат Суперлимф 25 ЕД.

Проанализировав результаты телемедицинского опроса (оценка по ВАШ) на визитах 4 и 5, можно констатировать, что эффективность комплексной терапии в исследуемых группах составила от 75 до 97%. Переносимость препарата была хорошей.



Таблица 3. Динамика критериев Амсея через три месяца от старта терапии – на визите 3, абс. (%)

Клинический вариант	Первая группа (n = 20)	Вторая группа (n = 20)	Третья группа (n = 20)
Положительный аминный тест	2 (10)	0 (0)	1 (5)
Ключевые клетки по критерию Ньюджента, 7–10 баллов	5 (25)	0 (0)	1 (5)
pH-метрия вагинального отделяемого > 4,5	8 (40)	1 (5)	2 (10)

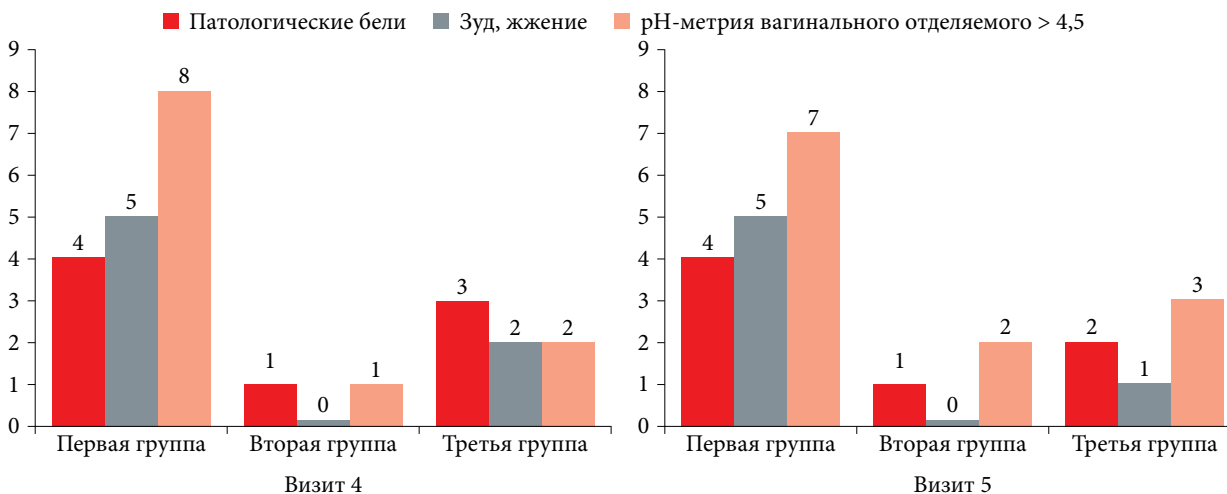


Рис. 6. Телемедицинское консультирование через три и шесть месяцев после окончания лечения (визиты 4 и 5): сбор жалоб и информации о возможном рецидиве

30 ЛЕТ
научных исследований

БОЛЕЕ 150
научных работ
www.dissercart.com

БОЛЕЕ 18 ЛЕТ
клинической практики

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- Снижает рецидивы хронических заболеваний¹
- Обладает противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием^{1,2}
- Ликвидирует воспаление, **активирует репаративные процессы**, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы³
- Способен подавлять рост и размножение *St.aureus* и *E.coli*⁴



реклама

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ¹.

Больше информации
на сайте:

www.superlimf.ru



ООО «ЦИ «ИммуноХелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

1. Инструкция по медицинскому применению
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro". //Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1 - С.57-60.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Щегловитова О.Н. "От аутолимфоцитотерапии к контролируемому препарату к комплекса цитокинов - Суперлимфу." //Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты." //Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение препарата Суперлимф в суппозиториях в течение десяти дней в качестве дополнения к этиотропной терапии эффективно и может быть рекомендовано в комплексной терапии неспецифического вульвовагинита.

В настоящем исследовании не зафиксировано ни одного случая развития НЯ, СНЯ и отказа от продолжения комплексного лечения.

Удовлетворенность врача клиническим результатом лечения была достоверно выше, чем удовлетворенность пациенток эффективностью и удобством применения препаратов два раза в день, – 92 и 83% соответственно по шкале Гуттмана.

Обсуждение

Проведенное исследование еще раз подтвердило, что инфекционно-воспалительный процесс вульвовагинального тракта обусловлен комбинацией нескольких возбудителей с разным потенциалом вирулентности.

Клинические наблюдения показывают, что смешанные вагиниты наряду с достаточно яркой клинической симптоматикой характеризуются длительным и упорным течением, высокой частотой рецидивов. Эффект от классической антибактериальной терапии может быть неполным или кратковременным.

Неудовлетворенность результатами супрессивной терапии требует поиска новых альтернативных вариантов этиотропной терапии, в том числе применения препаратов на основе цитокинов с широким спектром действия, эффективных при воспалительных заболеваниях вульвовагинального тракта.

По нашему мнению, такой подход к лечению ВВИ представляется разумной альтернативой длительной антибиотикотерапии.

Согласно полученным данным, во всех группах ведущим клиническим симптомом были патологические бели. Частота их возникновения в группах достигала 78,9–85,5%. Диспареуния, равно как зуд и жжение, на фоне воспаления имела место у каждой третьей пациентки – от 25 до 37% во всех группах.

По совокупности клинико-лабораторных данных у каждой третьей пациентки с вагинитом превалировал микст бактериальных ассоциантов, характерных для БВ, у каждой второй (36,7%) – смешанные аэробно-анаэробные ассоциации микроорганизмов, что согласуется с современными представлениями о роли сочетанной инфекции в формировании хронических вагинитов.

Анализ лабораторных обследований наглядно продемонстрировал значимую и более быструю элиминацию бактериальных комплексов в совокупности с нормализацией критериев Амсея. Положительный аминный тест отмечался у всех обследованных на старте лечения. К визиту 2 в зависимости от варианта лечения количество пациенток с положительным аминным тестом снизилось. Зафиксировано значимое снижение количества лейкоцитов в мазках, окрашенных по Граму, и ключевых клеток – до 5 в поле зрения и менее, что четко коррелировало с уменьшением или отсутствием жалоб на вагинальные выделения и дискомфорт в аногенитальной зоне.

Комбинация антибактериального препарата и препарата Суперлимф интравагинально (вторая группа) оказалась в три раза эффективнее по сравнению с лечением только антисептиком (первая группа).

Эффективность лечения вульвовагинита в третьей группе, где использовали препарат Суперлимф ректально, в два раза превысила эффективность в первой группе, в которой применяли только деквалиния хлорид 10 мг.

Вероятно, монотерапия антибактериальными препаратами способна менять резистентность и патогенность бактериальных популяций, что обеспечивает кратковременный эффект антибактериального лечения, увеличение частоты рецидивов вагинитов (первая группа).

Анализ клинических симптомов, а также результаты микробиологических и лабораторных исследований в динамике подтверждают высокую эффективность лечения во второй и третьей группах, причем более длительный безрецидивный эффект прослеживался во второй группе, где пациентки в комплексе с базовой терапией применяли иммуноцитокинный препарат Суперлимф вагинально.

Аналогичный, но менее длительный эффект с сохраняющимся, правда меньшей интенсивности, дискомфортом в аногенитальной области зарегистрирован у двух пациенток третьей группы, где применялись базовая терапия деквалиния хлоридом вагинально и суппозитории Суперлимф ректально (визит 3).

При уточнении анамнеза и причин возникновения симптомов дискомфорта, озвученных при телеконсультации, выяснилось, что две пациентки третьей группы использовали новый лубрикант-эмомент при половом контакте. После рекомендованной дерматологами отмены вагинального геля указанные симптомы купировались самостоятельно, что было зафиксировано при повторном телемедицинском консультировании (визит 5). Учитывая результаты телемедицинского контрольного опроса в исследуемых группах, можно констатировать достаточно длительный безрецидивный эффект по окончании лечения во второй и третьей группах (рис. 6).

Пролонгированный результат в отсутствие клинических жалоб отмечался у пациенток второй группы (визиты 4 и 5). Нормализация pH вагинального отделяемого (> 4,5) выявлена при самоконтроле у 11 пациенток первой группы, двух пациенток второй группы и четырех пациенток третьей группы. Это свидетельствует о длительном положительном эффекте комплексной терапии с формированием нормобиоценоза вагинального тракта.

Таким образом, своевременно назначенная противомикробная терапия в комбинации с цитокиновым комплексом Суперлимф 25 ЕД обеспечивает стойкий безрецидивный клинико-лабораторный эффект при благоприятном профиле безопасности. Основание – результаты проведенного нами исследования.

Заключение

Суперлимф 25 ЕД, суппозитории ректальные и вагинальные, является эффективным и безопасным препаратом и может быть рекомендован в комплексной терапии неспецифических вагинитов у женщин репродуктивного возраста. 📌



Литература

1. Биоценоз влагалища: норма, нарушения, восстановление / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Савичевой. М., 2023.
2. Хлынова С.А., Доброхотова Ю.Э., Керчелаева С.Б. и др. Возможности профилактики инфекционных осложнений при выполнении малых хирургических вмешательств в гинекологии. РМЖ. Мать и дитя. 2023; 6 (3): 270–275.
3. Савичева А.М., Тапильская Н.И., Крысанова А.А. и др. Отдаленные результаты двухэтапного лечения бактериального вагиноза с применением антисептиков и пробиотиков. Акушерство и гинекология: новости, мнение, обучение. 2021; 9 (4): 19–28.
4. Vieira-Baptista P., De Seta F., Verstraelen H., et al. The vaginal microbiome: V. Therapeutic modalities of vaginal microbiome engineering and research challenges. J. Low. Genit. Tract. Dis. 2022; 26 (1): 99–104.
5. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Экзогенная цитокиноterapia в лечении пациенток с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 119–126.
6. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnostic bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. J. Clin. Microbiol. 1991; 29 (2): 297–301.
7. Подзолкова Н.М., Зефирова Т.П., Созаева Л.Г., Садыкова Д.А. Вагинальные инфекции у беременных: диагностика, новые парадигмы терапии. Гинекология. 2025; 27 (1): 4–11.
8. Neumann C.J., Pausan M.-R., Haid V., et al. The dynamics of the female microbiome: unveiling abrupt changes of microbial domains across body sites from prepartum to postpartum phases. Microbiol. Spectr. 2024; 12 (8): e0014724.
9. Тазина Т.В., Бебнева Т.Н., Алешкина О.С., Союнов М.А. Эмпирическая терапия – первая линия в лечении вульвовагинальных инфекций. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 1 (1): 129–135.
10. Бактериальный вагиноз: Клинические рекомендации. 2021.
11. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов (медицинская технология). М., 2011.
12. Кузнецова И.В., Землина Н.С. Выбор тактики ведения пациенток с вагинальными инфекциями в неоднозначных клинических ситуациях. Женская клиника. 2023; 2: 37–51.
13. Jakobsen R.R., Haahr T., Humaidan P., et al. Characterization of the vaginal DNA virome in health and dysbiosis. Viruses. 2020; 12 (10): 1143.
14. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2019; 52.
15. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. Акушерство и гинекология. 2022; 2: 91–100.
16. Шалепов К.В., Назарова В.В., Менухова Ю.Н. и др. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза. Журнал акушерства и женских болезней. 2014; LXIII (1): 26–32.

Nonspecific Vaginitis: a Strategy for Complex Local Therapy

Yu.Ye. Kizhaev, PhD¹, L.G. Sozaeva, PhD¹, M.B. Obukhova², S.S. Ismailova², A.N. Kalinskaya², Ye.Ye. Mass¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin

Contact person: Larisa G. Sozaeva, sozaewa@mail.ru

Relevance. The use of modern medicines to normalize the microflora of the genitourinary system in the complex treatment of vaginal infections has always been the subject of extensive research at various levels of evidence. In recent years, special attention has been paid to the use of corrective drugs with a wide spectrum of action, in particular, based on cytokines.

The aim is to evaluate the efficacy and safety of using Superlimph 25 units with dequalinium chloride antiseptic, 10 mg vaginal tablets, in the complex therapy of women of reproductive age with nonspecific vaginitis/vaginosis.

Material and methods. 60 patients aged 20–45 years with diagnosed vulvovaginitis were under observation, who contacted gynecologists at two diagnostic and treatment centers for pathological discharge from the genital tract. The diagnosis was confirmed clinically, microscopically, and by polymerase chain reaction.

Results. According to the results of clinical laboratory studies and observations, the effectiveness of therapy was high in groups in which patients received the immunocytokine drug Superlimph 25 units, suppositories, rectally or vaginally simultaneously with basic therapy. After treatment, there was a long relapse-free period. The drug was well tolerated, and no adverse reactions were reported.

Keywords: nonspecific vaginitis, bacterial vaginosis, immunocytokine complex, Superlimph, Amsel criteria, Femoflor-16

Возможности комбинированного скрининга с ADAM-12 в прогнозировании преэклампсии

Л.В. Хрущ^{1, 2}, Е.И. Манухина, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Людмила Вадимовна Хрущ, dr.khrushch@yandex.ru

Для цитирования: Хрущ Л.В., Манухина Е.И. Возможности комбинированного скрининга с ADAM-12 в прогнозировании преэклампсии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 20–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-20-23

Актуальность. Одной из важнейших проблем современного акушерства остаются преэклампсия (ПЭ) и эклампсия. Мировая статистика по летальности при ПЭ показывает незначительные улучшения, причем они касаются в основном развитых стран, где выше охват скринингом и частота применения ацетилсалициловой кислоты в группе высокого риска ПЭ. Исследования этиопатогенеза и эпигеномики заболевания в зависимости от клинического течения в целях выявления новых эффективных предикторов ПЭ продолжают. Комбинация биомаркеров в сочетании с материнскими факторами и показателями доплерометрии маточных артерий демонстрирует наилучшие результаты.

Цель – повысить эффективность скрининга ПЭ за счет изучения клинико-лабораторных данных, материнских анамнестических факторов и показателей инструментального исследования.

Материал и методы. Проанализированы показатели PIGF, ADAM-12, PAPP-A, хорионического гонадотропина человека и пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий на сроке 11–14 недель гестации у 180 пациенток, наблюдавшихся в женской консультации на базе Павлово-Посадской больницы. До родов проводились проспективное наблюдение и обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. После родоразрешения 19 женщин с поздней умеренной ПЭ были включены в основную группу, 38 женщин, отобранных случайным образом, – в контрольную. Результаты обрабатывали в программе StatTech 4.8.0.

Результаты. На основании проанализированных клинико-анамнестических данных выделены наиболее значимые материнские анамнестические предикторы ПЭ: возраст старше 28 лет ($p = 0,0015$), средний уровень артериального давления > 90 мм рт. ст. ($p = 0,001$), индекс массы тела $> 28,3$ кг/м² ($p < 0,001$), ПЭ в предыдущих родах ($p = 0,038$), нарушения менструального цикла в анамнезе ($p = 0,049$), артериальная гипертензия ($p = 0,021$) и инсулинорезистентность ($p = 0,004$). Показана прогностическая ценность ADAM-12 в прогнозировании ПЭ при уровне выше 1,6 нг/мл при 10,5% ложноположительных результатов ($p = 0,004$). Подтверждена эффективность определения PIGF и ПИ маточных артерий ($p < 0,001$ и $p = 0,028$ соответственно). Предложена модель комбинированного скрининга на основании PIGF, ADAM-12 и ПИ маточных артерий на сроке 11–14 недель и выявления факторов риска для прогнозирования поздней умеренной ПЭ с чувствительностью и специфичностью 100 и 94,7% соответственно ($p < 0,001$).

Заключение. Определение ADAM-12 и PIGF в сочетании с ПИ маточных артерий и факторами риска в рамках первого антенатального скрининга имеет более высокую чувствительность для предикции ПЭ по сравнению с моделью без ADAM-12. Данный метод может быть внедрен в практику после изучения на большей выборке.

Ключевые слова: преэклампсия, эклампсия, скрининг преэклампсии, ADAM-12, PIGF, пульсационный индекс



Введение

Преэклампсия (ПЭ) – комплексное мультисистемное осложнение беременности, ассоциированное с повышением артериального давления (АД), потерей белка с мочой и полиорганной материнской дисфункцией [1]. Распространенность ПЭ в мире варьируется от 3 до 5% [2]. Опасения вызывают не только высокие показатели материнской и младенческой смертности, но также краткосрочные и долгосрочные последствия развития ПЭ, влияющие на состояние здоровья матери и ребенка. Речь, в частности, идет о более высоком риске развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, неврологической патологии и нарушения обмена веществ [3].

ПЭ определяют как диагностированную после 20 недель гестации артериальную гипертензию в сочетании с протеинурией либо другим проявлением нарушения функции органов или систем [4].

Единственным методом лечения ПЭ остается досрочное родоразрешение. Однако следует учитывать, что данное осложнение может развиваться не только во время беременности, но также во время родов и в послеродовом периоде [5].

Этиопатогенез ПЭ до конца не изучен, но первостепенная роль, по данным ряда исследователей, отводится плацентарным нарушениям и окислительному стрессу с последующим системным эндотелиозом и прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией. Классический каскад патологических нарушений при ПЭ описывают аномальной плацентацией в первом триместре беременности и преобладанием антиангиогенных факторов над ангиогенными начиная со второго триместра, что приводит к возникновению клинических материнских симптомов [6]. Как известно, чем раньше развивается ПЭ, тем она тяжелее поддается терапии и тем чаще сопряжена с неблагоприятным исходом [7].

На основании изученных биологических веществ – участников патогенеза ведется поиск потенциальных предикторов. Калькуляция рисков развития ПЭ базируется на определении на сроке 11–14 недель гестации уровня плацентарного фактора роста (PIGF), пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий и материнских анамнестических факторов [8]. Данная модель характеризуется высокими показателями специфичности и чувствительности для прогнозирования ранней ПЭ [9] и используется во многих странах, в том числе в России. Учитывая ограниченную доступность скрининга и необходимость раннего начала профилактических мероприятий, таких как прием ацетилсалициловой кислоты при своевременном выявлении группы риска, следует продолжать поиск эффективных предикторов для снижения заболеваемости и смертности от ПЭ и уменьшения акушерских рисков, в частности преждевременных родов, недоношенности и отдаленных последствий.

Материал и методы

В исследовании участвовали 180 беременных, состоявших на учете в женской консультации Павлово-Посадской больницы и подписавших добровольное информированное согласие (ДИС).

После родоразрешения пациентки были разделены на две группы в зависимости от факта развития ПЭ. В основную группу вошли 19 женщин с поздней умеренной ПЭ (ранней или тяжелой ПЭ за период наблюдения не зафиксировано), в контрольную – 38 женщин с физиологическим течением беременности, отобранных случайным образом.

Критериями для постановки диагноза ПЭ служили повышенный уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., протеинурия $\geq 0,3$ г/сут либо в двух порциях мочи с шестичасовым интервалом или любое проявление полиорганной недостаточности [1].

В основную группу включались подписавшие ДИС совершеннолетние с одноплодной беременностью без рисков хромосомных аномалий плода по данным первого скрининга.

Из исследования исключались не подписавшие ДИС пациентки с многоплодной беременностью и выявленными пороками плода.

На сроке 11–14 недель гестации осуществлялся забор крови для определения уровней PIGF и ADAM-12 методом иммуноферментного анализа, а также измерялся ПИ маточных артерий. Далее проводилось проспективное наблюдение.

Изучались анамнез, данные физикального и инструментального обследований для поиска потенциальных предикторов. Обработка и анализ полученных результатов осуществлялись с помощью программного обеспечения StatTech v. 4.8.0.

Для отбора предикторов использовались ROC-анализ и корреляционный анализ. Для комбинации наиболее значимых факторов была построена регрессионная модель.

Исследование, одобренное Межвузовским комитетом по этике (протокол № 06-19 от 13 июня 2019 г.), выполнено с соблюдением этических норм.

Результаты и обсуждение

Мы провели ROC-анализ и получили следующие статистически значимые предикторы по данным объективного исследования: возраст старше 28 лет, индекс массы тела (ИМТ) $> 28,3$ кг/м² и средний уровень АД > 90 мм рт. ст. ($p = 0,0015$, $p < 0,001$, $p = 0,001$ соответственно).

Изучив акушерско-гинекологический анамнез, мы выявили, что вероятность развития ПЭ у пациенток с ПЭ в анамнезе выше в 9,867 раза (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,017–95,690), а при нарушениях менструального цикла в анамнезе – в 3,879 раза (95% ДИ 1,099–13,686).

При анализе экстрагенитальной патологии получены данные об увеличении в 4,8 раза (95% ДИ 1,296–17,776) риска развития ПЭ у пациенток с артериальной гипертензией в анамнезе. Кроме того, статистически значимые отличия получены при выявлении инсулинорезистентности в анамнезе: вероятность развития ПЭ у пациенток с ее наличием в анамнезе в 8,485 раза выше, чем у женщин без инсулинорезистентности в анамнезе. Различия статистически значимы (95% ДИ 1,913–37,642).

При сравнении уровней биомаркеров выявлены достоверно более высокие значения ADAM-12 в группе с ПЭ ($p = 0,004$). По данному показателю проведен ROC-анализ. При уровне ADAM-12 $> 1,6$ нг/мл можно прогнозировать ПЭ с чувствительностью 57,9% и специфичностью 89,5%.

Кроме того, выполнен корреляционный анализ для установления наличия связи наиболее достоверных предикторов с ADAM-12. Обнаружена умеренной тесноты прямая связь ADAM-12 и ИМТ. При повышении ИМТ на 1 кг/м^2 следует ожидать увеличения ADAM-12 на $0,033$ нг/мл. Установлена также слабой тесноты прямая связь ADAM-12 и среднего уровня АД. При повышении уровня последнего на 1 мм рт. ст. следует ожидать увеличения ADAM-12 на $0,015$ нг/мл.



Рис. 1. Оценка отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов комбинированной модели скрининга ПЭ

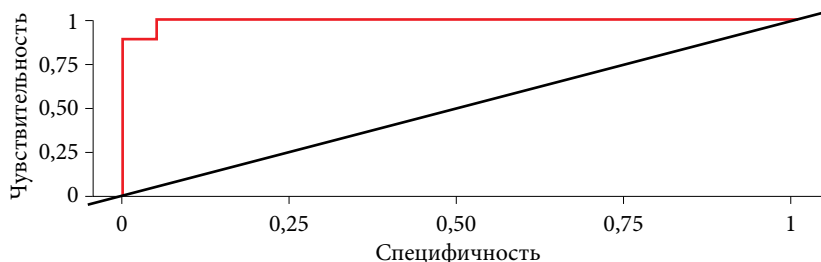


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели для прогнозирования ПЭ

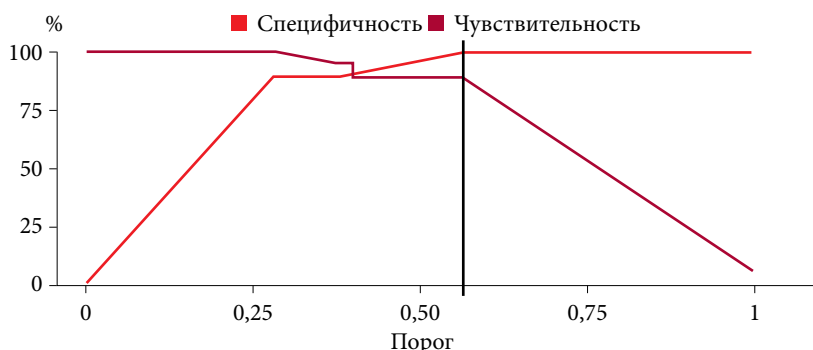


Рис. 3. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений

Подтверждена прогностическая ценность PIGF [10]. В группе с последующим развитием ПЭ этот биомаркер показал достоверно более низкие результаты, чем в контрольной группе, $-29,35 \pm 10,90$ и $43,49 \pm 12,91$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$). По данным ROC-анализа прогнозировать ПЭ можно при значении PIGF < 39 нг/мл с чувствительностью 73,7% и специфичностью 76,3%. Мы оценили значения ПИ маточных артерий по данным доплерометрии на сроке 11–14 недель и получили более низкие показатели в контрольной группе. С помощью ROC-анализа мы отмечали точку отсечения 1,9. При значении ПИ $\geq 1,9$ чувствительность и специфичность метода составляют 68,4 и 68,4% соответственно. Таким образом, были отобраны следующие предикторы для построения комбинированной модели скрининга ПЭ (рис. 1):

- объективные данные: ИМТ, возраст, средний уровень АД;
- анамнестические данные: ПЭ и нарушения менструального цикла в анамнезе, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия;
- уровни PIGF и ADAM-12 на сроке 11–14 недель;
- ПИ маточных артерий.

Получена регрессионная модель предикции поздней умеренной ПЭ ($p < 0,001$), псевдо- R^2 Нагелькерке 100%. Для оценки дискриминационной способности регрессионной модели проведен ROC-анализ (рис. 2). Оценка вероятности p показала статистическую значимость для прогнозирования ПЭ ($AUC = 0,994$; 95% ДИ $0,971-1,000$; $p < 0,001$) (рис. 3). Чувствительность полученной прогностической модели – 100%, специфичность – 94,7%.

Заключение

Результаты настоящего исследования показали прогностическую ценность комбинированного скрининга с ADAM-12 для предикции поздней умеренной ПЭ. При выявлении беременных группы риска по данным объективного статуса, имеющих анамнестические факторы риска, рекомендуется комбинированное определение PIGF и ADAM-12, а также ПИ для расчета вероятности развития ПЭ.

Пациенткам с высокой вероятностью развития ПЭ необходимо в профилактических целях назначать препараты ацетилсалициловой кислоты [11].

Учитывая отсутствие эффективных терапевтических направлений в отношении ПЭ и эклампсии, основные усилия следует направить на проведение доступного скрининга для своевременного выявления когорты беременных, нуждающихся в более углубленном мониторинге, и принятия превентивных мер.

Предложенная комбинированная модель, продемонстрировавшая высокую чувствительность для прогноза поздней умеренной ПЭ, в дальнейшем может быть внедрена в практику. С учетом небольшого количества наблюдений, ограничившего наше исследование, дальнейшее изучение вопроса целесообразно продолжить с привлечением большей выборки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации, 2024 // cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/637_2.
2. Orlic N.K., Joksic I. Preeclampsia pathogenesis and prediction – where are we now: the focus on the role of galectins and miRNAs. *Hypertens. Pregnancy*. 2025; 44 (1): 2470626.
3. Konley M.K. Preeclampsia: short- and long-term effects. *Neonatal Netw*. 2024; 43 (4): 234–246.
4. Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ. Res*. 2019; 29 (124): 1094–1112.
5. Dimitriadis E., Rolnik D.L., Zhou W., et al. Pre-eclampsia. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2023; 16 (9): 8.
6. Allard M., Grosch S., Jouret F., et al. Prevention of preeclampsia and its complications. *Rev. Med. Liege*. 2024; 79 (5): 448–454.
7. Cagino K., Trotter R.D., Lambert K.E., et al. Expectant management of preeclampsia with severe features diagnosed at less than 24 weeks. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2025; 232 (2): 212.e1–212.e8.
8. Tomkiewicz J., Darmochwał-Kolarz D.A. Biomarkers for early prediction and management of preeclampsia: a comprehensive review. *Med. Sci. Monit*. 2024; 30: e944104.
9. Rosenberg E., Seely E. Update on preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2024; 53 (3): 377–389.
10. Bokuda K., Ochiyara A. Preeclampsia up to date – what's going on? *Hypertens. Res*. 2023; 46 (8): 1900–1907.
11. D'Antonio F., Khalil A., Rizzo G., et al. Aspirin for prevention of preeclampsia and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2023; 5 (2): 100803.

Opportunities for Combined Screening with ADAM-12 to Predict Preeclampsia

L.V. Khrushch^{1,2}, Ye.I. Manukhina, PhD, Prof.¹

¹ Russian University of Medicine

² Pavlovo-Posad Hospital

Contact person: Lyudmila V. Khrushch, dr.khrushch@yandex.ru

Relevance. One of the major challenges of modern obstetrics remains preeclampsia and eclampsia. World statistics on the mortality accompanying this pathology show minor improvements. However, this applies mainly to developed countries due to higher screening coverage and the use of acetylsalicylic acid in the high-risk group of preeclampsia. Studies of the etiopathogenesis of this disease, its epigenomics in accordance with various types of clinical course are ongoing to identify new effective predictors for predicting preeclampsia. Combination of biomarkers combined with maternal factors and uterine artery Dopplerometry scores show the best results.

The aim is to increase the effectiveness of screening for preeclampsia by studying clinical and laboratory data, maternal anamnestic factors and instrumental study indicators.

Material and methods. PIGF, ADAM-12, PAPP-A, hCG and PI of uterine arteries at 11–14 weeks of pregnancy in 180 patients observed in the antenatal clinic at Pavlovo-Posad Hospital were analyzed. Prior to delivery, prospective follow-up and examination were performed in accordance with current guidelines. After delivery, 19 women with late moderate preeclampsia were assigned to the main group and 38 women made up the control group by random sampling. The results were processed in StatTech 4.8.0.

Results. Clinical and anamnestic data were analyzed and the most significant maternal anamnestic predictors of preeclampsia were identified: age over 28 years ($p = 0.0015$), MAP level above 90 mm Hg ($p = 0.001$), BMI value above 28.3 kg/m² ($p < 0.001$), preeclampsia at previous birth ($p = 0.038$), disorders history of menstrual cycle ($p = 0.049$), hypertension ($p = 0.021$) and insulin resistance ($p = 0.004$). The prognostic value of ADAM-12 for predicting preeclampsia at a level above 1.6 ng/ml with 10.5% false positive results is shown, $p = 0.004$. The effectiveness of PIGF and PI of the uterine arteries, $p < 0.001$ and $p = 0.05$, respectively, was confirmed. A combined screening model is proposed based on determination of PIGF, ADAM-12 and PI of uterine arteries at 11–14 weeks and detection of risk factors for prediction of late moderate preeclampsia with sensitivity and specificity of 100 and 94.7%, respectively, $p < 0.001$.

Conclusion. The combined definition of ADAM-12 and PIGF combined with uterine artery PI and risk factors within the first antenatal screening has a higher sensitivity for the prediction of preeclampsia compared to the non-ADAM-12 model. This method can be introduced into practice after studying on a larger number of patients.

Keywords: preeclampsia, eclampsia, preeclampsia screening, ADAM-12, PIGF, PI

¹ Международный научно-практический центр пролиферации тканей, Москва

² Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемерово

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

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

⁵ Российский университет медицины

⁶ Медицинская клиника «Лазер оптик», Кемерово

Влияние тромбофилии и гестационной гипертензии на риск развития сосудистых заболеваний сетчатки при беременности

Т.В. Шелковникова, к.м.н.^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{3,4,5}, Г.В. Вавин, к.м.н.², Е.С. Поленникова⁶, П.О. Никифорова^{3,4}

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

Для цитирования: Шелковникова Т.В., Сибирская Е.В., Вавин Г.В. и др. Влияние тромбофилии и гестационной гипертензии на риск развития сосудистых заболеваний сетчатки при беременности. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-24-30

Цель – оценить динамику параметров гемостаза и уровней волчаночного антикоагулянта (ВА) у беременных с артериальной гипертензией и протеинурией, осложненной сосудистыми нарушениями сетчатки и зрительного нерва.

Материал и методы. На сроках 8–38 недель гестации проведено офтальмологическое обследование 60 беременных (120 глаз) в возрасте 22–33 лет с артериальным давлением $\geq 150/90$ мм рт. ст. и умеренной протеинурией (≤ 1 г/л). Отягощенный акушерский анамнез имел место у 27 пациенток, в частности диагностирована преэклампсия легкой и средней степени на фоне сосудистой патологии сетчатки и зрительного нерва. Контрольную группу составили 40 беременных в возрасте 22–37 лет с физиологическим течением беременности и без признаков преэклампсии.

Результаты. У беременных с преэклампсией выявлена комбинированная тромбофилия, характеризующаяся гиперкоагуляционным синдромом и эндотелиальной дисфункцией. ВА может играть определенную роль в патогенезе острых сосудистых нарушений сетчатки и опасных форм периферической витреохориоретинальной дистрофии у беременных с преэклампсией.

Заключение. Беременным с артериальной гипертензией и протеинурией необходимо проводить офтальмологический мониторинг и исследование системы гемостаза, включая определение ВА, для своевременной диагностики и лечения сосудистых осложнений.

Ключевые слова: система гемостаза, беременность, волчаночный антикоагулянт, тромбофилия, эндотелиальная дисфункция, преэклампсия



Введение

Беременность – уникальный физиологический процесс, который может осложниться патологическими состояниями, возникающими исключительно в этом периоде и обычно разрешающимися после родов или в раннем послеродовом периоде. Традиционно такие состояния классифицировались как токсикозы и гестозы. Однако современный подход к классификации и терминологии отражает углубленное понимание патофизиологических механизмов.

В настоящее время от термина «токсикоз» практически отказались, а понятие гестоза заменено более точными, описывающими суть патологии терминами, объединяемыми в группу гипертензивных расстройств беременности (ГРБ). Подобные расстройства являются одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в мире и требуют пристального внимания и своевременной диагностики. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ГРБ осложняют 5–10% всех беременностей.

Современная классификация ГРБ включает [1]:

- гестационную гипертензию – повышение уровня артериального давления (АД) ($\geq 140/90$ мм рт. ст.), впервые выявленное после 20-й недели беременности, без протеинурии или других признаков повреждения органов-мишеней;
- преэклампсию (ПЭ) – гестационную гипертензию, сопровождающуюся протеинурией (≥ 300 мг/сут) и/или признаками поражения органов-мишеней, такими как тромбоцитопения, нарушение функции печени или почек, отек легкого, неврологические расстройства [1]. ПЭ подразделяется на ПЭ без признаков тяжести и ПЭ с признаками тяжести, что имеет значение для определения тактики ведения больных;
- эклампсию – возникновение у женщин с ПЭ судорог, которые невозможно объяснить другими причинами;
- хроническую гипертензию – повышение уровня АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.), имевшее место до беременности или выявленное до 20-й недели беременности;
- хроническую гипертензию, осложненную ПЭ: у пациенток с хронической гипертензией развивается ПЭ (протеинурия *de novo* или значительное увеличение существующей протеинурии, появление иных признаков повреждения органов-мишеней).

Признано, что в основе патофизиологии ГРБ лежит нарушение плацентации, приводящее к эндотелиальной дисфункции и системному воспалению. Дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами, а также активация коагуляционного каскада играют ключевую роль в развитии клинических признаков.

В России применяются клинические рекомендации, основанные на международном опыте, но имеющие некоторые терминологические особенности. Крайне важно следовать актуальным клиническим протоколам, утвержденным Минздравом России.

Беременность сопровождается значительными физиологическими изменениями, включая гемодинамические и гемостатические сдвиги, которые, хотя и необходимы для поддержания беременности, могут предрасполагать к тромбоэмболическим осложнениям [1]. В частности, сосудистые заболевания сетчатки, такие как окклюзии артерий и вен сетчатки, представляют серьезную угрозу для зрения, что требует незамедлительной диагностики и лечения [2]. Рутинные гематологические исследования не всегда выявляют нарушения гемостаза. В ходе клинического обследования можно обнаружить признаки гиперкоагуляции [3].

Случаи окклюзии как ветвей, так и центральной артерии сетчатки имеют место при беременности [4]. Окклюзия обеих центральных артерий сетчатки редко вызывается эмболией амниотической жидкостью – потенциально смертельным состоянием [5]. Окклюзии вен сетчатки встречаются реже, чем артериальные окклюзии, но также могут приводить к значительной потере зрения [6].

Кроме того, беременность иногда осложняется другими системными заболеваниями, влияющими на сосуды сетчатки, такими как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и антифосфолипидный синдром.

ДВС-синдром характеризуется распространенным тромбозом мелких сосудов, часто сопровождающимся кровотечениями и некрозом тканей, и может быть обусловлен отслойкой плаценты, тяжелой ПЭ, осложненным выкидышем и внутриутробной гибелью плода [7]. Наиболее частым офтальмологическим проявлением считается поражение сосудистой оболочки (хориоидеи), приводящее к потере зрения вследствие инфаркта, кровоизлияния, отслойки пигментного эпителия сетчатки или ее серозной отслойки [8].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – редкое, но опасное состояние, проявляющееся тромбозом мелких сосудов, тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, неврологическими нарушениями, поражением сетчатки и лихорадкой. Офтальмологические симптомы включают серозную отслойку сетчатки, сужение ее артерий, кровоизлияние и отек диска зрительного нерва [9].

Синдром антифосфолипидных антител является приобретенной тромбофилией, характеризующейся рецидивирующими артериальными и/или венозными тромбозами, повторяющимися выкидышами и лабораторным подтверждением наличия антифосфолипидных антител или волчаночного антикоагулянта (ВА) [10]. Офтальмологические проявления могут включать тромбозы сосудов сетчатки, хориоидеи, зрительного нерва и зрительного тракта, а также поражение глазодвигательных нервов [11].

Особое внимание следует уделять ПЭ – распространенному осложнению беременности (2–8% случаев), характеризующемуся повышением АД и протеинурией после 20-й недели гестации [12, 13]. Тяжелая ПЭ

способна приводить к эклампсии (судорогам), отслойке плаценты, HELLP-синдрому и другим серьезным осложнениям [14]. Несмотря на снижение в развитых странах материнской смертности, ПЭ остается одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности в мире [15]. Ключевым звеном в патогенезе ПЭ считается эндотелиальная дисфункция (ЭД), вызванная дисбалансом между вазоконстрикторами (эндотелин, катехоламины) и вазодилататорами (оксид азота, простациклин), а также окислительным стрессом [16, 17]. В офтальмологическом аспекте эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции кровотока в сетчатке, зрительном нерве и хориоиде. Дисбаланс между оксидом азота и эндотелином с преобладанием последнего может способствовать развитию различных офтальмологических патологий. Важно, что ЭД, возникнув во время осложненной беременности, может сохраняться в течение длительного периода после родов (до 15–25 лет) [18], увеличивая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин в долгосрочной перспективе. В норме эндотелий обеспечивает адекватную перфузию органов и тканей, однако при ЭД происходят ангиоспазм и тромбоз сосудов, приводящие к ишемии и венозному застою.

По данным исследований, у 25% женщин с тяжелой ПЭ развиваются зрительные расстройства, такие как затуманивание зрения, снижение зрения, фотопсии и скотомы [19]. В тяжелых случаях не исключены диплопия, амавроз, гомонимная гемиянопсия и кортикальная слепота [20]. К окулярным осложнениям ПЭ относят окклюзию центральной артерии сетчатки, папиллофлебит, ишемическую оптическую невропатию с атрофией зрительного нерва, оптический неврит и ретинопатию Пурчера [21]. В большинстве случаев зрительные функции восстанавливаются в течение нескольких недель или месяцев после родов, но иногда отмечается стойкое снижение зрения, вплоть до слепоты [22].

Учитывая повышенную тромбогенность, характерную для беременности и послеродового периода, необходимо особое внимание у женщин с ПЭ уделять состоянию гемостаза [23]. Пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом и ГРБ (отеки, протеинурия, гипертония) рекомендуется динамическое исследование тромбоцитов, фактора Виллебранда (ФВ), растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), фибриногена по Клаусу, антитромбина III, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фактора свертывания крови VIII, а также определение ВА [24].

Тромбофилия, предрасположенность к тромбообразованию, может быть как генетической, так и приобретенной и требует тщательной оценки факторов риска у беременных с ПЭ. Антифосфолипидные антитела, в том числе ВА, представляют собой гетерогенную группу иммуноглобулинов, ассоциированных с повышенным риском тромбозов, и должны быть исследованы у женщин с ПЭ и другими осложнениями беременности.

Данных о комплексной оценке сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных с ГРБ недостаточно. Повреждение гематоретинального барьера при ПЭ – установленный факт, но необходимы дальнейшие исследования для полного понимания механизмов и разработки эффективных стратегий профилактики и лечения офтальмологических осложнений, связанных с ПЭ.

Цель – изучить динамику параметров в системе гемостаза и уровней ВА у беременных с гипертензивными расстройствами во время беременности, осложненной сосудистой патологией сетчатки и зрительного нерва.

Материал и методы

В исследование было включено 60 беременных (120 глаз) в возрасте 22–33 лет со сроком гестации от восьми до 38 недель. У 27 пациенток имел место отягощенный акушерский анамнез: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (n = 6), варикозная болезнь вен нижних конечностей (n = 5), кровотечение в родах (n = 7), привычное невынашивание (n = 9). У ряда беременных наблюдались повышение АД (около 150/90 мм рт. ст.) и умеренная протеинурия (до 1 г/л).

Участницы исследования были разделены на четыре группы. В первую вошли десять пациенток с опасными формами периферических витреохориоретинальных дистрофий (ПВХРД) с прогрессированием и ГРБ, во вторую – 17 пациенток с ГРБ, отягощенными акушерским анамнезом и острой сосудистой патологией сетчатки. Третью группу составили 33 пациентки с физиологической беременностью. Контрольную группу представляли 40 беременных со сроком гестации 8–38 недель, физиологическим течением беременности, без признаков ГРБ.

Исследование системы гемостаза

Исследование выполняли скрининговыми и специальными методами автоматизированной коагулометрии на анализаторах с использованием реагентов Dade Behring и Siemens. Определяли активность ФВ, антитромбина III, фактора VIII, активированное парциальное тромбопластиновое время, резистентность фактора V к активированному протеину C, количественное содержание РФМК (фирма «Технология-стандарт») и концентрацию фибриногена (метод Клауса). Функциональную активность тромбоцитов оценивали с помощью агрегометрии, определяя спонтанную и индуцированную агрегацию (индукторы аденозиндифосфат (АДФ), адреналин).

Выявление волчаночного антикоагулянта

Обнаружение ВА осуществлялось с использованием ядовитых тестов, что подтверждалось тестами с добавлением донорской плазмы и корригирующих фосфолипидов. Повторное исследование проводилось через 12 недель.

Молекулярно-генетическое тестирование

Для выявления генетических маркеров тромбофилии применяли метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Анализ выполняли



в лаборатории биохимии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии ФМБА России.

Офтальмологическое обследование

Использовались стандартные и специальные методы: офтальмоскопия с применением линзы Гольдмана, флуоресцентная ангиография глазного дна, оптическая когерентная томография, ультразвуковое исследование в А- и В-сканах.

Статистическая обработка данных

Для создания базы данных использовали редактор электронных таблиц Microsoft Excel. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы SPSS. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По сравнению с беременными контрольной группы у 27 женщин с ГРБ выявлены статистически значимые отклонения параметров гемостаза. В частности, отмечалось повышение уровней следующих факторов (соответственно для первой и второй групп пациенток с ГРБ по сравнению с контрольной группой): ФВ – в 2,3 и 2,7 раза, фактора VIII – в 2,48 и 2,86 раза, протеина С – в 1,13 и 1,29 раза, антитромбина III – в 1,29 и 1,33 раза.

Сравнение указанных показателей между группами пациенток с ГРБ демонстрирует увеличение ФВ на 15,8%, фактора VIII – на 17,8%, протеина С – на 13,8%, антитромбина III – на 3%.

У всех пациенток с ГРБ обнаружена ЭД, маркером которой служит повышенный уровень ФВ. Это подтверждает патогенетическую роль ЭД в формировании сосудистой ретинопатии [19, 20]. В проведенных исследованиях отмечалось повышение уровня протеина С, однако его концентрация была значительно ниже, чем концентрация прокоагулянтов ФВ и фактора VIII. Это можно объяснить высоким потреблением и активностью прокоагулянтного звена гемостаза у пациенток с ГРБ (рис. 1). По сравнению с беременными контрольной группы у пациенток с ГРБ отмечалось увеличение АЧТВ в 1,27 и 1,44 раза соответственно, фибриногена – в 2,32 и 2,42 раза, РФМК – в 1,96 и 2,17 раза, ВА – в 1,09 и 1,28 раза (рис. 2). Повышение уровня фибриногена, РФМК и ВА в крови по сравнению с показателями контрольной группы свидетельствует о наличии гиперкоагуляции, тромбинемии и повреждении сосудистой стенки.

Показатели тромбоцитарного гемостаза у пациенток представлены на рис. 3. Увеличение концентрации тромбоцитов в первой и второй группах по сравнению с показателями контрольной группы в 1,92 и 2,01 раза соответственно сопровождалось ростом агрегации тромбоцитов с АДФ в концентрациях 2,0 мкмоль/л (в 1,3 и 2,64 раза) и 0,1 мкмоль/л (в 4,9 и 9,6 раза). При сравнении этого показателя между группами пациенток с ГРБ установлено его увеличение на 3,2 и 9,6% соответственно (рис. 3).

■ Контрольная группа
■ Первая группа (опасные формы ПВХРД)
■ Вторая группа (сосудистые изменения сетчатки)

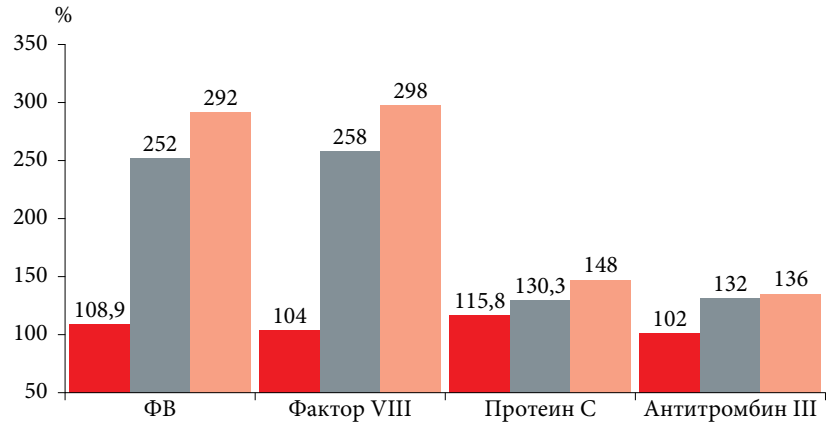


Рис. 1. Показатели плазменно-коагуляционного гемостаза у пациенток с ГРБ

■ Контрольная группа
■ Первая группа (опасные формы ПВХРД)
■ Вторая группа (сосудистые изменения сетчатки)

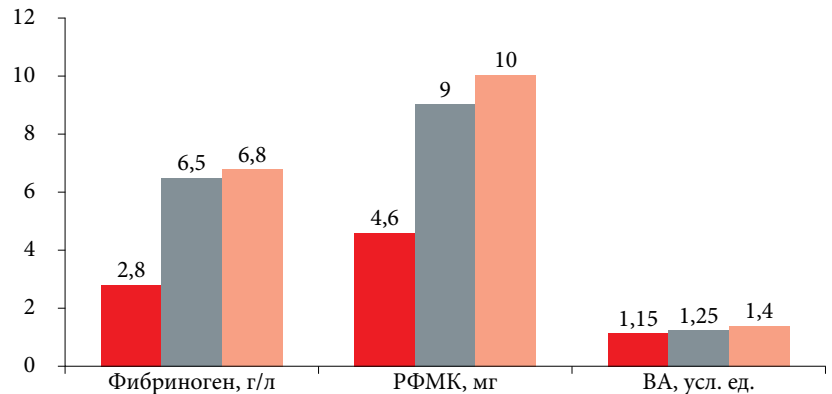


Рис. 2. Показатели тромбинемии у пациенток с ГРБ

■ Контрольная группа
■ Первая группа (опасные формы ПВХРД)
■ Вторая группа (сосудистые изменения сетчатки)

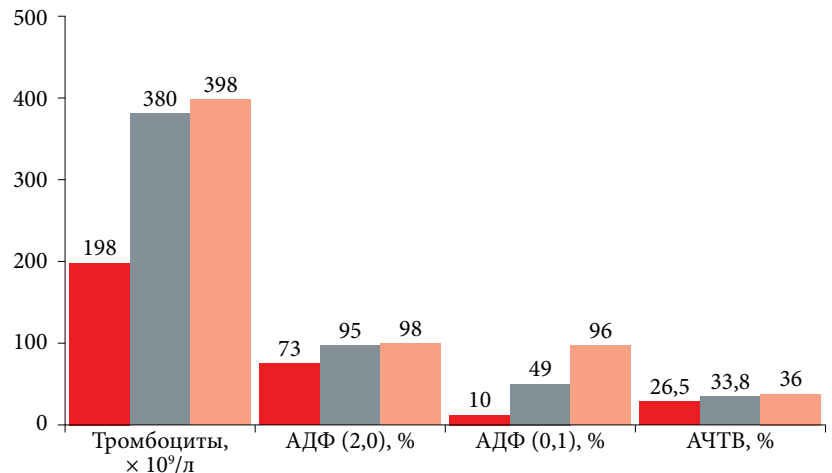


Рис. 3. Показатели тромбоцитарного гемостаза у пациенток с ГРБ

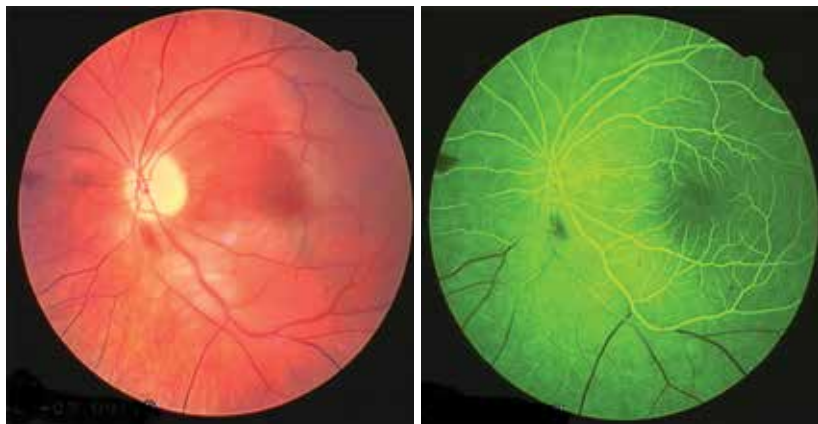


Рис. 4. Непроходимость нижневисочной и нижнелобовой ветвей центральной артерии сетчатки OS, мутация в гене метилтетрагидрофолатредуктазы в сочетании с ВА

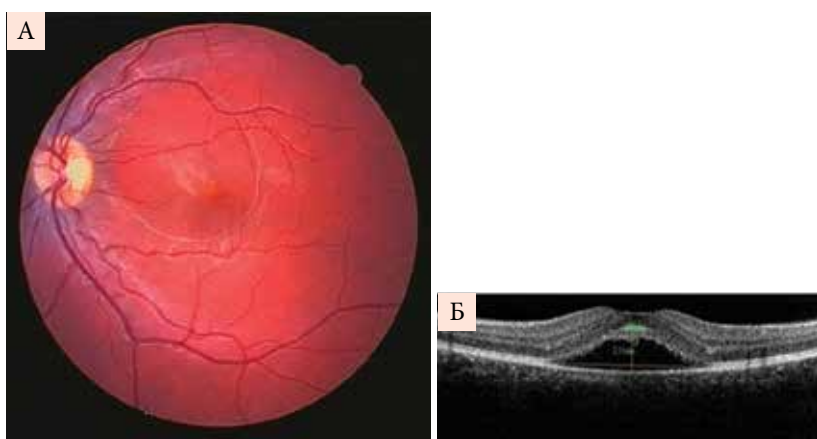


Рис. 5. Пациентка, 28 лет, беременность 24 недели. Фото глазного дна (А), оптическая когерентная томография OS (Б): ГРБ, уровень ВА – 1,4. Центральная серозная хориоретинопатия левого глаза с отслойкой пигментного эпителия и нейроэпителия сетчатки



Рис. 6. Пациентка, 32 года, беременность 23 недели. Фото глазного дна: ГРБ, претромбоз центральной вены сетчатки, уровень ВА – 1,4

Повреждение эндотелия сосудистой стенки запускает каскад гемостатических реакций, характеризующихся повышенной адгезией и агрегацией тромбоцитов на участке повреждения. Формирование тромбоцитарного тромба служит триггером активации коагуляционного каскада и приводит к гиперкоагуляции в сосудистом русле сетчатки. Клиническим следствием данного процесса считается развитие ретинального геморрагического синдрома, проявляющегося характерными изменениями на глазном дне.

По сравнению с показателями контрольной группы в исследуемых группах наблюдалось статистически значимое увеличение АЧТВ – в 1,27 и 1,44 раза. Концентрация фибриногена возросла в 2,32 и 2,42 раза, уровень РФМК – в 1,96 и 2,17 раза. ВА обнаруживался в 1,09 и 1,28 раза чаще.

Повышение уровней ФВ и фактора VIII, протромбинового комплекса и РФМК у женщин с ГРБ указывает на повышенную уязвимость эндотелия и наличие активного патологического процесса на уровне микроциркуляторного русла сетчатки. Это проявляется прогрессированием решетчатой ПВХРД с формированием витреоретинальных тракций. В первой группе (n = 10) у трех пациенток произошла отслойка сетчатки: у одной на 27-й неделе беременности, у двух других – непосредственно в послеродовом периоде. Во второй группе наблюдались проявления ретинального тромбогеморрагического синдрома: окклюзия артерий сетчатки – в четырех случаях (рис. 4), центральная серозная хориоретинопатия – в шести (рис. 5), окклюзия вен сетчатки – в четырех (рис. 6), эпиретинальная мембрана – в трех случаях.

Гиперагрегация тромбоцитов в ответ на использованные индукторы у женщин с ГРБ указывает на повреждение сосудистой стенки микроциркуляторного русла. Вероятно, повреждение сопровождается повышением проницаемости эндотелия, что клинически проявляется отеком и геморрагиями на глазном дне. При исследовании параметров системы гемостаза – ФВ, фактора VIII, протеина С, РФМК и фибриногена – у беременных с ГРБ зафиксировано повышение их уровней по сравнению с аналогичными показателями у беременных с физиологическим течением беременности. Данный факт свидетельствует о сдвиге баланса в системе гемостаза в сторону прокоагуляции. Острые сосудистые изменения в сетчатке глаза и зрительном нерве, выявленные офтальмологически, подтверждают наличие ЭД в сосудах микроциркуляторного русла глаза, а также системной и регионарной тромбинемии и гиперкоагуляционного синдрома. Повышение уровня протеина С – физиологического антикоагулянта, активируемого тромбином, рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на ограничение тромбообразования. Активированный протеин С стимулирует высвобождение тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками, усиливая фибринолиз [2, 15]. Однако в условиях выраженной гиперкоагуляции



эффективность данной аутосанации может быть ограничена, а чрезмерный фибринолиз в сочетании с гиперактивностью естественных антикоагулянтов теоретически способен привести к тромбогеморрагическим осложнениям, характеризующимся микротромбозами с нарушением функции органов и кровоизлиянием.

У 12 (44,4%) пациенток с ГРБ выявлен ВА – диапазон 1,3–1,4 усл. ед., что может указывать на наличие антифосфолипидного синдрома. Циркуляция ВА в крови беременных с ГРБ стимулирует систему коагуляции и способствует тромбообразованию как в венозном, так и в артериальном русле, особенно в сосудах мелкого калибра. Этоотягощает течение беременности, роды и послеродовой период, негативно влияет на развитие плода и может способствовать прогрессированию претрореотинальной геморрагии и других опасных форм ПВХРД.

Результаты офтальмологических исследований и анализа системы гемостаза в исследуемой группе женщин наглядно демонстрируют роль ВА в развитии тромбозов и претромботических состояний в сосудах сетчатки. Наличие ВА у беременных говорит о приобретенной тромбофилии, требует углубленного изучения системы гемостаза, особенно при отягощенном акушерском анамнезе, и проведения тщательного офтальмологического мониторинга с целью своевременной диагностики тромбозов сосудов сетчатки и ПВХРД.

Наличие волчаночного антикоагулянта у беременных говорит о приобретенной тромбофилии, требует углубленного изучения системы гемостаза, особенно при отягощенном акушерском анамнезе, и проведения тщательного офтальмологического мониторинга с целью своевременной диагностики тромбозов сосудов сетчатки

Выводы

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы.

1. У беременных с ГРБ имеет место комплексная тромбофилия, характеризующаяся гиперкоагуляционным синдромом и ЭД.
2. ВА участвует в патогенезе острой сосудистой патологии сетчатки и развитии тяжелых форм ПВХРД у женщин с ГРБ.
3. Необходимы офтальмологический мониторинг беременных и исследования системы гемостаза, крови на наличие ВА. Своевременная диагностика и профилактика окклюзионных поражений сосудов сетчатки с использованием антикоагулянтной и антиагрегантной терапии может способствовать сохранению зрения и улучшению исходов беременности для матери и плода. ♥

Литература

1. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2016.
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Особенности патогенеза эндотелиоза при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015; 1: 72–78.
3. Мурашко Л.Е., Файзуллин Л.З., Мурашко А.В. Роль эндотелина в патогенезе преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2013; 11: 4–8.
4. Астахов Ю.С., Тульцева С.Н., Титаренко А.И. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе сосудистых заболеваний органа зрения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2016; 15 (4): 5–16.
5. Морозов В.И. Гематофтальмический барьер: структурно-функциональные особенности. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (4): 68–72.
6. Братко Г.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Поздний гестоз беременности и функциональное состояние органа зрения (обзор литературы). Сибирский медицинский журнал. 2010; 25 (4): 15–18.
7. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Изучение закономерностей динамики микроморфометрических показателей макулярной сетчатки у беременных женщин при патологической беременности во взаимосвязи со степенью тяжести гестоза. Кубанский научный медицинский вестник. 2013; 2 (137): 48–52.
8. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. и др. Состояние макулярной области у женщин при преэклампсии и после родов. Офтальмологический журнал. 2015; 3: 47–53.
9. Шелковникова Т.В., Сибирская Е.В., Вавин Г.В. и др. Клинико-лабораторные изменения в системе гемостаза у беременных женщин с ПВХРД. Показания к лазеркоагуляции сетчатки. Пролиферативный синдром в биологии и медицине. Материалы II Российского форума с международным участием. М., 2022.
10. Белоцерковцева Л.Д., Зинин В.Н., Фатеева А.В. и др. Клинический случай преэклампсии, осложненной двухсторонней отслойкой сетчатки. Вестник СурГУ. Медицина. 2010; 3: 92–95.
11. Зувев А.В., Педанова Е.К., Колесник А.В. Билатеральная экссудативная отслойка сетчатки на фоне преэклампсии беременных. Клинический случай. Современные технологии в офтальмологии. 2015; 1: 68.
12. Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Изучение возможной причинной связи между формированием острой сосудистой патологии глаза у женщин и перенесенным ОПГ-гестозом. Бюллетень СО РАМН. 2009; 4: 85–87.

13. Шелковникова Т.В., Кацадзе Ю.Л., Вавин Г.В. и др. Волчаночный антикоагулянт у пациентов с васкулитом зрительного нерва. Клинико-лабораторные изменения в системе гемостаза. Проллиферативный синдром в биологии и медицине. Материалы II Российского форума с международным участием. М., 2022.
14. Шелковникова Т.В., Сибирская Е.В., Кацадзе Ю.Л., Шишлянникова Н.Ю. Офтальмологический мониторинг тромбофилии у беременных женщин. Российский кардиологический журнал. 2019; 24.
15. Путилова Н.В. Тромбофилии и беременность. Прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения. Акушерство и гинекология. 2011; 4: 31–35.
16. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Пшеничных М.В. Состояние глазного дна у беременных с ОПГ-гестозом. Офтальмологический журнал. 2006; 3 (1): 206–208.
17. Unger T, Borghi C., Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. Hypertension. 2020; 75 (6): 1334–1357.
18. Oliver-Williams C., Fleming M., Wood A.M., Smith G. Previous miscarriage and the subsequent risk of preterm birth in Scotland, 1980–2008: a historical cohort study. BJOG. 2015; 122 (11): 1525–1534.
19. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Помыткина Н.В. и др. Антифосфолипидный синдром как вероятный фактор формирования острых сосудистых расстройств сетчатки и зрительного нерва у женщин в отдаленные сроки после родов. Дальневосточный медицинский журнал. 2011; 1: 65–67.
20. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Помыткина Н.В. и др. Клиническое значение антифосфолипидного синдрома и перенесенной беременности в формировании сосудистых поражений глаз у женщин детородного возраста в послеродовом периоде. Кубанский научный медицинский вестник. 2011; 1: 139–141.
21. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Роль воспаления в патогенезе посттромботического макулярного отека. Современные направления медикаментозного лечения. Офтальмологические ведомости. 2012; 5 (4): 35–44.
22. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. Сибирское медицинское обозрение. 2010; 4 (64): 7–11.
23. James A.H. Iron deficiency anemia in pregnancy. Obstet. Gynecol. 2021; 138 (4): 663–674.
24. D'Alton M.E., Rood K.M., Smid M.C., et al. Intrauterine vacuum-induced hemorrhage-control device for rapid treatment of postpartum hemorrhage. Obstet. Gynecol. 2020; 136 (5): 882–891.

The Effect of Thrombophilia and Gestational Hypertension on the Risk of Retinal Vascular Diseases During Pregnancy

T.V. Shelkovnikova, PhD^{1,2}, Ye.V. Sibirskaia, PhD, Prof.^{3,4,5}, G.V. Vavin, PhD², Ye.S. Polennikova⁶, P.O. Nikiforova^{3,4}

¹ International Scientific and Practical Center for Tissue Proliferation, Moscow

² S.V. Belyaev Kuzbass Clinical Hospital, Kemerovo

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

⁵ Russian University of Medicine

⁶ Medical Clinic Laser Optic, Kemerovo

Contact person: Yelena V. Sibirskaia, elsibirskaia@yandex.ru

Purpose to assess changes in hemostasis parameters and lupus anticoagulant (LA) levels in pregnant women with arterial hypertension and proteinuria, complicated by vascular disorders of the retina and optic nerve.

Material and methods. At 8–38 weeks of gestation an ophthalmological examination was performed on 60 pregnant women (120 eyes) aged 22–33 years with blood pressure $\geq 150/90$ mmHg and moderate proteinuria (≤ 1 g/L). A complicated obstetric history was noted in 27 patients. 27 women were diagnosed with mild to moderate preeclampsia, accompanied by vascular pathology of the retina and optic nerve. The control group consisted of 40 pregnant women (22–37 years old) with a physiological course of pregnancy and no signs of preeclampsia.

Results. Pregnant women with preeclampsia were found to have combined thrombophilia, characterized by a hypercoagulable syndrome and endothelial dysfunction. The presence of LA may play a role in the pathogenesis of acute retinal vascular disorders and dangerous forms of peripheral vitreochorioretinal dystrophy in pregnant women with preeclampsia.

Conclusion. Pregnant women with arterial hypertension and proteinuria require ophthalmological monitoring and investigation of the hemostasis system, including the determination of LA, for timely diagnosis and treatment of vascular complications.

Keywords: hemostasis system, pregnancy, lupus anticoagulant, thrombophilia, endothelial dysfunction, preeclampsia

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)



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



Риск невынашивания беременности после эксцизионного лечения патологии шейки матки

И.А. Лапина, К.Т. Бекмурзаева

Адрес для переписки: Камила Тимурлановна Бекмурзаева, khamurzaevakamila@gmail.com

Для цитирования: Лапина И.А., Бекмурзаева К.Т. Риск невынашивания беременности после эксцизионного лечения патологии шейки матки. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-32-36

Введение. Основным методом лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) шейки матки является эксцизия. В зависимости от доступности зоны трансформации для визуализации выбирают вариант иссечения – петлевую эксцизию или конизацию треугольным электродом.

Материал и методы. Проанализированы течение и исходы беременности у пациенток, перенесших конизацию шейки матки и петлевую эксцизию зоны трансформации. Для ретроспективного анализа отобраны 100 беременных, у которых в анамнезе было эксцизионное лечение ЦИН. 50 женщинам выполнена петлевая эксцизия зоны трансформации 1-го типа (LLETZ), 50 – конизация треугольным электродом. Лечение всем пациенткам проводили на аппарате Vesalius LX80. Контрольную группу составили 100 беременных, у которых в анамнезе не было вмешательств на шейке матки.

Результаты. В группах эксцизии у двух пациенток беременность прервалась до второго скрининга, а у 11 на втором скрининге зафиксировано укорочение шейки матки – длина менее 25 мм. В группах эксцизионного лечения наблюдалась тенденция к увеличению частоты невынашивания беременности. Относительный риск невынашивания в группе петлевой эксцизии составил 2,4 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,77–7,48), в группе конизации – 2 (95% ДИ 0,61–6,59).

Вывод. Учитывая высокий риск развития ЦИН у пациенток, перенесших эксцизионное лечение патологии шейки матки, целесообразно рассмотреть начало скрининга длины шейки матки с 16-й недели беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, патология шейки матки, эксцизионное лечение

Введение

Скрининг на рак шейки матки включает цитологическое исследование шейки матки и тестирование на онкогенные подтипы вируса папилломы человека (ВПЧ). При выявлении отклонений в скрининговых тестах проводится кольпоскопия с возможной биопсией шейки матки. После этого на основании результатов гистологического исследования может быть установлен диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) или рака шейки матки.

ЦИН – предраковое состояние шейки матки. Эктоцервикс покрыт плоским эпителием, а эндоцервикс, в том числе цервикальный канал, – железистым эпителием. ЦИН относится к плоскоклеточным аномалиям. Железистая неоплазия шейки матки включает аденокарциному *in situ* и аденокарциному.

ЦИН может быть как низкой, так и высокой степени. У пациенток с низкой степенью ЦИН вероятность развития злокачественных новообразований шейки матки минимальна. У пациенток с высокой степенью поражения имеет место высокий риск прогрессирования в злокачественное новообразование.

Цель лечения ЦИН состоит в том, чтобы предотвратить возможное прогрессирование дисплазии в рак и избежать чрезмерного лечения, поскольку поражения способны спонтанно регрессировать, а лечение может иметь неблагоприятные последствия [1, 2].

Выбор тактики ведения пациенток с ЦИН основан прежде всего на индивидуальном риске прогрессирования. При этом важно учитывать заболеваемость, связанную с лечением, и предполагаемую комплаентность пациентки. Существует два основных подхода:



1) тщательное наблюдение с помощью тестирования на ВПЧ, цитологического исследования шейки матки и/или кольпоскопии;

2) лечение путем иссечения или абляции зоны трансформации шейки матки.

Для большинства молодых пациенток и пациенток с ЦИН 1-й степени предпочтительно наблюдение. Некоторые поражения при ЦИН 2-й степени могут регрессировать. Для некоторых пациенток с такой степенью ЦИН, например планирующих деторождение в будущем и обеспокоенных потенциальными неблагоприятными акушерскими последствиями лечения ЦИН, также приемлемо наблюдение. Между тем ЦИН 3-й степени – прямой предвестник рака шейки матки. В таких случаях рекомендуется лечение [3, 4].

Оптимальным вариантом оперативного лечения считается иссечение зоны трансформации шейки матки, поскольку для нее основным источником канцерогенеза является ВПЧ [5].

В качестве альтернативного варианта рассматривают абляционные методы деструкции зоны трансформации, но они не позволяют получить материал для гистологического исследования. Значит, убедиться, что патологический очаг удален полностью, не представляется возможным. Вероятно, поэтому результаты крупных исследований показывают, что иссечение эффективнее абляции [6].

В сетевой метаанализ были включены свыше 19 000 пациенток с ЦИН и раком шейки матки стадии IA (рандомизированные и обсервационные исследования, $n = 71$). По сравнению с методом LLETZ абляционное лечение ассоциировалось с более высокой частотой неудач (отношение шансов при лазерной абляции – 1,8, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,3–2,3; при криотерапии – 1,8, 95% ДИ 1,3–2,6) [7].

Метаанализ четырех рандомизированных исследований показал, что в отличие от пациенток, подвергшихся криотерапии, у пациенток с ЦИН (всех степеней тяжести), которым провели петлевую эксцизию, частота персистенции заболевания при биопсии через шесть месяцев после лечения была ниже (20,0 против 22,4%; относительный риск (ОР) 0,87; 95% ДИ 0,76–0,99), равно как и показатели рецидива заболевания при биопсии через 12 месяцев (26,6 против 31,0%; ОР 0,91; 95% ДИ 0,84–0,99) [8].

Таким образом, основным методом лечения ЦИН остается эксцизия. Вариант иссечения зоны трансформации выбирают исходя из того, доступна ли она полностью для визуализации. При зоне трансформации 1-го типа можно использовать петлевую эксцизию, при зоне трансформации 2–3-го типа целесообразно выполнение конизации [9]. При этом важно понимать, что конизация несет в себе риски, связанные с последующей беременностью [7, 10–12]. Цель – оценить риск невынашивания беременности у женщин, перенесших эксцизионное лечение по поводу дисплазии шейки матки.

Материал и методы

Проанализированы течение и исходы беременности у пациенток, перенесших конизацию шейки матки и петлевую эксцизию зоны трансформации. Для ретроспективного анализа отобраны 100 беременных, у которых в анамнезе имелось эксцизионное лечение ЦИН. 50 женщинам выполнена петлевая эксцизия зоны трансформации 1-го типа (LLETZ), 50 – конизация треугольным электродом. Лечение всем пациенткам проводили на аппарате Vesalius LX80.

Показаниями к эксцизионному лечению служили:

- цитологическое заключение LSIL на фоне ВПЧ, которое сохранялось при динамическом наблюдении на протяжении двух лет;
- цитологическое заключение HSIL;
- кольпоскопические изменения у носителей ВПЧ.

Критерии включения в исследование:

- одноплодная беременность;
- постановка на учет по беременности до 12 недель;
- проведение первого скрининга с оценкой длины шейки матки.

Критерии исключения:

- рак *in situ*;
- в анамнезе самопроизвольное прерывание беременности с 16 до 28 недель.

В контрольную группу вошли 100 женщин с одноплодной беременностью, не имевших в анамнезе эксцизионного лечения.

Группы были сопоставимы по исходным демографическим характеристикам, индексу массы тела и акушерскому анамнезу (табл. 1).

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток исследуемых групп

Показатель	Группа LLETZ	Группа конизации	Контрольная группа
Количество пациенток, абс.	50	50	100
Средний возраст, лет	35,5 ± 6,4	37,2 ± 5,1	34,1 ± 6,3
Индекс массы тела, кг/м ²	23,2 ± 3,4	22,2 ± 4,1	22,7 ± 4,2
Ожирение, абс. (%)	15 (30)	13 (26)	27 (27)
Первая беременность, абс.	22	24	51
Экстракорпоральное оплодотворение, абс. (%)	8 (16)	9 (18)	13 (13)
Своевременные роды в анамнезе, абс.	26	25	46
Выкидыш в первом триместре, абс.	7	11	16
Аборт, абс.	4	8	10

Значимость разницы между значениями оценивали на основании критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса.

Результаты

Всем пациенткам в ходе ультразвукового исследования во время первого скрининга была проведена трансвагинальная цервикометрия. Лишь у одной пациентки из группы конизации длина шейки матки оказалась менее 30 мм. У остальных пациенток на этом этапе длина шейки матки превышала 30 мм. У двух пациенток (одна из группы LLETZ, другая из группы конизации) произошел поздний выкидыш. Таким образом, второй скрининг прошли 198 пациенток. Результаты цервикометрии представлены в табл. 2.

У пациенток, перенесших эксцизионное лечение по поводу патологии шейки матки, укорочение шейки матки во втором триместре (менее 25 мм)

встречалось чаще, чем у пациенток контрольной группы. В первой группе таких пациенток было 14%, во второй – 16%, в контрольной – 10%. Разница в частоте выявления короткой шейки у женщин после эксцизии и пациенток контрольной группы не была статистически достоверной (хи-квадрат – 0,828; $p = 0,363$). У всех пациенток с длиной шейки матки более 30 мм на втором скрининге беременность завершилась своевременными родами. При длине шейки матки 25–30 мм зафиксировано два случая поздних преждевременных родов: на сроке 35 недель в группе LLETZ и на сроке 34 недели в группе конизации.

При длине шейки матки 20–25 мм ни в одном случае не принималось решения о проведении серкляжа. Всем пациенткам было рекомендовано вагинальное применение микронизированного прогестерона. Шести пациенткам из 13 дополнительно был установлен разгружающий акушерский pessary,

Таблица 2. Ультразвуковое исследование во время второго скрининга (19–21-я неделя): результаты трансвагинальной цервикометрии

Показатель	Группа LLETZ	Группа конизации	Контрольная группа
Количество пациенток, абс.	49	49	100
Длина шейки матки, мм			
■ 30 и более	37	36	81
■ 25–30	5	5	9
■ 20–25	3	4	6
■ 15–20	2	2	2
■ 15 и менее	2	2	2

Таблица 3. Исходы беременности при разной длине шейки матки

Показатель	Группа LLETZ	Группа конизации	Контрольная группа
Количество пациенток, абс.	49	49	100
Ультразвуковое исследование во время второго скрининга: длина шейки матки 30 мм и более	37 (все своевременные роды)	36 (все своевременные роды)	81 (все своевременные роды)
25–30 мм	5 (1 – роды на сроке 35 недель, 4 – роды в срок)	5 (1 – роды в 33 недели, 4 – роды в срок)	9 (все своевременные роды)
20–25 мм	3 (21 мм – роды в 29 недель, 21 мм – своевременные роды, 23 мм – pessary, своевременные роды)	4 (22 мм – роды в 33 недели, 23 мм – роды на сроке 31 неделя, 23 мм – роды в 35 недель, 24 мм – pessary, своевременные роды)	6 (3 – pessary, своевременные роды, 2 – своевременные роды, 1 – pessary, роды на сроке 31 неделя)
15–20 мм	2 (16 мм – pessary, роды в 29 недель, 18 мм – серкляж, своевременные роды)	2 (15 мм – pessary, роды в 25 недель, 18 мм – серкляж, своевременные роды)	2 (17 мм – pessary, роды в 27 недель, 19 мм – серкляж, роды в 35 недель)
15 мм и менее	2 (10 мм – роды в 23 недели, 14 мм – серкляж, своевременные роды)	2 (10 мм – серкляж, выкидыш на сроке 21 неделя, 14 мм – серкляж, своевременные роды)	2 (6 мм – серкляж, выкидыш на сроке 21 неделя, 14 мм – серкляж, роды в 34 недели)



Таблица 4. Исходы беременности в исследуемых группах

Показатель	Группа LLETZ	Группа конизации	Контрольная группа
Количество пациенток, абс.	50	50	100
Выкидыш на сроке 12–22 недели, абс.	1	2	1
Роды на сроке 22–28 недель, абс.	1	1	1
Роды на сроке 28–34 недели, абс.	2	3	1
Роды на сроке 34–37 недель, абс.	1	1	2
Своевременные роды, абс.	45	43	95
Невынашивание, %	10*	14*	5
Прерывание беременности до 34 недель, %	8**	12**	3

* $p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой.** $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

из них преждевременно родила одна. Остальные семь пациенток получали терапию прогестероном, им проводили динамический контроль длины шейки матки. У четырех из них произошли преждевременные роды на сроке 29–34 недели.

У шести пациенток длина шейки матки составила 15–20 мм. Все получали микронизированный прогестерон. Трем пациенткам были наложены швы на шейку матки (двое своевременных родов, одни поздние преждевременные роды), а трем установлен разгружающий акушерский пессарий (преждевременные роды на сроке 25–29 недель). У шести пациенток длина шейки матки была менее 15 мм. У одной из них коррекцию провести не успели, беременность завершилась преждевременными родами на сроке 23 недели. Остальным пяти пациенткам был проведен серкляж. У двух из них произошел поздний выкидыш на 21-й неделе, у одной – преждевременные роды на сроке 34 недели. В двух случаях беременность завершилась родами в срок. Исходы беременности при разной длине шейки матки представлены в табл. 3.

Суммарно беременность завершилась на сроке до 34 недель в группе LLETZ у 4 (8%) пациенток, в группе конизации – у 6 (12%), в контрольной группе – у 3 (3%). Разница в частоте прерывания беременности до 34 недель между пациентками после эксцизий и женщинами контрольной группы не была статистически достоверной (хи-квадрат – 2,962; $p = 0,086$). Исходы беременности представлены в табл. 4.

Заключение

ЦИН является значимой и потенциально корректируемой причиной привычного невынашивания. В задачи врачей входят выделение пациенток группы риска, диагностика укорочения шейки матки на максимально ранних этапах и назначение соответствующего лечения.

Настоящее исследование показало, что риск ЦИН и невынашивания беременности повышен у всех пациенток, у которых применялись деструктивные

Риск ЦИН и невынашивания беременности повышен у всех пациенток, у которых применялись деструктивные методы лечения. Учитывая высокий риск невынашивания беременности у пациенток с эксцизионным лечением шейки матки в анамнезе, скрининг длины шейки матки целесообразно начинать на сроке 16–18 недель, поскольку укорочение шейки матки у них может начинаться раньше. Раннее выявление укорочения шейки матки может повысить эффективность лечения

методы лечения. Правда, в силу размера выборки разница не была статистически достоверной. ОР невынашивания в группе петлевой эксцизии зоны трансформации составил 2,4 (95% ДИ 0,77–7,48), в группе конизации – 2 (95% ДИ 0,61–6,59).

Учитывая высокий риск невынашивания беременности, у таких пациенток целесообразно начинать скрининг длины шейки матки на сроке 16–18 недель, поскольку укорочение шейки матки у них может начинаться раньше. Кроме того, у пациенток, перенесших эксцизионное лечение шейки матки при развитии ЦИН, вероятно, эффективность серкляжа будет выше, чем у пациенток с укорочением шейки матки, но без эксцизии в анамнезе. Однако наложение швов при существенном укорочении шейки матки (менее 10–15 мм) технически сложнее и менее эффективно, чем серкляж при большей длине сомкнутой части шейки матки. Раннее выявление укорочения шейки матки может повысить эффективность лечения. 

Литература

1. Tainio K., Athanasiou A., Tikkinen K.A.O., et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018; 360: k499.
2. Perkins R.B., Guido R.S., Castle P.E., et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2020; 24 (2): 102–131.
3. Хоперская О.В., Енькова Е.В., Киселева Е.В. и др. Диагностические маркеры персистенции вируса папилломы человека и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Медицинский совет*. 2021; 21–1: 242–248.
4. Kalliala I., Athanasiou A., Veroniki A.A., et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (2): 213–227.
5. Манухин И.Б., Фириченко С.В., Микаилова Л.У., Мынбаев О.А. Роль микробиоты влагалища у беременных после экцизии шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2017; 10: 41–46.
6. Boonlikit S., Srichongchai H. Comparison of recurrence rates with contour-loop excision of the transformation zone (C-LETZ) and large loop excision of the transformation zone (LLETZ) for CIN. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15 (15): 6005–6008.
7. Athanasiou A., Veroniki A.A., Efthimiou O., et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2022; 23 (8): 1097–1108.
8. D'Alessandro P., Arduino B., Borgo M., et al. Loop electrosurgical excision procedure versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* 2018; 7 (4): 145–151.
9. Poomtavorn Y., Tanprasertkul C., Sammor A., et al. Predictors of absent high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in loop electrosurgical excision procedure specimens of patients with colposcopic directed biopsy-confirmed high-grade CIN. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019; 20 (3): 849–854.
10. Манухин И.Б., Фириченко С.В., Микаилова Л.У. и др. Прогнозирование и профилактика преждевременных родов – современное состояние проблемы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 16 (3): 9–15.
11. Ушакова С.В., Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С., Кещьян Л.В. Особенности заболеваний шейки матки у беременных с привычным невынашиванием в анамнезе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017; 17 (2): 13–19.
12. Obut M., İskender C.T., Kindan A., et al. Factors affecting obstetric outcomes in patients who underwent cold-knife and loop electrosurgical excision procedure conization due to cervical intraepithelial neoplasia 2 or cervical intraepithelial neoplasia 3. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2024; 25 (4): 238–246.

Risks of Miscarriage after Excisions Treatment of Cervical Pathology

I.A. Lapina, K.T. Bekmurzaeva

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Polyclinic.ru

Contact person: Kamila T. Bekmurzaeva, khamurzaevakamila@gmail.com

Introduction. Excision is the main treatment option for cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Type of excision procedure we choose (loop excision of transformation zone or conization) depends on the visualization of transformation zone.

Material and methods. We analyzed pregnancy course and outcomes in patients with excisional procedures in the past. We studied medical records of 50 pregnant women with loop excision (LLETZ) in the past, 50 pregnant women with conization. All the operations had been performed by means of Vesalius LX80. Control group consists of 100 pregnant women without any cervical interventions.

Results. Two patients from the excision groups lost their pregnancies before the second trimester screening. 11 patients had cervix shorter than 25 mm on the second trimester transvaginal ultrasound. The rate of preterm pregnancy termination was slightly higher in the excision groups: RR in LLETZ group – 2.4 (95% CI 0.77–7.48), in conization group – 2 (95% CI 0.61–6.59).

Conclusion. Having the higher risk of cervical insufficiency in patients with excisional treatment of CIN in the past it is reasonable to start cervical length screening at the gestational age of 16 weeks.

Keywords: miscarriage, cervical intraepithelial neoplasia, cervical pathology, excision treatment

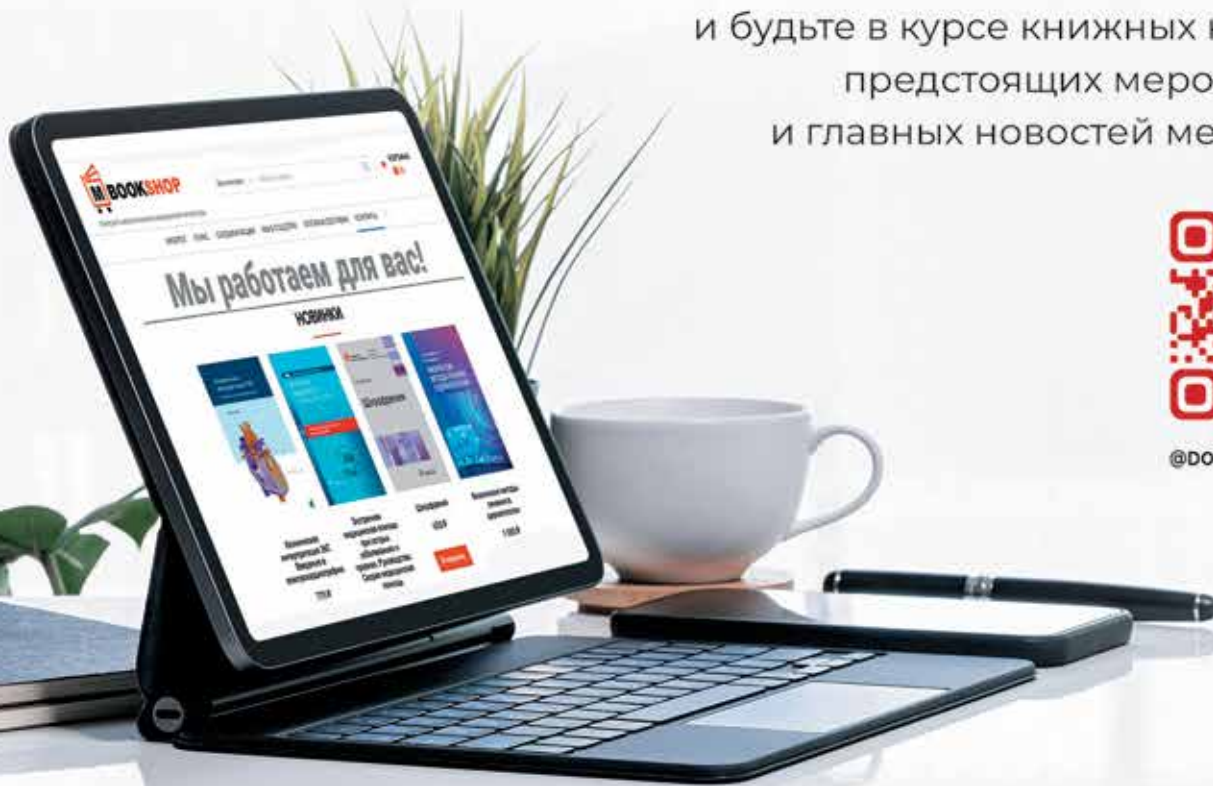


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!



@DOCTOR_NAVIGATOR

¹ Российский
университет
медицины

² Московский
многопрофильный
научно-клинический
центр
им. С.П. Боткина

³ Родильный
дом № 8
Городской
клинической
больницы № 15
им. О.М. Филатова

Клинический профиль пациентки с тазовыми дисфункциями

Б.Х. Аушева^{1, 2}, Г.Р. Касян, д.м.н., проф.^{1, 2}, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф.^{1, 3},
Д.Ю. Пушкарь, д.м.н., проф., академик РАН^{1, 2}

Адрес для переписки: Бэлла Хусеновна Аушева, bellausheva@mail.ru

Для цитирования: Аушева Б.Х., Касян Г.Р., Цахилова С.Г., Пушкарь Д.Ю. Клинический профиль пациентки с тазовыми дисфункциями. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 38–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-38-43

Введение. Тазовые дисфункции – комплекс нарушений функции мышц тазового дна и связочного аппарата, который приводит к пролапсу тазовых органов, недержанию мочи, сексуальной дисфункции, анальной инконтиненции, тазовой боли. В настоящее время увеличивается запрос пациенток на коррекцию пролапса тазовых органов и недержания мочи, которые раньше считались составляющей процесса старения.

Цель кросс-секционного проспективного исследования – проанализировать тазовую дисфункцию пациенток, поступающих в клинику для выполнения оперативного лечения, а также характеристики и данные их анамнеза, приведшие к данной патологии.

Материал и методы. В кросс-секционное проспективное исследование было включено 159 пациенток, поступивших в клинику для выполнения оперативного вмешательства по поводу тазовых дисфункций. До оперативного вмешательства пациентки заполняли валидизированные опросники для оценки состояния – ICIQ-SF, PISQ-12, PFIQ-7, PFDI-20.

Результаты. Общее число прооперированных пациенток составило 156, их средний возраст – 56,3 года (± 12 лет). Медиана индекса массы тела – 28,6 кг/м². Из соматических заболеваний наиболее распространенной была гипертоническая болезнь (38,9% случаев), за ней следовали варикозное расширение вен нижних конечностей (16,9%), сахарный диабет (7,5%), бронхиальная астма и хронический бронхит (5%). Максимальное количество самостоятельных родов – 5 (4,9%), чаще всего самостоятельное родоразрешение происходило один или два раза в течение жизни (39,3 и 36,1% соответственно). Частота выполнения операции кесарева сечения – один-два раза. При этом у 36 (55,9%) рожавших пациенток отмечались разрывы промежности в родах.

Заключение. Социально-демографические факторы, такие как возраст, заболевания желудочно-кишечного тракта, избыточная масса тела, вагинальные роды, особенно инструментальные, связаны с высокой вероятностью развития дисфункции тазового дна.

Ключевые слова: тазовые дисфункции, пролапс тазовых органов, недержание мочи, качество жизни, факторы риска

Введение

Тазовые дисфункции – комплекс нарушений функции мышц тазового дна и связочного аппарата, который приводит к пролапсу тазовых органов, недержанию мочи, сексуальной дисфункции, анальной инконтиненции, тазовой боли. Распространенность тазовых дисфункций в мире

колеблется в пределах от 1,9 до 46,5%. В настоящее время возрастает запрос пациенток на коррекцию пролапса тазовых органов и недержания мочи, которые раньше считались составляющей процесса старения. Средняя продолжительность жизни в развитых странах увеличивается. В ряде регионов на долю людей старше 65 лет приходится 25%.



Ожидается, что число женщин, нуждающихся в лечении по поводу тазовых дисфункций, будет возрастать. Женщины, которым на текущий момент исполнилось 30–40 лет, в отличие от старшего поколения предъявляют иные требования к своему физическому состоянию.

Одно из наиболее частых проявлений тазовых дисфункций – недержание мочи. Эта патология имеет место у большого количества женщин всех возрастных групп. По данным Д.Ю. Пушкаря и соавт., в России частота недержания мочи у женщин достигает 38,6% [1]. В Европе этот показатель у женщин в возрасте ≥ 40 лет составляет 15,9%, что существенно выше, чем у мужчин того же возраста [2]. В Китае данный показатель у женщин всех возрастов составляет 18,9%, а у женщин в возрасте 50–59 лет – 28% [3]. Исследования семейной истории показывают в два-три раза большую распространенность стрессового недержания мочи среди родственников первой степени родства. В норвежском исследовании состояния здоровья дочерей от женщины с недержанием мочи у них отмечался повышенный риск развития данного заболевания. В целом у сестер женщины с недержанием мочи риск был несколько выше, чем у ее дочерей [4].

В ряде исследований оценивали влияние беременности, в частности естественных родов, на риск развития инконтиненции [5]. Показано, что недержание мочи, предшествующее беременности у нерожавших женщин, ассоциируется с увеличением распространенности этой патологии через 4–12 лет после родов [6]. Беременность сама по себе, независимо от родов и способа родоразрешения, представляет фактор риска послеродового недержания мочи, особенно если оно началось в первом триместре. Во время беременности распространенность недержания мочи возрастает с увеличением срока гестации [7]. Считается, что первые роды в наибольшей степени увеличивают риск развития недержания мочи. В недавних исследованиях продемонстрировано дальнейшее увеличение этого показателя при каждом родоразрешении [8].

Как и недержание мочи, пролапс тазовых органов относится к проявлениям тазовой дисфункции. Ослабление мышц тазового дна и связочного аппарата способствует опущению органов малого таза за пределы влагалища. Изменение анатомии неизбежно влечет за собой нарушение функции органов. Известно множество факторов риска, связанных с генитальным пролапсом. Тем не менее наличие таких факторов риска необязательно предопределяет развитие пролапса тазовых органов в будущем. Примерно 13% женщин переносят операцию по поводу пролапса в течение жизни [9, 10].

Помимо механического дискомфорта генитальный пролапс может негативно влиять на сексуальность, качество жизни и является одной из наиболее распространенных причин, по которым гинекологические операции проводятся в возрасте старше среднего [11].

В одном из исследований пролапс изучали в зависимости от расовой принадлежности. С учетом множества других факторов в ходе многомерного анализа установлено, что распространенность пролапса среди афроамериканок самая низкая, среди испанских женщин самая высокая [12].

Генитальный пролапс – редкое заболевание у нерожавших женщин и женщин после одной или нескольких операций кесарева сечения. Это говорит о том, что способ родоразрешения важнее самой беременности. Акушерская травма, возникающая в результате прохождения плода через естественные родовые пути во время вагинальных родов, и увеличение паритета считаются важными факторами риска развития пролапса. По этическим и практическим соображениям рандомизированные контролируемые исследования причинно-следственных связей вагинального родоразрешения и операции кесарева сечения на состояние тазового дна не проводятся. Основным источником знаний по этому вопросу остаются наблюдательные исследования. Между тем бытует мнение, что роды служат фактором риска развития пролапса тазовых органов из-за явной или скрытой травмы тканей тазового дна. Показано, что первые вагинальные роды увеличивают риск пролапса гениталий в два раза, каждые дополнительные роды – на 10–20% [13].

Существует несколько соматических факторов риска развития генитального пролапса. Распространенные заболевания соединительной ткани, такие как болезнь Элерса – Данло и синдром Марфана, ассоциируются с повышенным риском развития пролапса гениталий [14]. Факторы риска развития заболеваний тазового дна у женщин, проживающих в развивающихся странах, аналогичны таковым у жительниц промышленно развитых стран. В обзорном исследовании, проведенном в 16 странах с низким и ниже среднего уровнем дохода, средняя распространенность пролапса тазовых органов составила 19,7% (диапазон – 3,4–56,4%), но факторы риска были аналогичны описанным в исследованиях, выполненных в более богатых странах [15].

Сексуальная дисфункция считается одним из симптомов, связанных с пролапсом тазовых органов, недержанием мочи, и мотивирует женщин обращаться за медицинской помощью. Только 50% женщин, обращающихся в урогинекологические клиники, ведут активную половую жизнь. Из них 60% имеют сексуальную дисфункцию.

Психическое здоровье является важным компонентом благополучия и высокого качества жизни. В формировании психического здоровья женщины участвует множество факторов, но одним из них является дисфункция тазового дна. Частота расстройств психического здоровья в связи с дисфункцией тазового дна варьируется в широких пределах – от 20 до 71% [16]. Психологический вред, вызванный подтеканием мочи во время полового акта, также может снизить сексуальный интерес. Таким образом, недержание мочи неблагоприятно воздействует не только на физическое и психическое здоровье,

но и на сексуальную функцию [17]. Зарегистрированная частота коитального недержания мочи у пациенток с недержанием мочи составляет 28–70%, что может ограничивать или даже приводить к полному отказу от сексуальной жизни пар [18].

Цель данного кросс-секционного проспективного исследования – проанализировать тазовую дисфункцию пациенток, поступающих в клинику для выполнения оперативного лечения, а также характеристики и данные их анамнеза, приведшие к данной патологии.

Материал и методы

В кросс-секционном проспективном исследовании участвовали женщины с тазовыми дисфункциями, которым проводилось соответствующее оперативное лечение с марта по октябрь 2023 г. Критериями включения в исследование служили симптоматический пролапс тазовых органов, недержание мочи, отсутствие эффекта от консервативного лечения. Критерии исключения: отказ от оперативного вмешательства в ходе исследования, беременность. До оперативного вмешательства пациентки заполняли валидизированные опросники для оценки состояния – ICIQ-SF, PISQ-12, PFIQ-7, PFDI-20. Все пациентки прошли обследование на дооперационном этапе, с ними проводились беседы о характере нозологии, методах оперативного лечения и дальнейшей реабилитации. Пациентки были осмотрены на гинекологическом кресле, им выполнены пробы для оценки генитального пролапса, «кашлевая» проба стоя и лежа, влагалищное исследование, оценивались болезненность тазовых мышц, эластичность тканей.

Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 04-23 от 13 апреля 2023 г.). Женщины подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью статистических пакетов IBM SPSS 26.0 IBM, США, Jamovi 1.8.3, а также пакета Excel (код продукта 00334-38920-77957-AA497). Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. Нормально распределенные данные описывали на основании среднего значения и стандартного отклонения. Данные, не подчинявшиеся закону нормального распределения, описывали с по-

мощью медианы, минимального и максимального значения, межквартильного диапазона.

Результаты

Общее число прооперированных пациенток составило 156, средний возраст – 56,3 года (± 12 лет). Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 28,6 кг/м². Из соматических заболеваний у пациенток наиболее распространенной была гипертоническая болезнь (38,9% случаев), за ней следовали варикозное расширение вен нижних конечностей (16,9%), сахарный диабет (7,5%), бронхиальная астма и хронический бронхит (5%). Вредные привычки, а именно курение, отмечались у 6 (3,7%) пациенток. Максимальное количество самостоятельных родов – 5 (4,9%), частота самостоятельного родоразрешения – один-два раза в течение жизни (39,3 и 36,1% соответственно). Операция кесарева сечения выполнялась один-два раза. При этом у 36 (55,9%) рожавших пациенток отмечались разрывы промежности в родах.

Стрессовое недержание выявлено у 77 (48,4%) женщин. У 60 (37,7%) зарегистрировано смешанное недержание мочи. 68 (47,6%) пациенток жаловались на недержание мочи при половом контакте.

При осмотре у 32 (20%) пациенток из 159 отмечалось опущение или выпадение органов малого таза, у 5,8% из них с формированием ректоцеле, у 48,1% – с формированием цистоцеле и у 2,9% – комбинация цистоцеле и ректоцеле. У 18 (11%) женщин имели место пролапс тазовых органов и недержание мочи.

Всего выполнено 194 оперативных вмешательства (некоторым пациенткам проводилось несколько вмешательств одновременно). Большая часть выполняемых операций была представлена петлевой пластикой уретры (129 (66,6%)). Вторыми по распространенности оказались оперативные вмешательства по коррекции пролапса тазовых органов (64 (32,9%)). Коррекция тазового дна нативными тканями выполнена 22 (11,3%) женщинам, с использованием синтетических протезов – 19 (9,8%) и якорных механизмов – 23 (11,8%). Как правило, при выполнении slingовой уретропексии применяли трансобтураторный доступ (86 (44,4%)). В то же время позадилоный доступ использовали в 39 (20,1%) случаях. У 4 (2,1%) пациенток операция выполнялась с помощью мини-слинга Ophira (табл. 1).

Таблица 1. Виды оперативных вмешательств

Вмешательство	Количество пациенток, абс. (%)
Коррекция недержания мочи трансобтураторным доступом	86 (44,4)
Коррекция недержания мочи позадилоным доступом	39 (20,1)
Коррекция пролапса тазовых органов синтетическими протезами	19 (9,8)
Мини-петли для коррекции недержания мочи	4 (2,1)
Коррекция пролапса тазовых органов нативными (собственными) тканями	22 (11,3)
Коррекция пролапса тазовых органов якорными механизмами	23 (11,8)



Таблица 2. Прием лекарственных препаратов

Препарат	Количество пациенток, абс. (%)
Сахароснижающие препараты	14 (9)
Антикоагулянты	3 (2)
Антигипертензивные средства	53 (33)
Препараты ацетилсалициловой кислоты	11 (7)
Статины	18 (11)
Аллопуринол	1 (1)
Препараты железа	2 (1)
Анастрозол	1 (1)
L-тироксин	11 (7)
Терапия гепатита С	3 (2)
Бета-блокаторы	23 (14)
Витамин D	3 (2)
Женские половые гормоны	4 (2,5)
Препараты, влияющие на тонус мочевого пузыря	5 (3)

78 (49%) пациенток принимали по крайней мере один из препаратов, представленных в табл. 2. Антигипертензивные препараты использовали 33% пациенток, бета-блокаторы – 14%, статины – 11%. В нашем исследовании 109 пациенток находились в менопаузе, лишь 4 (2,5%) из них получали гормональную заместительную терапию.

Энурез в детстве, согласно опроснику, наблюдался у 13 (8,3%) пациенток из 157 ответивших. 36 (23,1%) женщин из 156 имели в анамнезе операции по поводу недержания мочи, пролапса, заболеваний прямой кишки. 29 (19,3%) пациенток из 150 отмечали нарушения мочеиспускания сразу после оперативных вмешательств на органах малого таза в прошлом. 114 (73%) женщин были сексуально активны.

По данным опросника PFIQ-7, при ответе на вопросы «Как часто симптомы, связанные с выпавшей маткой/тазом, влияют на эмоциональное благополучие (нервозность, депрессия)?», «Как часто симптомы, связанные с мочевым пузырем/мочой, влияют на ощущение неудовлетворенности?» минимальный балл был 0 (никогда), максимальный – 3 (очень часто). После проведенного оперативного лечения максимальным был 1 балл (редко). Таким образом, улучшились эмоциональное благополучие, удовлетворенность.

Обсуждение

Прогрессирующее старение населения и обращение к хирургическому гинекологическому лечению являются основными состояниями, связанными с более высокой распространенностью тазовых дисфункций. В нашем исследовании средний ИМТ у пациенток с тазовыми дисфункциями составил 28,6 кг/м², что свидетельствует об избыточной массе тела. Взаимосвязь между увеличением ИМТ и развитием недержания

мочи изучалась неоднократно. С увеличением массы тела возрастает давление на тазовое дно органами брюшной полости и малого таза. В ряде случаев к уменьшению симптомов недержания мочи может приводить снижение ИМТ. Снижение ИМТ с помощью оперативного вмешательства также способствует уменьшению симптомов тазовых дисфункций [19]. С этим согласуются результаты мета-анализа J. Zhang и соавт., показавшие, что бариатрическая хирургия снижает частоту недержания мочи у женщин с ожирением спустя шесть месяцев. Женщины с ожирением подвержены риску дисфункции тазового дна с трехкратным увеличением частоты ургентного недержания мочи и вдвое более высоким риском стрессового недержания мочи. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) и Европейская ассоциация урологов (EAU) рекомендуют женщинам с ИМТ ≥ 30 кг/м² подумать о снижении веса, прежде чем рассматривать вопрос о хирургическом вмешательстве при недержании мочи. Речь идет о рекомендациях по снижению веса с помощью диетических, фармакологических, поведенческих вмешательств или их комбинации [20]. Когортное исследование эффектов хирургических вмешательств по коррекции веса показало, что уменьшение абдоминального ожирения связано со значительным снижением давления на мочевой пузырь [21].

Хронические заболевания, такие как хронический бронхит, бронхиальная астма, приводят к хроническому кашлю, что может вызывать повышение давления в брюшной полости и соответственно на тазовое дно. Это в свою очередь приводит к повреждению поддерживающего аппарата уретры и недержанию мочи. Грыжи передней брюшной стенки, варикозное

расширение вен нижних конечностей, дисплазии соединительной ткани часто сопутствуют пролапсу тазовых органов у женщин.

В нашем исследовании 55,9% рожавших женщин имели разрывы промежности в родах либо им выполнялась эпизиотомия. Проспективное исследование с участием 377 первородящих женщин показало, что женщины с разрывом промежности 3–4-й степени в пять раз реже сексуально активны, чем женщины с интактной промежностью, из-за более значительной и длительной диспареунии. Тяжелая травма промежности во время родов ассоциируется со снижением сексуальной функции после родов, более высокой распространенностью тазовой боли и более длительным периодом возобновления сексуальной активности после родов [22].

Метаанализ C.T.S. Lima и соавт. был посвящен проверке гипотезы о том, что эпизиотомия и тяжелый разрыв промежности увеличивают риск повреждения тазового дна. Установлено, что пациентки с авульсией мышцы, поднимающей задний проход, в 1,77 раза чаще подвергались эпизиотомии в родах, в 4,31 раза чаще имели тяжелый разрыв промежности. Таким образом, и эпизиотомия, и тяжелый разрыв промежности являются факторами риска авульсии мышцы, поднимающей задний проход, и приводят к высокому риску развития тазовых дисфункций [23].

R.A. Peinado Molina и соавт., проанализировав распространенность психических заболеваний при тазовых дисфункциях среди женщин, пришли к выводу, что депрессия поражает по крайней мере двух из десяти женщин с тазовыми дисфункциями. Уровень тревожности, сочетающейся с другими расстройствами тазового дна, включая тазовую боль,

пролапс тазовых органов и иные дисфункции, чуть ниже. Пролапс тазовых органов считается вторым по распространенности заболеванием среди женщин с тазовыми дисфункциями. Более 20% из них указывают на тревожность [24].

Планируются дальнейшее наблюдение за пациентками, контрольное обследование через три, шесть, 12 месяцев после оперативного вмешательства, оценка качества их жизни с использованием валидизированных опросников, изучение структуры измененного тазового дна и выявление предрасполагающих факторов развития тазовых дисфункций.

Заключение

Социально-демографические факторы, такие как возраст, заболевания желудочно-кишечного тракта, избыточная масса тела, вагинальные роды, особенно инструментальные, связаны с высокой вероятностью дисфункции тазового дна. Пациентки должны быть готовы регулярно задавать вопросы и обсуждать наиболее распространенные проблемы тазового дна, в частности сексуальные, с хирургами. Использование валидизированных опросников снижает риск неадекватной оценки тяжести симптомов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 04-23 от 13 апреля 2023 г.).

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Литература

1. Клинические рекомендации Российского общества урологов. М., 2020.
2. Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S., et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur. Urol. 2006; 50 (6): 1306–1314.
3. Zhang L., Zhu L., Xu T., et al. A population-based survey of the prevalence, potential risk factors, and symptom-specific bother of lower urinary tract symptoms in adult Chinese women. Eur. Urol. 2015; 68 (1): 97–112.
4. Hannestad Y.S., Lie R.T., Rortveit G., Hunskaar S. Familial risk of urinary incontinence in women: population based cross sectional study. BMJ. 2004; 329 (7471): 889–891.
5. Brown S.J., Donath S., MacArthur C., et al. Urinary incontinence in nulliparous women before and during pregnancy: prevalence, incidence, and associated risk factors. Int. Urogynecol. J. 2010; 21 (2): 193–202.
6. Fritel X., Fauconnier A., Levet C., Bénifla J.L. Stress urinary incontinence 4 years after the first delivery: a retrospective cohort survey. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2004; 83 (10): 941–945.
7. Van Brummen H.J., Bruinse H.W., Van de Pol G., et al. What is the effect of overactive bladder symptoms on woman's quality of life during and after first pregnancy? BJU Int. 2006; 97 (2): 296–300.
8. Gyhagen M., Bullarbo M., Nielsen T.F., Milsom I. A comparison of the long-term consequences of vaginal delivery versus caesarean section on the prevalence, severity and bothersomeness of urinary incontinence subtypes: a national cohort study in primiparous women. BJOG. 2013; 120 (12): 1548–1555.
9. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Ошибки и осложнения в урогинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 63–67.
10. Гвоздев М.Ю., Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Пролапс тазовых органов в клинической практике врача-уролога. Методические рекомендации № 3. М.: АБВ-пресс, 2016.
11. Milsom I., Altman D., Cartwright R., et al. Epidemiology of urinary incontinence (UI) and other lower urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal (AI) incontinence. In: P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg, A. Wein, eds. Incontinence 6th ed. Health Publications Ltd, Paris. 2017; 6–16.



12. Hendrix S.L., Clark A., Nygaard I., et al. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186 (6): 1160–1166.
13. Uustal Fornell E., Wingren G., Kjølhed P. Factors associated with pelvic floor dysfunction with emphasis on urinary and fecal incontinence and genital prolapse: an epidemiological study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004; 83 (4): 383–389.
14. Milsom I., Coyne K.S., Nicholson S., et al. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur. Urol.* 2014; 651 (1): 79–95.
15. Walker G.J., Gunasekera P. Pelvic organ prolapse and incontinence in developing countries: review of prevalence and risk factors. *Int. Urogynecol. J.* 2011; 22 (2): 127–135.
16. Pizarro-Berdichevsky J., Hitschfeld M.J., Pattillo A., et al. Association between pelvic floor disorder symptoms and QoL scores with depressive symptoms among pelvic organ prolapse patients. *Aust. NZJ Obstet. Gynaecol.* 2016; 56 (4): 391–397.
17. Duralde E.R., Rowen T.S. Urinary incontinence and associated female sexual dysfunction. *Sex. Med. Rev.* 2017; 5 (4): 470–485.
18. Tian Z., Wang X., Fu L., et al. Impact of female stress urinary incontinence and related treatments on the sexual function of male partners: a systematic review and meta-analysis. *J. Sex. Med.* 2023; 20 (8): 1069–1077.
19. Gillor M., Saens P., Dietz H.P. Demographic risk factors for pelvic organ prolapse: Do smoking, asthma, heavy lifting or family history matter? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021; 261: 25–28.
20. NICE Guidance – Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. *BJU Int.* 2019; 123 (5): 777–803.
21. Sheridan W., Da Silva A.S., Leca B.M., et al. Weight loss with bariatric surgery or behaviour modification and the impact on female obesity-related urine incontinence: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clin. Obes.* 2021; 11 (4): e12450.
22. La Rosa V.L., Ciebia M., Lin L.T., et al. Multidisciplinary management of women with pelvic organ prolapse, urinary incontinence and lower urinary tract symptoms. A clinical and psychological overview. *Prz. Menopauzalny.* 2019; 18 (3): 184–190.
23. Lima C.T.S., Brito G.A., Karbage S.A.L., et al. Pelvic floor ultrasound finds after episiotomy and severe perineal tear: systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022; 35 (12): 2375–2386.
24. Peinado Molina R.A., Martínez Vázquez S., Martínez Galiano J.M., et al. Prevalence of depression and anxiety in women with pelvic floor dysfunctions: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2024; 167 (2): 507–528.

Clinical Profile of a Patient with Pelvic Dysfunctions

B.Kh. Ausheva^{1,2}, G.R. Kasyan, PhD, Prof.^{1,2}, S.G. Tsahilova, PhD, Prof.^{1,3}, D.Yu. Pushkar, PhD, Prof., Academician of RASci^{1,2}

¹ Russian University of Medicine

² S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center

³ Maternity Hospital № 8 of the O.M. Filatov City Clinical Hospital № 15

Contact person: Bella Kh. Ausheva, bellausheva@mail.ru

Introduction. Pelvic dysfunction is a complex of disorders of the pelvic floor muscles and ligamentous apparatus, which leads to conditions such as pelvic organ prolapse, urinary incontinence, sexual dysfunction, anal incontinence, pelvic pain. Currently, there is a growing demand from patients for the correction of pelvic organ prolapse and urinary incontinence, which were previously considered part of aging.

Purpose of this cross-sectional prospective study is to analyze the pelvic dysfunction of patients admitted for surgical treatment, as well as the characteristics and medical history of this category of patients that led to this clinical picture.

Material and methods. A prospective cross-sectional study included 159 patients who were admitted for surgery for pelvic dysfunction. Before surgery, the patients completed validated questionnaires to assess their condition – ICIQ-SF, PISQ-12, PFIQ-7, PFDI-20.

Results. The total number of patients treated was 156, with an average age of 56.3 (± 12) years. The median body mass index was 28.6 kg/m². Hypertension was the most common somatic disease (38.9% of cases), followed by varicose veins (16.9%) and diabetes mellitus (7.5%). Other conditions included bronchial asthma and chronic bronchitis (both 5%). The maximum number of independent deliveries was 5 (4.9%). Most often, women had self-delivered 1 or 2 times (39.3 and 36.1% respectively). Cesarean sections were performed 1–2 times. Meanwhile, 36 (55.9%) patients who delivered had perineal tears during childbirth.

Conclusions. Various socio-demographic factors, such as age, the presence of diseases of the gastrointestinal tract, overweight, and vaginal delivery, especially instrumental vaginal delivery, are associated with a higher likelihood of pelvic floor dysfunction.

Keywords: pelvic dysfunction, pelvic organ prolapse, urinary incontinence, quality of life, risk factors

Персонафицированный подход к лечению беременных с бактериальным вагинозом

Н.З. Маммаева, Е.И. Манухина, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Маммаева Н.З., Манухина Е.И. Персонафицированный подход к лечению беременных с бактериальным вагинозом. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 44–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-44-47

Цель – разработать дифференцированный подход к лечению беременных с бактериальным вагинозом во втором триместре.

Материал и методы. В исследовании участвовало 96 беременных, которые были разделены на три группы: 24 пациентки первой группы применяли клиндамицин вагинально по одной свече на ночь в течение семи дней и лактобактерии по одной капсуле два раза в сутки 14 дней, 35 пациенток второй группы – клиндамицин 300 мг по одной таблетке два раза в день семь дней, клиндамицин + бутаконазол крем 5 г в течение семи дней, лактобактерии по одной капсуле два раза в день 14 дней, 37 пациенток третьей группы – клиндамицин + бутаконазол крем 5 г в течение семи дней, нистатин 1 млн два раза в день семь дней, лактобактерии по одной капсуле два раза в день 14 дней.

Результаты. Эффективность лечения в первой группе составила 95,8%: по критерию Амсея – 100%, по результату микроскопического исследования – 91,6%, ПЦР – 95,8%. Во второй группе эти показатели составили 98, 100, 94 и 94,2%, в третьей – 97,2, 100, 100 и 91,8% соответственно.

Выводы. Суммарная эффективность лечения достигла 97%. Дифференцированный подход к лечению повышает эффективность терапии на 7% и снижает частоту рецидивов в два раза.

Ключевые слова: беременность, бактериальный вагиноз, лактобациллы, Лактожиналь, нистатин

Введение

Патологические бели часто отмечаются у гинекологических пациенток. К предикторам возникновения белей относят психоэмоциональный стресс, половой контакт, курение, спринцевание. Согласно последним данным, употребление большого количества углеводов и отсутствие в рационе мяса служат факторами риска развития бактериального вагиноза (БВ) [1].

На фоне БВ снижается содержание лактобактерий и увеличивается уровень условно патогенных бактерий, в том числе связанных с БВ. Главную роль в развитии БВ играют *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* [2]. Паритет беременностей и родов повышает частоту БВ. При повреждениях и деформации шейки матки содержимое цервикального канала поступает во влагалище, в результате чего изменяется pH, а именно снижается кислотность [3]. Предиктором развития БВ считается также нарушение микрофлоры кишечника. В 50% случаев имеют место БВ и дисбактериоз кишечника [4].

Частота рецидивов БВ достигает 80% в течение девяти месяцев после лечения, 60% – в течение 12 месяцев. Согласно клиническим рекомендациям, критерием выздоровления служит результат микроскопического исследования спустя 14 дней после терапии [5].

По данным зарубежных авторов, в настоящее время существуют диагностические тесты для подтверждения БВ. Тест Nuswab (LabCorp, Северная Каролина) – качественный показатель определения *A. vaginae*, бактерии *Megasphaera* 1-го типа, *Lactobacillus crispatus*. Тест SureSwab – качественный и количественный показатель определения *Lactobacillus* spp., *A. vaginae*, *Megasphaera*-1, *G. vaginalis*. ПЦР-исследование (Нью-Джерси) применяют для определения качественного и количественного показателя *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, *Lactobacillus* spp., *A. vaginae*, *Megasphaera*-1, *G. vaginalis*. Комплексный анализ (Нью-Джерси) позволяет установить качественный и количественный показатель доминирования *Lactobacillus* spp., *A. vaginae*,



Megasphaera-1, G. vaginalis. Тест Fem Exam (Калифорния) демонстрирует уровень фермента сиалидазы, качественный показатель pH влагалища и активность аминов. Иммуноферментный анализ (ИФА), система IMMULITE (Германия), позволяет установить концентрацию интерлейкина (ИЛ) 6 и индуцируемого белка 10 в амниотической жидкости и уровень фактора некроза опухоли (ФНО) альфа во влагалище. Метод исследования ИФА, экспресс-тест QuickLine (Германия) определяют уровни ИЛ-6 и ФНО-альфа [6].

Золотым стандартом диагностики БВ признаны микроскопия по Граму, оценка по Ньюдженту. В России применяются также молекулярные биологические тесты [1]. Используется ПЦР-диагностика: чувствительность теста Фемофлор-16 (ЗАО «ДНК-Технология», Москва) достигает 99%, специфичность – 93%, теста АмплиСенс Флороценоз – 100 и 91% соответственно [7].

Цель – разработать дифференцированный подход к терапии беременных с БВ.

Материал и методы

В исследование, проведенное в женской консультации (Лобненская центральная городская больница), было включено 96 беременных в возрасте 18–45 лет с установленным и лабораторно подтвержденным диагнозом БВ. Критериями включения в исследование были:

- возраст беременных во втором триместре 18–45 лет;
- установленный диагноз БВ;
- одноплодная беременность;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- инфекции, передаваемые половым путем, выявленные во время беременности;
- непереносимость клиндамицина, нистатина, препарата Лактожиналь, других вагинальных средств;
- хронические заболевания в стадии декомпенсации или сопровождающиеся полиорганной недостаточностью, острые психические заболевания.

Диагноз БВ у беременных был установлен на основании критериев Амсея и ПЦР-исследования (АмплиСенс Флороценоз).

Пациентки были разделены на три группы в зависимости от возбудителя: 24 пациентки первой группы (*G. vaginalis* > 10^6 – 10^9 ГЭ/мл, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp. > 10^4 ГЭ/мл) применяли клиндамицин вагинально по одной свече на ночь в течение семи дней и лактобактерии по одной капсуле два раза в сутки 14 дней, 35 пациенток второй группы (*G. vaginalis* > 10^6 – 10^9 ГЭ/мл, *A. vaginae* > 10^6 ГЭ/мл) – клиндамицин 300 мг по одной таблетке два раза в день в течение семи дней, клиндамицин + бутаконазол крем 5 г семь дней, лактобактерии по одной капсуле два раза в день 14 дней, 37 пациенток третьей группы (*G. vaginalis* в титре > 10^6 – 10^9 ГЭ/мл, *C. albicans* > 10^4 ГЭ/мл) – клиндамицин + бутаконазол крем 5 г семь дней, нистатин 1 млн два раза в день в течение семи дней, лактобактерии по одной капсуле два раза в день 14 дней.

Контрольную группу составили 26 пациенток.

Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS STATISTICS v. 26. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Показатели, соответствовавшие нормальному распределению, представляли в виде двух параметров – среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей в трех группах использовали параметрические критерии, t-критерий Стьюдента, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) в отношении шансов (ОШ).

Результаты

Беременность наступала самопроизвольно в естественном цикле. Средний возраст наступления первой беременности составил $25,6 \pm 4,8$, второй – $30,1 \pm 5,5$ года. Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Таблица 1. Антропометрические данные пациенток (М ± SD)

Показатель	Первая группа (n = 24)	Вторая группа (n = 35)	Третья группа (n = 37)	Контрольная группа (n = 26)	p
Возраст, полных лет	27,8 ± 5,7	28,8 ± 5,4	29,4 ± 6,0	27,3 ± 6,0	p ₁ = 0,3 p ₂ = 0,5 p ₃ = 0,2 p ₄ = 0,5
Масса тела, кг	66,6 ± 13,0	71,4 ± 4,0	65,2 ± 10,2	68 ± 13,6	p ₁ = 0,13 p ₂ = 0,37 p ₃ = 0,65 p ₄ = 0,5
Рост, см	158,2 ± 4,7	166,2 ± 3,9	158,4 ± 7,9	158 ± 4,9	p ₁ = 0,8 p ₂ = 0,01 p ₃ = 0,001 p ₄ = 0,5
Индекс массы тела, кг/м ²	26,1 ± 4,8	25,6 ± 4,0	26,0 ± 5,4	26,5 ± 4,9	p ₁ = 0,9 p ₂ = 0,62 p ₃ = 0,1 p ₄ = 0,5

Были проанализированы исходы предыдущих беременностей: аборт, неразвившаяся беременность, выкидыш. Как показал анализ данных, в первой группе чаще встречались аборт (ОШ 3,9; 95% ДИ 0,20–0,40), во второй – неразвившиеся беременности (ОШ 1,39; 95% ДИ 0,50–0,42), в третьей – самопроизвольные выкидыши (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,50–0,50) (табл. 2).

У всех пациенток до лечения выполнялась оценка критериев Амсея. Брали гинекологический мазок на флору на предметное стекло и в пробирку с транспортной средой с муколитиком на ПЦР-исследование.

Таблица 2. Исходы предыдущих беременностей (M ± SD)

Показатель	Первая группа (n = 24)	Вторая группа (n = 35)	Третья группа (n = 37)	p
Аборт	0,04 ± 0,2	0,2 ± 0,4	0,16 ± 0,37	p ₁ = 0,08 p ₂ = 0,0001 p ₃ = 0,1
Неразвившаяся беременность	0,41 ± 0,5	0,22 ± 0,42	0,32 ± 0,47	p ₁ = 0,1 p ₂ = 0,3 p ₃ = 0,7
Выкидыш	0,54 ± 0,5	0,45 ± 0,5	0,32 ± 0,47	p ₁ = 0,5 p _{2,3} = 0,9

Примечание. Показатели статистически значимы при p < 0,05.

Таблица 3. Результаты микроскопического исследования мазка на флору после лечения, абс. (%)

Показатель	Первая группа (n = 24)	Вторая группа (n = 35)	Третья группа (n = 37)
Лейкоциты до 10 в поле зрения	20 (83,3)	29 (82,8)	33 (89,1)
Лейкоциты 15–20 в поле зрения	4 (16,6)	6 (17,1)	4 (10,8)
Ключевые клетки	0	0	0
Дрожжевые грибы	0	0	0

Таблица 4. Результаты теста АмплиСенс Флороценоз

Показатель	Первая группа (n = 24)		Вторая группа (n = 35)		Третья группа (n = 37)		p
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
<i>Lactobacillus</i> spp.	10 ⁵ ± 2,5	7,1 ± 1,4	10 ⁶ ± 0,9	4,6 ± 1,2	10 ⁶ ± 1,4	5,1 ± 1,6	p ₁ = 0,04 p ₂ = 0,3 p ₃ = 0,1
<i>G. vaginalis</i>	10 ³ ± 1,0	3,7 ± 2,0	10 ³ ± 1,4	3,8 ± 1,9	10 ³ ± 2,3	0,2 ± 3,4	p ₁ = 0,4 p ₂ = 0,1 p ₃ = 0,2
<i>A. vaginae</i>	–	–	10 ³ ± 1,5	2,8 ± 1,3	–	–	p ₂ = 0,1
<i>Enterobacteriaceae</i>	10 ³ ± 1,5	0,3 ± 3,2	–	–	–	–	p ₁ = 0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	10 ² ± 2,1	3,8 ± 1,8	–	–	–	–	p ₁ = 0,04
<i>C. albicans</i>	–	–	–	–	10 ² ± 2,1	1,1 ± 3,3	p ₁ = 0,1

Выполнено микроскопическое исследование гинекологического мазка до лечения. Согласно полученным результатам, количество лейкоцитов у 20 (83,3%) пациенток первой группы составило 25–30 в поле зрения, у 27 (77,1%) беременных второй группы – 25–30 в поле зрения, у 37 (100%) пациенток третьей – 40–60 в поле зрения. У пациенток всех трех групп обнаружены ключевые клетки, у всех беременных третьей группы – дрожжевые грибы. Результаты показателей микрофлоры до лечения (ПЦР-исследование АмплиСенс Флороценоз):

- первая группа: титр *G. vaginalis* – 10⁶ ± 1,2, *Lactobacillus* spp. – 10² ± 2,6, *Enterobacteriaceae* – 10⁵ ± 1,9, *Staphylococcus* spp. – 10⁵ ± 1,4;
- вторая группа: титр *G. vaginalis* – 10⁶ ± 3,4, *A. vaginae* – 10⁵ ± 3,7, *Lactobacillus* spp. – 10³ ± 2,2;
- третья группа: титр *G. vaginalis* – 10⁶ ± 2,2, *C. albicans* – 10⁵ ± 2,0, *Lactobacillus* spp. – 10³ ± 1,2. У двух беременных обнаружены *C. glabrata*, *C. krusei* в титре > 10⁵.

После лечения у беременных брали биоматериал – гинекологический мазок на флору и ПЦР-исследование АмплиСенс Флороценоз. Результаты показателей микроскопического исследования мазка на флору после лечения отражены в табл. 3 и 4.

После терапии беременные не предъявляли клинических жалоб. Показатель рН-метрии в группах был в пределах нормы – 3,8–4,5. У 96 (100%) беременных показатель аминного теста отрицательный. Критерии Амсея отрицательные.

Эффективность лечения, по данным микроскопического исследования гинекологического влагалищного мазка, в первой группе составила 91,6%, во второй – 94%, в третьей – 100%, по результатам ПЦР – 95,8, 94,2 и 91,8% соответственно. Общая эффективность лечения в первой группе составила 95,8%, во второй – 97,2%, в третьей – 98%. Суммарная эффективность – 97%.

Средний срок окончания беременности в исследуемых группах составил 38,2 недели, вес плода – 3280 г, рост – 51,5 см. У 87 (90,6%) пациенток самопроизвольные роды произошли на сроке 38 полных недель.



Обсуждение

В исследовании беременные одновременно получали пробиотик и антибиотик. Наблюдение за пациентками продолжалось 24 дня. Клиническое выздоровление наступило у 88,9% пациенток первой группы, 86,4% – второй и 87% пациенток третьей группы. Общая эффективность лечения составила в первой группе 66,7%, во второй – 59,7%, в третьей – 63%. Данное исследование продемонстрировало одинаковую эффективность терапии во всех исследуемых группах [8].

Систематический обзор трех зарубежных исследований показал, что применение пробиотика ассоциируется с уменьшением частоты рецидивов БВ

на 45% по сравнению с плацебо или монотерапией метронидазолом (14,8 против 25,5%; отношение рисков 0,55; 95% ДИ 0,33–0,91). Пробиотик снижает частоту рецидива БВ в два раза и повышает эффективность лечения [9].

Выводы

В настоящем исследовании применяли метод ПЦР АмплиСенс Флороценоз с целью определения количества возбудителей для целенаправленного выявления и повышения эффективности лечения у беременных с БВ во втором триместре. Установлено, что дифференцированный подход к лечению способствует повышению эффективности терапии на 7%. ❧

Литература

1. Савичева А.М., Москвичева В.С., Мартынова М.А. и др. Глобальный взгляд на микромир. Рекомендации ISSVD по вульвовагинитам (2023). Информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. М.: Status Praesens, 2024.
2. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И., Мирзабекова Д.Д. Алгоритм диагностики и лечения бактериального вагиноза при беременности. Акушерство и гинекология. 2023; 9: 13–18.
3. Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Бактериальный вагиноз: современные представления о диагностике и лечении. Гинекология. 2021; 23 (4): 286–293.
4. Честнова Т.В., Марийко А.В., Руднева А.А. Бактериальный вагиноз (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2021; 28 (1): 14–21.
5. Ших Е.В., Махова А.А., Костин Р.К. Фармакотерапия бактериального вагиноза: антибиотики vs антисептики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023; 22 (4): 112–120.
6. Foessleitner P., Kiss H., Deinsberger J., et al. Screening pregnant women for bacterial vaginosis using a point-of-care test: a prospective validation study. J. Clin. Med. 2021; 10 (11): 2275.
7. Оганян К.А., Крысанова А.А., Савичева А.М. и др. Бактериальный вагиноз как фактор неблагоприятных исходов беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2023; 72 (6): 129–138.
8. Манухин И.Б., Балан В.Е., Доброхотова Ю.Э. и др. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика. Акушерство и гинекология. 2020; 6: 105–114.
9. Chiang W.K., Abdul Jalal M.I., Bedi J.S., et al. Probiotics, a promising therapy to reduce the recurrence of bacterial vaginosis in women? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front. Nutr. 2022; 9: 938838.

Personalized Approach to the Treatment of Pregnant Women with Bacterial Vaginosis

N.Z. Mammaeva, E.I. Manukhina, PhD, Prof.

Russian University of Medicine

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

The aim is to develop a differentiated approach to the treatment of pregnant women with bacterial vaginosis in the second trimester.

Material and methods. The study involved 96 pregnant women who were divided into three groups: 24 patients of the first group used clindamycin, one vaginal suppository per night for seven days and lactobacilli one capsule twice a day for 14 days, 35 patients of the second – clindamycin 300 mg one tablet twice a day for seven days, clindamycin + butoconazole cream 5 g for seven days, lactobacilli one capsule twice a day for 14 days, 37 patients of the third group – clindamycin + butoconazole cream 5 g for seven days, nystatin 1 million units twice a day for seven days; Lactobacilli one capsule twice a day for 14 days.

Results. The effectiveness of treatment in the first group was 95.8%: according to the Amsel criteria – 100%, according to the result of microscopic examination – 91.6%, PCR – 95.8%. In the second group, these indicators were 98, 100, 94 and 94.2%, in the third – 97.2, 100, 100 and 91.8%, respectively.

Conclusions. The total effectiveness of the treatment reached 97%. A differentiated approach to treatment increases the effectiveness of therapy by 7% and reduces the frequency of relapses by half.

Keywords: pregnancy, bacterial vaginosis, lactobacilli, Lactogynol, nystatin

¹ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. академика
И.П. Павлова

² Городская
многопрофильная
больница № 2,
Санкт-Петербург

Перспективы изучения метаболомного профиля пациенток с эндометриозом

В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф.¹, В.А. Линде, д.м.н., проф.¹, Н.Ю. Крылова, к.м.н.²,
Б.В. Аракелян¹, Н.С. Кузьмина¹, А.Ю. Легоньяк², Д.В. Федосова¹, Г.В. Беженарь¹

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

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Линде В.А., Крылова Н.Ю. и др. Перспективы изучения метаболомного профиля пациенток с эндометриозом. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 48–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-48-52

Эндометриоз – распространенная неинфекционная патология женской репродуктивной системы, ассоциированная с болевым синдромом в малом тазу и риском бесплодия. Патогенез эндометриоза до конца не ясен. Прорыв в понимании механизмов возникновения и развития эндометриозидных гетеротопий связывают с изучением метаболома человека и его изменений при системной патологии. В частности, внимание врачей обращено на микровезикулы, содержащие микроРНК, длинные некодирующие РНК, белки регуляции пролиферации, миграции, инвазии, а также на изменения микробиоты человека. Анализ актуальных работ, размещенных в базах данных CyberLeninka, PubMed, MedArt и Центральной научной медицинской библиотеки, позволяет по-новому взглянуть на патогенез эндометриозидных гетеротопий.

Ключевые слова: эндометриоз, метаболом, внеклеточная микровезикула, микроРНК, микробиота

Введение

Более чем 160-летнее изучение эндометриоза (ЭМ) не только существенно не продвинуло специалистов в понимании его патогенеза, но и поставило ряд дополнительных вопросов. К началу 2020-х гг. стало очевидно, что аденомиоз целесообразно рассматривать не как вариант (форму) ЭМ, а как самостоятельное заболевание [1]. При этом число ученых, которые и аденомиоз, и ЭМ считают многофакторными заболеваниями, не имеющими единой теории возникновения и патогенеза, постоянно увеличивается [2, 3].

Существует множество классификаций ЭМ, учитывающих его аспекты. Тем не менее универсальной классификации с адекватной оценкой клинико-анатомических характеристик заболевания и формированием достоверного репродуктивного прогноза до сих пор не разработано [4]. В связи с этим в научной литературе постепенно закрепляется понятие фенотипов (ФТ) заболевания [5]. В качестве основных ФТ выделяют ЭМ яичников (эндометриому), поверхностный перитонеальный ЭМ и глубокий инфильтративный ЭМ [6]. В дополнение к этому в качестве отдельного и загадочного фенотипа ЭМ называют торакальный ЭМ [7]. Выделение самостоятельных ФТ подразумевает весьма существенные различия в их патогенезе и клинических проявлениях [8].

Описанные проблемы требуют поиска новых подходов и разработки критериев диагностики ФТ ЭМ, оценки прогноза течения процесса, репродуктивных перспектив

и выбора оптимальной стратегии лечения [9, 10]. Одним из путей решения обозначенных проблем может быть изучение метаболомического (метаболомного) профиля на уровне клетки, ткани, органа и/или организма. Метаболомом называют полный набор низкомолекулярных соединений, содержащихся в биологическом образце, – своеобразный неповторимый «отпечаток пальца». В настоящее время данные о метаболоме человека включают информацию о 115 518 идентифицированных молекулах, являющихся или прямыми продуктами жизнедеятельности, кодируемыми геномом, или экзогенными продуктами, поступающими с пищей, лекарственными препаратами, образующимися в результате жизнедеятельности микробиоты. Профиль метаболома здорового человека отличается от профиля больного. И что особенно важно, нередко метаболомные отличия выявляются намного раньше клинически значимых симптомов. Это делает метаболомику крайне перспективным направлением в аспекте доклинической диагностики и разработки стратегии лечения [11]. Метаболомические исследования активно проводятся в различных областях медицины, в частности в гинекологии при ЭМ [12–14].

Патогенетические аспекты исследований

Метаболомические исследования ЭМ осуществляются в основном в двух направлениях. Во-первых, изучаются эндогенные факторы, прежде всего позволяющие обойти иммунный контроль и избежать апоптоза

в эндометриоидных гетеротопиях (ЭГ), а также факторы, контролирующие воспалительную реакцию, факторы роста и ангиогенеза [15]. Данное направление в значительной степени сосредоточено на изучении внеклеточных микровезикул (ВМВ) и содержащихся в них микроРНК (мРНК) и других сигнальных молекул [16, 17]. Во-вторых, изучается влияние на течение ЭМ микробиоты человека [18].

ВМВ занимают все большее место в наших представлениях о проблемах, ассоциированных с процессом репродукции, старения и т.д. Наличие ВМВ в средах клеточных культур и основных жидкостях организма свидетельствует об их важной роли в межклеточной коммуникации в физиологических и патологических процессах [19].

Сложность изучения особенностей патогенеза различных ФТ ЭМ создает серьезные проблемы для неинвазивной диагностики и выбора стратегии лечения. Особую актуальность приобретает разработка инновационных неинвазивных методов диагностики и определения терапевтических целей. ВМВ, переносящие различные многочисленные сигнальные молекулы, привлекают внимание специалистов как неисследованный способ межклеточной коммуникации. Все больше появляется данных, свидетельствующих о том, что ВМВ играют ключевую роль в патогенезе ЭМ. Подобная информация способна расширить возможности диагностики и лечения [20]. Например, в качестве патогенетически значимой молекулы рассматривают трансформирующий фактор роста (ТФР) бета. Доказано, что уровень ТФР-бета-1 в перитонеальной жидкости, сыворотке крови, эктопическом эндометрии и брюшине у женщин с ЭМ выше, чем у женщин без ЭМ. У мышей с нулевым уровнем ТФР-бета-1 рост эндометриоидных поражений снижен по сравнению с контрольными особями дикого типа. Результаты исследований с участием женщин и экспериментов на мышах показали, что повышение уровня лигандов ТФР-бета обусловлено снижением активности иммунных клеток, в частности макрофагов, в брюшине, а также увеличением выживаемости, прикрепления, инвазии эктопических эндометриальных клеток и пролиферации при эндометриоидном поражении. Уровень ТФР-бета-1 связан с изменениями метаболизма эктопических клеток эндометрия и перитонеальных клеток и инициацией неоплазии, который может рассматриваться как базовый в развитии ЭМ [21]. Представленные данные перекликаются с результатами исследования значимости взаимоотношений ВМВ и макрофагов в патогенезе ЭМ. Показано, что ВМВ, содержащие мРНК и другие сигнальные молекулы, могут регулировать биологические функции макрофагов как в аутокринном, так и в паракринном режиме, контролируя рост эктопических очагов поражения, иммунную дисфункцию, ангиогенез и влияя на скорость прогрессирования ЭМ. ВМВ, содержащие мРНК, длинные некодирующие РНК (дРНК), белки регуляции пролиферации, миграции и инвазии эктопических поражений, воспаления, иммунных дисфункций и ангиогенеза, обнаруживаются в периферической крови, перитонеальной жидкости, эктопическом эндометрии и макрофагах. Предположительно ось «ВМВ – макрофаг» должна играть важную роль в возникновении и развитии ЭМ, что,

вероятно, открывает перспективы раннего предупреждения, профилактики и лечения заболевания. В связи с этим необходимы многоцентровые клинические исследования с большим объемом выборки для оценки специфических ВМВ факторов для ЭМ в целом и его ФТ и возможности их использования в диагностике ЭМ [22, 23]. По данным Y. Wang и соавт., макрофаги составляют более 50% иммунных клеток в перитонеальной жидкости и имеют решающее значение для роста поражения, ангиогенеза, иннервации и иммунной регуляции [24]. Помимо секреции растворимых факторов, таких как цитокины и хемокины, макрофаги могут взаимодействовать с другими клетками и формировать микросреду заболевания посредством секреции ВМВ.

М.А. Martínez-Zamora и соавт. изучали поляризацию макрофагов в перитонеальной жидкости пациенток с ЭМ, выявленным при эндовидеохирургическом вмешательстве и подтвержденным морфологически, а также пациенток с ЭМ, диагностированным с помощью гинекологической ультразвукографии и/или магнитно-резонансной томографии и подтвержденным при последующих эндовидеохирургической операции и гистологическом исследовании. Контрольную группу составили женщины без ЭМ, которым проводилась лапароскопия для трубной стерилизации. Во время оперативного вмешательства у них было подтверждено отсутствие ЭМ и каких-либо признаков воспалительного процесса в малом тазу [25]. Поляризация макрофагов сопровождается экспрессией маркерных молекул, позволяющих классифицировать клеточные популяции по типу поляризации. Выделяют фенотипы М1- и М2-макрофагов [26]. Поскольку макрофаги являются ключевыми компонентами врожденного иммунитета, вариативность их участия в различных патологических процессах, определяемая их функциональной поляризацией, в будущем может использоваться в терапевтических целях. Показано, что у женщин с эндометриозом ВМВ обладают определенной способностью сдвигать состояние активации макрофагов в сторону М2-фенотипа [25].

Y. Jiang и соавт. также указывают на значимость ВМВ, находящихся в полости матки и содержащих повышенное количество мРНК-210-3р, для поляризации макрофагов, активно участвующих в создании среды для формирования ЭГ [26, 27].

Несмотря на то что морфофункциональные различия между ЭГ и эутопическим эндометрием очевидны, механизмы, определяющие эти различия, неясны. При этом циркулирующие в перитонеальной жидкости ВМВ клеток эндометрия у пациенток с ЭМ и женщин контрольной группы содержат существенно различающиеся комбинации дРНК, мРНК и белков регуляции пролиферации, миграции и инвазии эктопических поражений, воспаления, иммунных дисфункций и ангиогенеза. Более того, экспериментальные данные подтверждают роль ВМВ и их груза в ангиогенезе, нейрогенезе, иммунной модуляции и инвазии стромальных клеток эндометрия. Таким образом, имеются веские основания полагать, что ВМВ играют важную роль в патофизиологии ЭМ [28]. Правда, надо иметь в виду, что морфофункциональное состояние собственно эутопического эндометрия у здоровых женщин и женщин, страдающих бесплодием,

ассоциированным с ЭМ, также различно. Различия связаны, в частности, со спектром мРНК в ВМВ. Так, при секвенировании мРНК из ВМВ, выделенных из эндометрия женщин с бесплодием, ассоциированным с ЭМ, и ВМВ здоровых фертильных женщин выявлено в общей сложности 49 дифференциально экспрессируемых мРНК, в том числе 26 мРНК, экспрессия которых была выше, и 23 мРНК, экспрессия которых была ниже в ВМВ женщин основной группы. Функциональный анализ показал, что выявленные различия могут определять уровень восприимчивости эндометрия [29].

К сожалению, начальный этап накопления информации о значимости изменений метаболомного спектра в патогенезе ЭМ не подразумевает широкого исследования их различий при разных ФТ ЭМ. Однако перспективность исследований различий, особенно когда речь идет о глубоко инфильтративном ЭМ, сомнений не вызывает. И первые шаги в этом направлении уже делаются [30].

Диагностические аспекты исследований

Диагностические и прогностические перспективы ряда метаболомических исследований лежат в плоскости поиска биомаркеров преимущественно хронического воспаления и опухолевых процессов. То есть речь идет о диагностике формирования проэндометриотической ниши, и/или микроокружении опухоли [31, 32]. Иммуносупрессивные компоненты ВМВ могут рассматриваться как связующий фактор в развитии опухолей и ЭМ в репродуктивном тракте [33]. Появляются новые доказательства того, что ВМВ играют ключевую роль в этой клеточной коммуникации, опосредуя как в опухолях, так и при ЭМ сходные иммуносупрессивные и провоспалительные механизмы, активно участвуя в формировании проэндометриотической ниши в малом тазу [34, 35].

Высокий уровень ожиданий исследователей связан с содержащимися в ВМВ мРНК и длинными некодирующими РНК как новыми биомаркерами ЭМ [36, 37]. Очевидно, содержащиеся в ВМВ белки, липиды и нуклеиновые кислоты в зависимости от типа родительских и реципиентных клеток могут влиять на широкий спектр биологических процессов в тканях, в которые попадают [38]. Именно поэтому важно выяснить, какую роль ВМВ играют как в физиологических, так и в патологических процессах [39]. По всей видимости, ВМВ – транспортеры, и их влияние на различные процессы в организме зависит от спектра и количества содержащихся в них сигнальных молекул [40]. Последнее – информационная составляющая жизнедеятельности тканей, продуцирующих ВМВ [41].

N. Starodubtseva и соавт. проанализировали потенциальную диагностическую ценность липидного профиля менструальной крови [42]. Для исследования липидного профиля менструальной крови было отобрано 39 образцов: 23 у пациенток с ЭМ и 16 у женщин контрольной группы. Оценку проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и обработкой и идентификацией LipidMatch. LipidMatch – современный автоматизированный рабочий процесс для идентификации липидов на основе правил с использованием данных tandem-масс-спектрометрии высокого разрешения [43].

Профили были нормализованы по общему количеству ионов. Авторы выявили значительные различия липидов в образцах основной и контрольной групп. Липиды для диагностической модели, основанной на логистической регрессии, были отобраны с помощью комбинации проекционных фильтров важности дисперсии и информационного критерия Акаике [42].

Терапевтические перспективы исследований

Поскольку метаболомические исследования находятся только на первой стадии накопления информации, каких-либо конкретных алгоритмов лечения ЭМ, основанных на результатах этих исследований, пока не разработано.

Предполагается, что ВМВ можно использовать в качестве альтернативы клеточной терапии. Гибкая природа этих биологических везикул позволяет ученым манипулировать их составом для получения желаемых ВМВ, несущих специфические лекарства, РНК и белки [44, 45]. В качестве более отдаленной перспективы рассматривается возможность создания из наноматериалов подобных ВМВ носителей для доставки в ткани лекарств, малых интерферирующих РНК, антител и т.д. [46]. И наконец, собственно сигнальные молекулы, содержащиеся в ВМВ, могут рассматриваться как мишени для таргетной терапии в будущем [47].

Эндометриоз и микробиота человека

В последние годы взаимосвязь между дисбиозом микробиоты влагалища, шейки матки, желудочно-кишечного тракта и ЭМ вызывает повышенный интерес исследователей [18, 48]. Некоторые авторы концентрируются на изучении взаимосвязи состояния микробиоты полости рта и иммунных нарушений, характерных для ЭМ [49]. Однако исследования находятся на начальных этапах, и какие-либо однозначные выводы о подобной взаимосвязи делать преждевременно.

Наиболее изучена взаимосвязь ЭМ и влагалищной микробиоты. Показана положительная корреляция между дисбиозом микроэкологии влагалища и ЭМ. Вместе с тем механизмы, лежащие в ее основе, остаются неясными, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований [18, 50]. В отношении микробиоты кишечника известно, что ее дисбиоз провоцирует изменение профиля иммунных клеток, нарушает иммунный надзор. Это приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов и может способствовать развитию ЭГ [50, 51]. Высказано предположение, что будущие исследования должны быть направлены на изучение ядра микробиоты верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и выяснение механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между ее дисбиозом и ЭМ.

Заключение

Изучение взаимосвязей между изменением метаболома человека и возникновением и развитием ЭГ – несомненно, одно из самых перспективных направлений в осмыслении патогенеза ЭМ на данном этапе развития науки. Тем не менее реальные дивиденды от этих исследований, существенно влияющие на диагностику и лечение заболеваний, – дело будущего. 🍷

Литература

1. Давыдов А.И., Таирова М.Б., Михалева Л.М. и др. Аденомиоз. Что изменилось с появлением МКБ-11? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (2): 117–124.
2. Горпенко А.А., Чупрынин В.Д., Буралкин Н.А., Сафронова А.С. Усовершенствование методов хирургического лечения диффузно-узловой формы аденомиоза (обзор литературы). Медицинский совет. 2019; 21: 240–245.
3. Беженарь В.Ф., Яблонский П.К., Линде В.А. и др. Актуальные вопросы патогенеза эндометриоза. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 30–34.
4. Johnson N.P., Hummelshoj L., Adamson G.D., et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. Hum. Reprod. 2017; 32 (2): 315–324.
5. Evans S., Mikocka-Walus A., Olive L., et al. Phenotypes of women with and without endometriosis and relationship with functional pain disability. Pain Med. 2021; 22 (7): 1511–1521.
6. Tosti C., Pinzauti S., Santulli P., et al. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis. Reprod. Sci. 2015; 22 (9): 1053–1059.
7. Беженарь В.Ф., Линде В.А., Крылова Н.Ю. и др. Клинико-патогенетические аспекты торакального эндометриоза. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 12–18.
8. Nisolle M., Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil. Steril. 1997; 68 (4): 585–596.
9. Пономаренко И.В., Полоников Л.В., Чурносков М.И. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 26–31.
10. Ciebia M., Abramiuk M., Bartnik P., et al. Hot topics and fresh look on old problems: a new vision of the Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2023; 15 (2) 55–57.
11. Trivedi D.K., Hollywood K.A., Goodacre R. Metabolomics for the masses: the future of metabolomics in a personalized world. New Horiz. Transl. Med. 2017; 3 (6): 294–305.
12. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Гришин М.А. Артериальная гипертензия: современные достижения метабономики. Медицинский совет. 2021; 14: 10–22.
13. Ortiz C.N., Torres-Reverón A., Appleyard C.B. Metabolomics in endometriosis: challenges and perspectives for future studies. Reprod. Fertil. 2021; 2 (2): R35–R50.
14. Tomkins N.E., Girling J.E., Boughton B., Holdsworth-Carson S.J. Is there a role for small molecule metabolite biomarkers in the development of a diagnostic test for endometriosis? Syst. Biol. Reprod. Med. 2022; 68 (2): 89–112.
15. Riccio L.D.G.C., Santulli P., Marcellin L., et al. Immunology of endometriosis. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2018; 50: 39–49.
16. Nazri H.M., Greaves E., Quenby S., et al. The role of small extracellular vesicle-miRNAs in endometriosis. Hum. Reprod. 2023; 38 (12): 2296–2311.
17. Беженарь В.Ф., Линде В.А., Новак В.В. Роль микроРНК в патогенезе ассоциированного с аденомиозом бесплодия и возможности их использования в диагностике заболевания. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022; 22 (5–2): 16–17.
18. Qing X., Xie M., Liu P., et al. Correlation between dysbiosis of vaginal microecology and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2024; 19 (7): e0306780.
19. Liu Y., Shen Q., Zhang L., Xiang W. Extracellular vesicles: recent developments in aging and reproductive diseases. Front. Cell Dev. Biol. 2020; 8: 577084.
20. Chu X., Hou M., Li Y., et al. Extracellular vesicles in endometriosis: role and potential. Front. Endocrinol. 2024; 15: 1365327.
21. Young V.J., Ahmad S.F., Duncan W.C., Horne A.W. The role of TGF- β in the pathophysiology of peritoneal endometriosis. Hum. Reprod. Update. 2017; 23 (5): 548–559.
22. Gao X., Gao H., Shao W., et al. The extracellular vesicle – macrophage regulatory axis: a novel pathogenesis for endometriosis. Biomolecules. 2023; 13 (9): 1376.
23. Адамьян Л.В., Алясова А.В., Пивазян Л.Г., Степанян А.А. Иммунологические аспекты эндометриоза: патофизиологические механизмы, диагностика, аутоиммунитет, таргетная терапия и модуляция. Проблемы репродукции. 2024; 30 (2): 15–31.
24. Wang Y., Dragovic R.A., Greaves E., et al. Macrophages and small extracellular vesicle mediated-intracellular communication in the peritoneal microenvironment: impact on endometriosis development. Front. Reprod. Health. 2023; 5: 1130849.
25. Martínez-Zamora M.A., Armengol-Badia O., Quintas-Marquès L., et al. Macrophage phenotype induced by circulating small extracellular vesicles from women with endometriosis. Biomolecules. 2024; 14 (1): 737.
26. Jiang Y., Chai X., Chen S., et al. Exosomes from the uterine cavity mediate immune dysregulation via inhibiting the JNK signal pathway in endometriosis. Biomedicine. 2022; 10 (12): 3110.
27. Федоров А.А., Ермак Н.А., Геращенко Т.С. и др. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21 (4): 124–136.
28. Freger S.M., Leonardi M., Foster W.G. Exosomes and their cargo are important regulators of cell function in endometriosis. Reprod. BioMed. Online. 2021; 43 (3): 370–378.
29. Zhou W., Lian Y., Jiang J., et al. Differential expression of microRNA in exosomes derived from endometrial stromal cells of women with endometriosis-associated infertility. Reprod. BioMed. Online. 2020; 41 (2): 170–181.
30. Murgia F., Angioni S., D'Alterio M.N., et al. Metabolic profile of patients with severe endometriosis: a prospective experimental study. Reprod. Sci. 2021; 28: 728–735.

31. Tokarz J., Adamski J., Rižner T.L. Metabolomics for diagnosis and prognosis of uterine diseases? A systematic review. *J. Pers. Med.* 2020; 10 (4): 294.
32. Liang Y., Wu J., Wang W., et al. Pro-endometriotic niche in endometriosis. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 38 (4): 549–559.
33. Paterson E., Blenkiron C., Danielson K., Henry C. Recommendations for extracellular vesicle miRNA biomarker research in the endometrial cancer context. *Transl. Oncol.* 2022; 23: 101478.
34. Comen E.A., Bowman R.L., Kleppe M. Underlying causes and therapeutic targeting of the inflammatory tumor microenvironment. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018; 6: 56.
35. Soroczynska K., Zareba L., Dlugolecka M., Czystowska-Kuzmich M. Immunosuppressive extracellular vesicles as a linking factor in the development of tumor and endometriotic lesions in the gynecologic tract. *Cells.* 2022; 11 (9): 1483.
36. Soltani Fard E., Asadi M., Taghvim S., et al. Exosomal microRNAs and long noncoding RNAs: as novel biomarkers for endometriosis. *Cell Tissue Res.* 2023; 394 (1): 55–74.
37. Tan X., Mao L., Huang C., et al. Comprehensive analysis of lncRNA-miRNA-mRNA regulatory networks for microbiota-mediated colorectal cancer associated with immune cell infiltration. *Bioengineered.* 2021; 12 (1): 3410–3425.
38. Dang X.T.T., Kavishka J.M., Zhang D.X., et al. Extracellular vesicles as an efficient and versatile system for drug delivery. *Cells.* 2020; 9: 2191.
39. Utkarsh K., Srivastava N., Papayannakos C., et al. Breaking the silence: the role of extracellular vesicles in unraveling the diagnosis and treatment of endometriosis. *Extracell. Vesicles Circ. Nuc. Acids.* 2023; 4 (4): 599–614.
40. Duval C., Wyse B.A., Tsang B.K., Librach C.L. Extracellular vesicles and their content in the context of polycystic ovarian syndrome and endometriosis: a review. *J. Ovarian Res.* 2024; 17 (1): 160.
41. Li J., Guan L., Zhang H., et al. Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16 (1): 42.
42. Starodubtseva N., Chagovets V., Tokareva A., et al. Diagnostic value of menstrual blood lipidomics in endometriosis: a pilot study. *Biomolecules.* 2024; 14 (8): 899.
43. 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.
44. Skuratovskaia D., Vulf M., Khaziakhmatova O. Exosome limitations in the treatment of inflammatory diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (28): 3105–3121.
45. Esfandyari S., Elkafas H., Chugh R.M., et al. Exosomes as biomarkers for female reproductive diseases diagnosis and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (4): 2165.
46. Yuxue J., Ran S., Minghui F., Minjia S. Applications of nanomaterials in endometriosis treatment. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023; 11: 1184155.
47. Giacomini E., Minetto S., Piani L.L., et al. Genetics and inflammation in endometriosis: improving knowledge for development of new pharmacological strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (16): 9033.
48. Zizolfi B., Foreste V., Gallo A., et al. Endometriosis and dysbiosis: state of art. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1140774.
49. Sobstyl A., Chałupnik A., Mertowska P., Grywalska E. How do microorganisms influence the development of endometriosis? Participation of genital, intestinal and oral microbiota in metabolic regulation and immunopathogenesis of endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 10920.
50. Ata B., Yildiz S., Turkgeldi E., et al. The endobiota study: comparis of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 2204.
51. Jiang I., Yong P.J., Allaire C., Bedaiwy M.A. Intricate connections between the microbiota and endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (11): 5644.

Prospects for Studying the Metabolic Profile of Patients with Endometriosis

V.F. Bezhenar, PhD, Prof.¹, V.A. Linde, PhD, Prof.¹, N.Yu. Krylova, PhD², B.V. Arakelyan¹, N.S. Kuzmina¹, A.Yu. Legonkaya², D.V. Fedosova¹, G.V. Bezhenar¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² City Multidisciplinary Hospital № 2, St. Petersburg

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

Endometriosis is a common noninfectious pathology of the female reproductive system associated with pelvic pain and risk of infertility. The pathogenesis of endometriosis is still not precisely known. A breakthrough in understanding the mechanisms of occurrence and development of endometrioid heterotopias is associated with the study of the human metabolome and its changes in systemic pathology. In particular, the focus of physicians' attention is concentrated on microvesicles containing microRNA, long noncoding RNA, proteins regulating proliferation, migration, invasion, as well as on changes in the human microbiota. This review is based on the databases CyberLeninka, PubMed, MedArt, and CNMB. The presented literature review allows us to take a new look at the main links of pathogenesis underlying the origin and development of endometrioid heterotopias on the basis of the data obtained in recent decades.

Keywords: endometriosis, metabolome, extracellular microvesicle, microRNA, microbiota



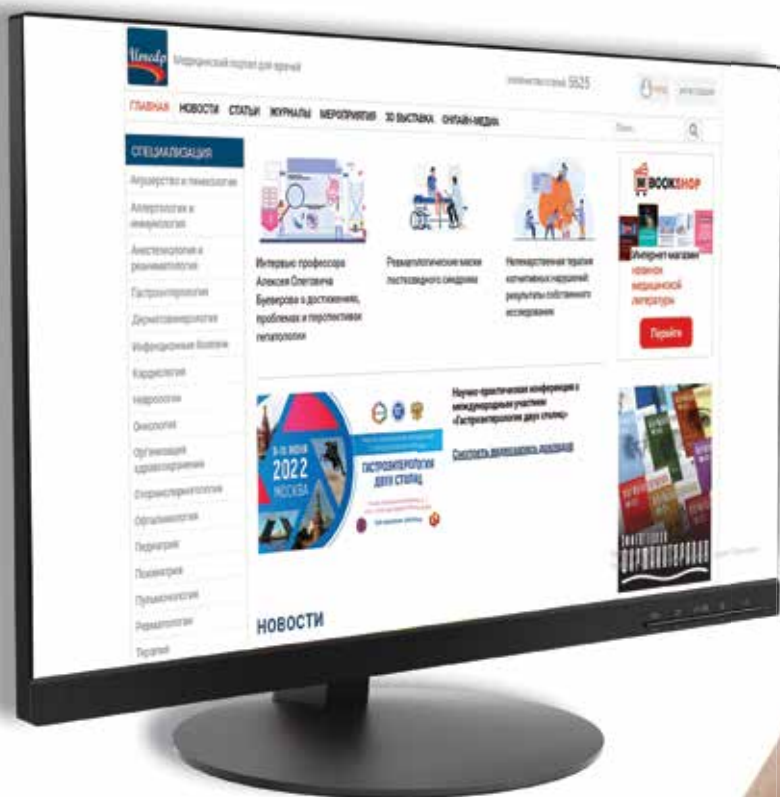
Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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>

<https://ok.ru/group/68846800994349>

Морфофункциональные особенности эндометрия при хроническом эндометрите и бесплодии

Б.А. Джабраилова, Т.А. Базиева, И.М. Ордиянц

Адрес для переписки: Бирлант Абубакаровна Джабраилова, belladzhairailova@mail.ru

Для цитирования: Джабраилова Б.А., Базиева Т.А., Ордиянц И.М. Морфофункциональные особенности эндометрия при хроническом эндометрите и бесплодии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 54–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-54-58

В структуре заболеваний пациенток с бесплодием хронический эндометрит занимает ведущее место. По данным разных авторов, его частота варьируется в широких пределах – от 2,8 до 68%. При хроническом эндометрите повреждается внеклеточный матрикс, нарушаются межклеточные взаимодействия и тканевая архитектура. Для адекватной восприимчивости эндометрия в периоде окна имплантации важна не только его нормальная анатомическая структура, но и функциональная состоятельность. Помимо зуплоидного эмбриона для успешной имплантации необходим рецептивный эндометрий. В противном случае имплантация может быть неудачной, в том числе при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Изучение нарушений восприимчивости эндометрия остается крайне актуальным. На данном этапе доказательная медицина не ответила на вопрос, какой из существующих маркеров наиболее специфичен для диагностики нарушений рецептивности эндометрия.

Ключевые слова: хронический эндометрит, рецептивность эндометрия, окно имплантации, эмбрион

Введение

Имплантация эмбриона представляет собой цепь сложных последовательных событий, приводящих к наступлению беременности. Необходимым условием успешной имплантации является установление тесной связи между бластоцистой и слизистой оболочкой тела матки [1]. Рецептивность эндометрия – комплекс структурных и функциональных характеристик, определяющих его способность к имплантации [2]. Как известно, в зависимости от фазы менструального цикла эндометрий претерпевает циклические изменения, в частности субпопуляционного состава лейкоцитов. Кроме того, под влиянием стероидных гормонов запускаются регенеративные, пролиферативные и секреторные

процессы. В отличие от стромальных клеток в эпителии желез эндометрия происходят наиболее значимые циклические изменения. В норме в 28-дневном менструальном цикле секреторная трансформация эндометрия достигает пика в середине фазы секреции. На этом этапе эндометрий характеризуется максимальной восприимчивостью и готов к имплантации эмбриона [3]. На уровне морфологии клеток происходит образование пиноподий – куполообразных микроскопических выпячиваний в апикальной части поверхностного эпителия, выступающих в полость матки. Предполагается, что на поверхности пиноподий располагаются важнейшие рецепторы, отвечающие за имплантацию эмбриона [1]. Секреторные изменения наблюдаются

и на молекулярном уровне: меняется экспрессия структурных и регуляторных белков эпителиальных клеток эндометрия, а также регуляторных факторов: простагландинов, цитокинов, транскрипционных факторов, факторов роста [4, 5]. В железах эндометрия в пролиферативной фазе усиливается экспрессия рецепторов к прогестерону (PR) и рецепторов к эстрогенам (ER) в результате воздействия нарастающего уровня эстрадиола. Помимо этого экспрессия ER и PR претерпевает изменения в секреторной фазе под влиянием прогестерона: снижается уровень экспрессии рецепторов половых стероидов в железах, в то время как в стромальных клетках экспрессия PR остается на высоком уровне [5–7]. Таким образом, структурно-функциональные изменения слизистой оболочки тела матки, соответствующие фазе менструального цикла, – необходимое условие наступления беременности [8].

В научных отечественных и зарубежных публикациях сказано, что для хронического эндометрита характерен каскад морфологических и иммунологических изменений эндометрия в середине секреторной фазы цикла. В основе реализации функциональных и морфологических нарушений эндометрия с изменением его восприимчивости лежит вялотекущее локальное воспаление вследствие лимфоплазмозитарной инфильтрации слизистой оболочки тела матки [9–11]. В настоящее время принято выделять три уровня рецептивности эндометрия:

- 1) морфологический – строение и степень зрелости пиноподий;
- 2) протеомный – изменение экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, факторов роста, например эпидермального, и цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ), молекул клеточной адгезии, а также интегринов (LIF, $\alpha V\beta 3$);
- 3) молекулярно-генетический – экспрессия матричных РНК (мРНК), участвующих в транскрипции протеомных маркеров и изменении экспрессии различных генов в средней стадии лютеиновой фазы [3, 12].

Нарушение рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите

Одними из ключевых маркеров рецептивности являются пиноподии. В середине секреторной фазы в эндометрии определяется множество зрелых пиноподий [1, 13]. В многочисленных исследованиях показано, что эмбрион имплантируется на участках эндометрия, покрытых пиноподиями, а зрелость и количество пиноподий напрямую связаны с наступлением беременности. Считается, что на поверхности пиноподий находятся основные рецепторы для прикрепления эмбриона, здесь же происходит экспрессия LIF [12, 14, 15].

Q. Zhang и соавт. изучили количество пиноподий у женщин с бесплодием в образцах эндометрия, полученных через семь дней после пика лютеинизирующего гормона. Авторы установили, что частота наступления беременности в группе с нормальным

количеством пиноподий была статистически значительно выше, чем в группе со сниженным количеством пиноподий (74,29 и 19,77% соответственно) [15].

Согласно данным литературы, при хроническом эндометрите существенно уменьшается количество пиноподий, в частности их зрелых форм. Е.Е. Воропаева и соавт. отмечали значительное снижение как общего количества эпителиоцитов, содержащих пиноподии (30–35%), так и их зрелых форм (15%) у пациенток с хроническим эндометритом по сравнению с гинекологически здоровыми женщинами (65–80 и 70% соответственно). Кроме того, чем выше была активность воспалительного процесса в эндометрии, тем меньшее количество пиноподий удавалось зарегистрировать [16]. Между тем, учитывая противоречивые результаты проведенных исследований, вряд ли можно однозначно рассматривать наличие и степень зрелости пиноподий в качестве маркера нарушений рецептивности эндометрия. По крайней мере вопрос остается спорным. Так, по некоторым данным, имплантация бластоцисты может происходить в эндометрии с резко сниженным количеством зрелых форм пиноподий или при полном их отсутствии [14, 17].

J. Chen и соавт. ставят под сомнение прогностическую ценность пиноподий как маркера нарушения рецептивности эндометрия ввиду их обнаружения в ткани эндометрия на протяжении всей секреторной фазы цикла. По мнению авторов, это противоречит роли пиноподий в формировании окна имплантации [18]. Вероятно, противоречивые данные обусловлены отсутствием стандартизации методики исследования пиноподий и неоднородностью покрытий ими образцов эндометрия.

Циклические превращения слизистой оболочки тела матки происходят под влиянием половых стероидных гормонов вследствие их связывания с соответствующими ядерными рецепторами клеток эндометрия. Экспрессия ER и PR позволяет оценить потенциальную способность эндометрия к нидации плодного яйца. Как известно, при хроническом эндометрите патологический процесс в эндометрии приводит к воспалительной инфильтрации, фиброзу стромального компонента и склерозу сосудов. Указанные процессы способствуют снижению экспрессии ER в железах эндометрия в фолликулярной фазе менструального цикла и ранней гиперэкспрессии PR с формированием диссоциированного типа трансформации эндометрия [19, 20]. Изменение соотношения рецепторов и стероидных гормонов отражает дисфункциональные нарушения эндометрия на фоне хронического воспаления. Кроме того, усиление экспрессии ER в середине секреторной фазы не соответствует параметрам рецептивного эндометрия, необходимого для успешной нидации плодного яйца [21].

Ю.А. Лызикова и Д.А. Зиновкин в образцах эндометрия пациенток с хроническим эндометритом ($n = 45$) выявили интенсивную экспрессию ER в железах эндометрия в секреторной фазе (95,3%) по сравнению

со здоровыми женщинами (78,7%) [22]. Авторы сделали вывод, что локальная гиперэстрогения приводит к нарушению восприимчивости эндометрия и неудачам имплантации. Недостаточный уровень прогестерона в крови, чрезмерная экспрессия ароматаз, наличие провоспалительных цитокинов ответственны за отсутствие физиологического снижения экспрессии ER к середине секреторной фазы цикла [19–22].

Кроме того, у женщин с бесплодием снижается экспрессия PR в эпителии желез эндометрия. S. Petousis и соавт. сравнивали уровень экспрессии PR в железах и строме эндометрия женщин с бесплодием и уровень экспрессии PR в образцах эндометрия фертильных женщин. В группе женщин с бесплодием уровень экспрессии PR в эпителиальных клетках был значительно ниже (H-score у женщин с бесплодием – $147,3 \pm 18,0$, у здоровых женщин – $220,0 \pm 18,5$). В стромальных клетках не выявлено различий в экспрессии PR в обеих группах [23].

LIF считается наиболее изученным маркером рецептивности эндометрия. В норме экспрессия LIF повышается в фолликулярной фазе, достигая максимума в середине секреторной фазы [24]. У женщин с репродуктивными потерями в анамнезе экспрессия LIF на этой стадии снижается. В то же время у здоровых фертильных женщин наблюдается выраженная экспрессия LIF [8, 12, 19].

В исследовании C. Margioulas-Siarkou и соавт. благодаря иммуногистохимической оценке образцов эндометрия женщин с бесплодием и здоровых женщин продемонстрировано значительное снижение экспрессии LIF в середине секреторной фазы цикла при бесплодии (H-score $61,2 \pm 15,0$ и $105,7 \pm 28,5$ соответственно) [25]. При хроническом эндометрите уровень экспрессии LIF эпителиальными клетками эндометрия заметно снижается, что свидетельствует о нарушении рецептивности эндометрия.

T.A. Демура и соавт. отмечали четырехкратное снижение экспрессии лейкоингибирующего фактора в клетках железистого эпителия слизистой оболочки тела матки женщин с хроническим эндометритом и бесплодием ($1,30 \pm 0,15$ балла) по сравнению с фертильными женщинами без хронического эндометрита ($4,7 \pm 0,2$ балла) [26]. Кроме того, экспрессия LIF наблюдалась не только в эпителиальных клетках эндометрия, но и в цитоплазме клеток воспалительного инфильтрата [27]. Тем не менее в ряде исследований четкой связи между экспрессией LIF и полноценной секреторной трансформацией эндометрия не установлено.

F. Wu и соавт. сравнивали экспрессию LIF в периоде окна имплантации в эндометрии женщин с бесплодием ($n = 14$), женщин с невынашиванием беременности ($n = 25$) и фертильных женщин ($n = 20$). В исследовании не выявлено различий в экспрессии LIF между группами. Авторы отметили отсутствие различий в экспрессии LIF и у пациенток с хроническим эндометритом по сравнению со здоровыми женщинами [28].

Таким образом, к настоящему моменту консенсус в отношении влияния экспрессии LIF на восприимчивость эндометрия не достигнут. Возможно, разнородность данных обусловлена различным подходом к отбору женщин для определения уровня экспрессии LIF.

Молекулярно-генетические изменения в эндометрии при хроническом эндометрите

Экспрессия мРНК, участвующих в транскрипции протеомных маркеров и изменении экспрессии различных генов в периоде окна имплантации, отражает генетический уровень рецептивности эндометрия [3]. Множество трудов последних лет посвящено изучению мРНК экспрессии генов в эндометрии у пациенток с бесплодием. Между тем исследования экспрессии генов при хроническом эндометрите единичны. Имеются данные о том, что у пациенток с хроническим эндометритом в середине секреторной фазы цикла происходят существенные изменения экспрессии некоторых генов в эндометрии [29]. Экспрессия мРНК генов, кодирующих провоспалительные цитокины (IL-15, IL-18) и факторы роста (VEGF, IGFBP-1), у пациенток с хроническим эндометритом значительно отличаются от аналогичных показателей здоровых женщин. По некоторым данным, при хроническом эндометрите в слизистой оболочке тела матки повышается уровень экспрессии мРНК генов, важных для успешной имплантации: IGFBP-1, VEGF-A, IL-15, IL-18 [29–33]. VEGF-A – наиболее значимый регулятор васкулогенеза, играет важнейшую роль в васкуляризации и маточной гемодинамике.

На основании анализа экспрессии мРНК 39 генов в образцах эндометрия, полученных в середине секреторной фазы у женщин с хроническим эндометритом и без него, В.К. Таболова и соавт. выделили четыре наиболее значимых гена: VEGF-A, VEGF-A189, IGFBP-1 и IL-2. Согласно результатам исследования, в группе женщин с хроническим эндометритом отмечалось увеличение мРНК VEGF-A в 1,7 раза, IGFBP-1 – в 16 раз, а также снижение экспрессии мРНК гена IL-2 в 1,5 раза по сравнению с аналогичными показателями пациенток без хронического эндометрита [34].

E. Cicinelli и соавт. сравнивали образцы эндометрия женщин с верифицированным хроническим эндометритом и здоровых женщин, полученные в пролиферативной фазе менструального цикла. Проанализировав профиль экспрессии 19 генов, авторы пришли к выводу, что при хроническом эндометрите усиливается экспрессия всех изоформ VEGF [35]. Следовательно, повышение экспрессии ключевого фактора ангиогенеза клетками стромы и эпителием желез эндометрия при хроническом эндометрите начинается еще в пролиферативной фазе цикла и является результатом активации механизмов компенсации, направленных на стимуляцию регенерации в условиях прогрессирующего повреждения ткани эндометрия [35, 36]. Вместе с тем, по некоторым данным, только координированная экспрессия



одновременно большого количества генов без доминирующей роли одного или нескольких факторов может быть ответственна за рецептивный статус эндометрия [1].

Заключение

Работ, посвященных изучению нарушения рецептивности эндометрия, много. Тем не менее вопросы повседневной клинической практики остаются нерешенными. Несмотря на многолетнее изучение структурных и функциональных свойств эндометрия, выделить идеальный маркер или комбинацию маркеров нарушений

рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите не удалось.

Необходимо разработать и установить единые критерии диагностики нарушений восприимчивости эндометрия. Отсутствие стандартизации в диагностике нарушений рецептивности эндометрия не позволяет внедрить в рутинную практику ни один из перечисленных выше методов. Данные о нарушении рецептивности эндометрия остаются спорными, поэтому протестировать и внедрить лечебные мероприятия, направленные на восстановление структурных и функциональных свойств эндометрия, невозможно. ❄

Литература

- Кибанов М.В., Махмудова Г.М., Гохберг Я.А. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до современных молекулярно-генетических подходов. Альманах клинической медицины. 2019; 47 (1): 12–25.
- Спириденко Г.Ю., Петров Ю.А. Хронический эндометрит как причина преждевременного прерывания беременности. Главный врач Юга России. 2021; 2 (77): 49–52.
- 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.
- Aplin J.D., Ruane P.T. Embryo-epithelium interactions during implantation at a glance. J. Cell Sci. 2017; 130 (1): 15–22.
- Fox C., Morin S., Jeong J.W., et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? Fertil. Steril. 2016; 105 (4): 873–884.
- Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Пономаренко К.Ю. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушением репродуктивной функции. 2018; 2 (62): 63–67.
- Аганезов С.С., Аганезова Н.В., Мороцкая А.В., Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66 (3): 135–142.
- Мороцкая А.В. Морфофункциональные характеристики эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. Медицинский академический журнал. 2017; 17 (3): 53–61.
- Савельева Г.М., Михалев С.А., Конопляников А.Г. и др. Хронический эндометрит – показание для прегравидарной подготовки. Клиническая практика. 2018; 9 (2): 36–41.
- Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y., et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. Am. J. Reprod. Immunol. 2017; 78 (5).
- Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019; 45 (5): 951–960.
- Мороцкая А.В. Молекулярные факторы рецептивности эндометрия. Национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства» – 2017. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66: 128–129.
- Usadi R.S., Murray M.J., Bagnell R.C., et al. Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility. Fertil. Steril. 2003; 79 (4): 970–974.
- Xi J., Cheng J., Jin C.C., et al. Electroacupuncture improves pregnancy outcomes in rats with thin endometrium by promoting the expression of pinopode related molecules. Biomed. Res. Int. 2021; 2021: 6658321.
- Zhang Qiong M.D., Hao Jie M.D., Wang Yonggang M.D., et al. Clinical validation of pinopode as a marker of endometrial receptivity: a randomized controlled trial. Fertil. Steril. 2017; 108 (3): 513–517.
- Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Мирошниченко Л.Е., Казачкова Э.А. Эндометриальная дисфункция у женщин с миомой матки, ассоциированной с хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков и бесплодием. Уральский медицинский журнал. 2016; 5 (138): 16–21.
- Довгань А.А., Зиганшина 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.
- Chen J., He A., Zhang Q., et al. The RNA-seq based endometrial receptivity test (rsERT) compared to pinopode: a better diagnostic tool for endometrial receptivity for patients with recurrent implantation failure in Chinese population. Front. Endocrinol. 2022; 13: 1009161.
- Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Есарева А.В. Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16 (5): 29–36.
- Dixit S.G., Ghatak S., Singh P., Bhattacharya S. Estrogen receptor, progesterone receptor and CD8+ expression in endometrium of women of unexplained infertility. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2018; 47 (10): 533–537.

21. Лызикова Ю.А. Клинико-морфологические особенности эндометрия при бесплодии: оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2019; 9 (2): 173–178.
22. Лызикова Ю.А., Зиновкин Д.А. Локальный и системный гормональный дисбаланс у пациенток с хроническим эндометритом. Проблемы здоровья и экологии. 2018; 2: 24.
23. Petousis S., Prapas Y., Margioulas-Siarkou C., et al. Expression of progesterone receptors is significantly impaired in the endometrium of infertile women during the implantation window: a prospective observational study. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016; 29 (23): 3912–3919.
24. Шарфи Ю.Ж. Цитокины и факторы роста как маркеры имплантационной способности эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62 (4): 88–93.
25. Margioulas-Siarkou C., Prapas Y., Petousis S., et al. LIF and LIF-R expression in the endometrium of fertile and infertile women: a prospective observational case-control study. Mol. Med. Rep. 2016; 13 (6): 4721–4728.
26. Демур Т.А., Коган Е.А., Коссович Ю.М., Унанян А.Л. Морфологические и молекулярные критерии нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с бесплодием, ассоциированным с хроническим эндометритом. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018; 5 (1): 19–25.
27. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Морозкая А.В. и др. Особенности эндометриальной экспрессии лейкоингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019; 13 (2): 85–94.
28. Wu F., Chen X., Liu Y., et al. Decreased MUC1 in endometrium is an independent receptivity marker in recurrent implantation failure during implantation window. Reprod. Biol. Endocrinol. 2018; 16 (1): 60.
29. Таболова В.К., Корнеева И.Е., Донников А.Е. и др. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии периода «имплантационного окна» при хроническом эндометрите. 2014; 12: 74–78.
30. Аганезов С.С., Кузьмина А.В., Эллиниди В.Н. и др. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с нарушениями репродуктивной функции при различной функциональной активности желтого тела яичника. Гинекология. 2021; 23 (6): 516–523.
31. Силькина М.О., Соснова Е.А. Хронический эндометрит и его влияние на репродуктивную функцию женщины. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2020; 7 (3): 120–123.
32. Калинина Н.С., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: современные принципы лечения, направленные на снижение репродуктивных потерь. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 9: 51–55.
33. Аганезова Н.В. Рецептивность эндометрия у женщин репродуктивного возраста при «тонком» и «абсолютно тонком» эндометрии. Гинекология. 2022; 24 (6): 478–486.
34. Таболова В.К., Корнеева И.Е., Донников А.Е., Бурменская О.В. Уровень матричной РНК гена сосудисто-эндотелиального фактора роста как маркера хронического эндометрита в период «окна имплантации». Акушерство и гинекология. 2017; 10: 62–68.
35. Cicinelli E., Vitagliano A., Loizzi V., et al. Altered gene expression encoding cytokines, growth factors and cell cycle regulators in the endometrium of women with chronic endometritis. Diagnostics. 2021; 11 (3): 471.
36. Chen X., Jin X., Liu L., et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor angiogenic factors in different endometrial compartments in women who have an elevated progesterone level before oocyte retrieval, during in vitro fertilization-embryo transfer treatment. Fertil. Steril. 2015; 104 (4): 1030–1036.

Morphofunctional Features of the Endometrium in Chronic Endometritis and Infertility

B.A. Dzhabrailova, T.A. Bazieva, I.M. Ordiyants

Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Birlant A. Dzhabrailova, belladzhabrailova@mail.ru

Chronic endometritis occupies a leading place in the structure of diseases of patients with infertility. According to various authors, its frequency varies widely – from 2.8 to 68%. In chronic endometritis, the extracellular matrix is damaged, intercellular interactions and tissue architectonics are disrupted. For the adequate susceptibility of the endometrium during the window of implantation, not only its normal anatomical structure is important, but also its functional consistency. In addition to the euploid embryo, a receptive endometrium is required for successful implantation. Otherwise, implantation may be unsuccessful, including when using assisted reproductive technologies. The study of endometrial susceptibility disorders remains extremely relevant. At this stage, evidence-based medicine has not answered the question of which of the existing markers is most specific for the diagnosis of endometrial receptivity disorders.

Keywords: chronic endometritis, endometrial receptivity, implantation window, embryo



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



news@nop2030.ru

¹ Российский
университет
медицины

² Научный центр
акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. академика
В.И. Кулакова

³ Российская
детская клиническая
больница – филиал
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Новое в патогенезе эндометриоидных кист: клеточные и иммунологические аспекты

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3,4},
Л.Г. Пивазян², Е.В. Платонова⁴, В.Ю. Серегина²

Адрес для переписки: Лаура Горовна Пивазян, laurapivazyan98@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Новое в патогенезе эндометриоидных кист: клеточные и иммунологические аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 60–68.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-60-68

Эндометриоз – патологический процесс, при котором вне полости матки определяется ткань, по морфологическим и функциональным свойствам подобная эндометрию. Одной из фенотипических форм эндометриоза является эндометриоидная киста, которая способна негативно влиять на репродуктивный потенциал женщины вследствие снижения качества и количества фолликулов. Предотвратить развитие заболевания на ранних этапах помогает понимание его патогенетических механизмов на молекулярном уровне. В процессе образования эндометриоидных кист участвуют иммунологические и генетические факторы. С позиции геномики эндометриоз связан с изменениями в экспрессии генов, регулирующих гормональный метаболизм, воспаление, ангиогенез и клеточную адгезию. Активация таких молекул, как HOXC8, RECK и RBP4, обеспечивает клеточную инвазию и пролиферацию. Нарушение иммунного ответа обусловлено CD4+ и CD8+ Т-клетками, участвующими в длительном поддержании воспаления в тканях, окружающих эндометриоидные очаги. Например, CD4+ Т-клетки стимулируют CD8+ клетки и макрофаги. Как следствие – повышение уровня воспаления и формирование хронической воспалительной микросреды. В частности, гиперактивация макрофагов типа M2, активированных CD4+ Т-клетками памяти, способствует изменению иммунной микросреды, что может приводить к прогрессированию заболевания. Интересно, что строение эндометриоидных кист в возрастных группах варьируется. У молодых женщин эндометриомы нередко характеризуются менее выраженным фиброзом, активным воспалением и более заметной васкуляризацией. Вероятно, это объясняется недостаточным временем для прогрессирования заболевания и более выраженной способностью организма к восстановлению. У женщин старшего возраста, напротив, наблюдаются более выраженный фиброз, деваскуляризация, а также снижение активности репаративных процессов. На основании этих данных можно прогнозировать эффективность предполагаемой терапии.

Ключевые слова: эндометриоз, овариальные кисты, эндометриоидные кисты, геномика, иммунитет

Введение

Эндометриоз – патологический процесс, при котором вне полости матки определяется ткань, по морфологическим и функциональным свойствам подобная эндометрию [1]. По данным литературы, эндометриоз поражает около 10% женщин репродуктивного возраста во всем мире [1, 2]. Клинические проявления эндометриоза обычно включают дисменорею, тазовую

боль, диспареунию, бесплодие и др. Данное заболевание представляет собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему, поскольку снижает трудоспособность женщин и требует существенных затрат на лечение. Многие пациентки отмечают значительное снижение качества жизни. В соответствии с классификацией Европейского общества эмбриологии и репродукции человека



(ESHRE), выделяют три основные фенотипические формы эндометриоза: овариальную, перитонеальную и глубокую [3]. Наиболее распространенной формой признана эндометриома яичников/эндометриоидная киста.

Согласно результатам ряда отечественных и зарубежных исследований, эндометриоидная киста обнаруживается у 44% пациенток с подтвержденным диагнозом эндометриоза [4].

Проблема эндометриоза остается одной из самых актуальных на сегодняшний день, причины его возникновения и прогрессирования с формированием эндометриоидных кист до конца не ясны. Одной из основных задач современной гинекологии является изучение патофизиологии эндометриоза и предотвращение его развития на ранних этапах. Именно сформированная эндометриома рассматривается в качестве главной причины снижения репродуктивного потенциала женщины [5].

Исследования показали, что местное воспаление и токсичные вещества, такие как свободное железо, диффундирующее из кисты эндометриомы в близлежащую ткань яичника, снижают овариальный резерв и качество эмбрионов [6]. При секвенировании РНК отдельных клеток ооцитов у пациенток с эндометриозом нарушаются механизмы, участвующие в метаболизме и биосинтезе стероидных гормонов, реакция на окислительный стресс и регуляция клеточного цикла [7]. Вследствие хронического воспаления, фиброзных изменений и гормональных нарушений повреждается фолликулярный аппарат, что впоследствии приводит к снижению функции яичников и бесплодию.

На данный момент существует несколько теорий, объясняющих прогрессирование эндометриоза и образование эндометриом [8, 9]. Наиболее распространенной считается трансплантационная теория, предложенная А. Сэмпсоном в 1927 г. Согласно этой теории, эндометриоз возникает в результате имплантации клеток эндометрия или тканей эндометрия посредством ретроградного тока менструальной крови. Однако объяснить все случаи развития эндометриоза данная теория не может [8].

В исследовании P. Vercellini и соавт. описана теория целомической метаплазии, согласно которой мезотелий яичников претерпевает метапластические изменения с финальным развитием в эндометриоз [6]. Предполагается, что в дальнейшем кровотока из имплантатов приводят к прогрессирующей инвагинации коры яичника и образованию псевдокисты [6]. Другая гипотеза заключается в том, что эндометриома яичника может сформироваться из геморрагической кисты. Это позволяет предположить потенциальную связь между овуляцией и развитием эндометриомы.

Важно также отметить особую роль геномики в развитии эндометриоидных кист. Геномика – раздел молекулярной генетики, связанный с изучением генома и генов живых организмов. В исследованиях молекулярной биологии последних лет подчеркивается, что соматические мутации в эпителиальном компоненте

нормального эндометрия наряду с aberrантными эпигенетическими изменениями в стромальных клетках могут служить стимулом для пролиферации эндометриоидной ткани в брюшной полости и тем самым формировать эндометриоидные кисты яичников [7].

Таким образом, исследования в области геномики и молекулярной биологии открывают новые перспективы для понимания патогенеза эндометриоза, а также разработки более эффективных методов диагностики и лечения заболевания.

Вариа́ция фенотипов эндометриом в разных возрастных группах

Как показывают результаты отечественных и зарубежных исследований, нередко диагностика эндометриоза затруднена [10]. Если пропустить развитие эндометриоза на раннем этапе и своевременно не назначить терапию, впоследствии не исключено прогрессирование заболевания. В большинстве случаев диагностику усложняет вариабельность фенотипов эндометриоза в разных возрастных группах [11–14]. Результаты анализа образцов овариальной ткани у женщин с эндометриомой, проведенного в 2022 г., подтвердили существенные различия в ее фенотипах [13]. Так, у молодых пациенток эндометриомы красного цвета и располагаются преимущественно в месте инвагинационного шва, что в значительной степени подтверждает теорию об имплантации и инвагинации с формированием псевдокапсулы [13]. Кроме того, у молодых женщин инвагинированный кортекс полностью или частично покрыт ангиогенной слизистой оболочкой. Такие данные указывают на то, что в большинстве случаев овариальная эндометриома образуется в результате инвагинации кортекса, и в месте инвагинации располагаются активные васкуляризированные имплантаты. В отличие от взрослых у подростков отсутствует фиброзная ткань, что объясняется недостаточным периодом времени для прогрессирования. Из-за отсутствия фиброзной ткани эндометриома способна увеличиваться в размерах. Этим можно объяснить относительно больший размер некоторых эндометриоидных кист.

I. Brosens и соавт. описали фенотип кисты у подростка и женщин старшего репродуктивного возраста [14–16]. Действительно, у молодых пациенток недавно сформированная эндометриоидная киста имеет мраморно-белую или пигментированную инвагинированную кору, выстланную эндометриоидной тканью [14, 15]. У женщин старшего репродуктивного возраста происходит деваскуляризация кисты, и овариальная ткань постепенно замещается пигментированной фиброзной темного оттенка [17]. Подтверждением тому служит анализ не только фенотипических изменений в овариальной ткани, но и уровень экспрессии различных маркеров [18]. По сравнению с подростками у взрослых яичники с эндометриомой характеризуются сниженной передачей сигналов через простагландин E₂, что проявляется в усиленной экспрессии циклооксигеназы

2-го типа, рецепторов EP2 и EP4. Усиливающаяся впоследствии выраженность фиброза может привести к снижению овариального резерва [16].

Таким образом, эндометриоидные кисты у подростков с высокой долей вероятности будут кистозными и менее фиброзными, чем у пациенток старшего возраста. Пациентки данной возрастной группы скорее всего будут отвечать на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), поскольку передача сигналов через простагландин E2 ослабится. Такие пациентки могут отвечать на терапию, направленную на рецепторы EP2 или EP4. Напротив, эндометриоидные кисты у взрослых характеризуются низкой чувствительностью к лечению НПВП и терапии, нацеленной на рецепторы EP2 и/или EP4, особенно при выраженной степени фиброза. Между двумя возрастными группами существуют специфические различия в строении стенки эндометриомы [15]. У подростков отмечаются значительно более высокие уровни экспрессии E-кадгерина в эпителиальном компоненте и альфа-гладкомышечного актина (ГМА), десмина и нейрокининового рецептора 1 (NK1R). В то же время уровни адренергического рецептора бета-2 (ADRB2) не отличаются в двух группах [14, 19–21]. Следует отметить, что усиленная экспрессия ADRB2 в очаге эндометриомы может коррелировать с масштабом фиброза в стенке и служит косвенным показателем прогрессирования заболевания. Эти наблюдения позволили сделать вывод, что с возрастом, а следовательно, с увеличением времени для развития поражения эндометриоз прогрессирует в трех классических парадигмах, включая эпителиально-мезенхимальный переход, о чем свидетельствует снижение E-кадгерина с возрастом в эпителиальной ткани, дифференцировку фибробластов в миофибробласты, характеризующуюся более высоким альфа-ГМА-окрашиванием в стромальном компоненте, гладкомышечную метаплазию, при которой визуализируется более высокое содержание десмина, а также окрашивание окситоцинового рецептора в стромальном компоненте [20–22].

Теория о кровоизлиянии в желтом теле

Теория кровоизлияния в желтом теле яичника считается одной из основополагающих теорий, лежащих в основе прогрессирования эндометриоза. Установлено, что причиной образования гемоперитонеума в 87% случаев становится разрыв желтого тела [23]. Возникает вопрос: являются ли геморрагические желтые тела предшественниками эндометриом яичников? Во время овуляции и разрыва желтого тела происходит накопление крови и формирование имплантатов на брюшине. Эндометриоидная киста находится не внутри яичника, а на его поверхности, ее дупликация и инвагинация происходят с формированием псевдокапсулы с шоколадоподобным содержимым. Этот процесс начинается с адгезии латеральной стороны яичника к боковой стенке таза. Адгезия вызвана воспалением, возникающим из поверхностных эндометриоидных имплантатов, расположенных на брюшине яичниковой ямки и заднем листке широкой

связки. С бимолекулярной точки зрения поверхностные перитонеальные имплантаты, прикрепляющиеся к корковому слою яичника, влияют на овуляцию через окружающую вторичную воспалительную микросреду. Факторы воспаления, такие как цитокины, интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО), играют решающую роль не только в воспалении, связанном с эндометриозом, но и в овуляторном процессе. Таким образом, разрыв фолликула связан с местом расположения поверхностных эндометриоидных имплантатов. Более того, как эндометриальные, так и эндометриоидные клетки выделяют мощные фибринолитические молекулы. Это также приводит к дезактивации тромбоцитов и облегчает отторжение эндометрия. Предположительно перивариальные поверхностные эндометриоидные имплантаты также способствуют чрезмерному кровотечению, что приводит к образованию геморрагического желтого тела и развитию эндометриомы [23].

Связь геномики с образованием и развитием эндометриомы яичников

MPS-1 и RECK

Многочисленные исследования были направлены на выявление генов, участвующих в развитии эндометриоза [22, 24]. Кроме того, геномные исследования выявили генетические полиморфизмы, обусловленные риском развития эндометриоза, включая различные гены, связанные с рецепторами андрогенов, цитохрома P450, синтеза стероидных гормонов, факторов воспаления, иммунного ответа, ангиогенеза и репарации ДНК [25–27].

Y. Liu и соавт. определяли уровень экспрессии металлопантимулина 1 (MPS-1) у пациенток с эндометриомой [28]. MPS-1 является компонентом 40S-субъединицы рибосом [29]. MPS-1 сверхэкспрессируется как при доброкачественных, так и при злокачественных поражениях. Данная молекула может быть использована для выявления опухолевых заболеваний на ранних стадиях развития и мониторинга прогрессирования заболевания в ходе дальнейших наблюдений [29]. Как рибосомальный белок, MPS-1 может участвовать в биогенезе рибосом. В частности, он влияет на другие биологические функции, регулируя трансляцию генов, транскрипцию и репарацию ДНК [28]. Показано, что экспрессия MPS-1 в сыворотке крови повышается как при эндометриоме, так и при других формах эндометриоза.

MPS-1 способствует пролиферации, миграции, инвазии и антиапоптозу эктопических эндометриальных стромальных клеток через внутриклеточный сигнальный путь NF-kB, главным компонентом которого является транскрипционный нуклеарный фактор NF-kB, отвечающий за воспаление и пролиферацию клеток. В случае с эндометриозом активация этого пути приводит к формированию и прогрессированию эктопических поражений. Молекулы NF-kB сверхэкспрессируются при эндометриозе, включая эктопические поражения и эндометриоидные стромальные клетки. Активный NF-kB стимулирует

транскрипцию молекул, отвечающих за межклеточную адгезию, способствуя прогрессированию эндометриоза. Например, RECK (reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs) – ген-супрессор метастазирования признан ингибитором металлопротеиназ 2, 9 и 14, а также металлопротеиназ ADAM-10 и ADAM-17. Такая активность может быть вовлечена в регуляцию некоторых сигнальных путей, включая высвобождение ФНО и активацию пути Notch, который является регулятором генов, управляющих различными стадиями клеточной дифференцировки как в эмбриональном, так и во взрослом возрасте, а также участвует в межклеточной коммуникации. Следовательно, RECK считается важным регулятором ремоделирования внеклеточного матрикса в процессе клеточной инвазии и ангиогенеза, а также межклеточной передачи сигналов. Биологическая функция RECK указывает на его особую роль в патогенезе эндометриоза и формировании эндометриом [30]. Экспрессия мРНК RECK значительно увеличивается у пациенток с эндометриомой. Повышение экспрессии RECK мРНК во взятых образцах сопровождается снижением уровня miR200b – микроРНК, отвечающей за дифференцировку и миграцию клеток. Возможно, эндометриомы образуются за счет сниженной регуляции miR200b. Экспрессия обоих генов в клинических образцах показала выраженную обратную корреляцию [27].

RBP4

Еще одним белком, влияющим на развитие эндометриом, является ретинолсвязывающий белок 4 (RBP4). Это мощный модулятор транскрипции генов, воздействующий непосредственно на рост клеток, их инвазию, пролиферацию и дифференцировку [31, 32]. RBP4 является переносчиком ретинола в плазме крови – из печени на периферию и подобно адипокинам образуется в плазме крови из жировой ткани. RBP4 – новый цитокин, полученный из адипоцитов и играющий важную роль в регуляции чувствительности к инсулину и энергетического обмена. Продemonстрировано, что RBP4 участвует в прогрессировании резистентности к инсулину через иммунные механизмы и механизмы воспаления в сосудистых и жировых тканях.

В исследовании оценивали потенциальную роль RBP4 в патогенезе эндометриоза и сравнили уровни RBP4 в перитонеальной жидкости и тканях женщин с эндометриозом и без него. Результаты подтвердили, что уровни RBP4 явно выше в перитонеальной и эндометриоидной жидкости, собранной из эндометриом яичников. Повышенная экспрессия RBP4 может привести к прогрессированию эндометриоза за счет активации провоспалительных процессов, клеточной пролиферации и инвазии [32, 33].

НОХС8

Эндометриома яичников характеризуется пролиферацией и инвазией эндометриоидных клеток, а также адгезией в полости малого таза, включая матку, фаллопиевы трубы и кишечник. Эти характеристики имитируют особенности течения злокачественных

опухолей [34, 35]. НОХС8 участвует в онкогенезе и метастазировании, активируя пролиферацию клеток при различных видах рака. Y. Mihara и соавт. выдвинули гипотезу о том, что НОХС8 работает как регулятор развития эндометриомы яичников. Показано, что уровни экспрессии мРНК и белка значительно выше в образцах с эндометриомой [34]. Повышенная экспрессия НОХС8 при эндометриоме яичников подтверждена с помощью количественной полимеразной цепной реакции и вестерн-блоттинга. Выявлено, что НОХС8 имеет ряд нисходящих регуляторов, включая гены, связанные с пролиферацией и миграцией клеток, а следовательно, может активировать пролиферацию и миграцию эндометриоидных клеток [34]. Кроме того, НОХС8 значительно увеличивает сократительную способность коллагенового матрикса. Благодаря повышенной сократительной способности внеклеточный матрикс эндометриоидных стромальных клеток участвует в адгезии при эндометриоме яичников. Сказанное свидетельствует о том, что НОХС8 усиливает не только продукцию внеклеточного матрикса, но и его адгезию вместе с клеточным матриксом, а также индуцирует тканевую адгезию, которая считается основным свойством эндометриомы яичников [36, 37].

Трансформирующий фактор роста бета и гепарансульфат

Трансформирующий фактор роста (ТФР) бета – многофункциональный цитокин, регулирующий многие биологические процессы и клеточные функции. Одной из важных функций ТФР-бета является контроль баланса между клеточной пролиферацией, дифференцировкой и апоптозом с помощью SMAD-зависимых либо SMAD-независимых путей. Передача сигналов ТФР-бета играет важную роль в регуляции развития опухолей: низкие уровни экспрессии обычно связаны с подавлением роста опухоли, в то время как активация по пути эпителиально-мезенхимального перехода положительно влияет на развитие опухоли при различных видах рака [38]. В эндометрии ТФР-бета экспрессируется в ответ на прогестерон или эстрогены и участвует в инициации менструации.

SDC – семейство протеогликанов гепарансульфата клеточной поверхности, которые связываются с широким спектром биологических молекул через гепарансульфатные фрагменты. SDC влияют на ключевые клеточные функции при связывании с факторами роста, такими как ТФР-бета-2, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов 2, инсулиновый фактор роста 1 и тромбоцитарный фактор роста, участвуя в адгезии, инвазии и метастазировании. SDC1 и SDC4 высоко экспрессируются в эндометрии, а также в эндометриоидных кистах и играют ключевую роль в модулировании клеточной инвазии. Показано, что индуцированная активация передачи сигналов ТФР-бета снижает инвазивный потенциал эндометриоидных клеток *in vitro*. В то же время повышенная инвазия наблюдается исключительно в образцах, демонстрирующих aberrantные профили экспрессии генов, в том числе высокие уровни SDC1, SDC4 и генов, участвующих в передаче сигналов

ТФР-бета. Считается, что указанные механизмы имеют ключевое значение для понимания патофизиологии эндометриоза и связанных с ним осложнений, таких как бесплодие и рак яичников [38–40].

ARID1A

SWI/SNF – АТФ-зависимый комплекс, ремоделирующий хроматин. За счет регуляции активности специфичных энхансеров способствует активации различных ДНК-связывающих факторов и регуляторов хроматина. Кроме того, известно, что он модулирует функцию эпигенома посредством регуляции посттрансляционных модификаций гистонов и нуклеосом. Однако сам способ регулирования остается малоизученным.

J.J. Reske и соавт. исследовали функцию ARID1A – субъединицы комплекса SWI/SNF в ремоделировании хроматина млекопитающих, ассоциированной со злокачественными и доброкачественными новообразованиями, происходящими из эндометрия матки [41]. Мутации ARID1A и его сниженная экспрессия характерны для инвазивных форм эндометриоза, которые отличаются эктопическим распространением эндометрия. Кроме того, мутации ARID1A часто встречаются при раке яичников, ассоциированном с эндометриозом [42–44]. Три набора генов, связанных с ARID1A-H3.3, исследованы на определение их взаимосвязи с изменениями экспрессии генов эндометриомы человека: гены, связанные с ARID1A, снижающие работу промотора shARID1A проксимальных генов H3.3, корепрессированные гены ARID1A-H3.3 и корепрессированные гены ARID1A-H3.3-CHD4-ZMYND8. Зафиксирована усиленная экспрессия всех трех наборов генов в эндометриоме человека. Более того, обнаружены гены, которые предположительно аномально активируются в эндометриомах и могут быть связаны с нарушением механизмов репрессии хроматина ARID1A-H3.3. К таким генам относятся C1S, SCARB1, GYPC, WWC3, COL6A2 и MAP4K4 [45]. Эти данные указывают на то, что ARID1A/SWI/SNF поддерживают гистоновую активность H3.3 в регуляторных элементах. Следовательно, потеря любого из этих факторов приводит к ослаблению подавления транскрипции и последующей aberrантной активации генов при различных заболеваниях эндометрия, включая эндометриомы.

Микроокружение «шоколадных кист»

Макрофаги IGFBP5+

Многообразие факторов существенно влияет на образование эндометриоидных кист [46, 47]. Клеточная микросреда и ткань, окружающая кисту, включают компоненты внеклеточного матрикса, иммунные клетки, медиаторы воспаления, факторы роста. Аномальная клеточная микросреда создает благоприятные условия для адгезии и инвазии эндометриоидноподобных клеток за пределы матки, а также для ангиогенеза.

В ряде исследований определяли связь между возникновением «шоколадных кист» и местной воспалительной микросредой [46, 48]. Однако клеточные и молекулярные характеристики микроокружения при данной патологии не до конца изучены. Макрофаги, будучи

ключевым компонентом иммунных клеток воспалительного микроокружения, играют важную роль в возникновении и прогрессировании эндометриоза. Они опосредуют аномальный клиренс эктопической ткани эндометрия благодаря фагоцитарной активности, что способствует поддержанию роста эндометриом [49]. Макрофаги также стимулируют секрецию воспалительных цитокинов и других молекул, способных индуцировать воспаление, приводящее впоследствии к росту тканей и ангиогенезу, путем секреции основного фактора роста фибробластов, фактора роста эндотелия сосудов, ИЛ-1, ИЛ-6, белка-хемоаттрактанта моноцитов 1 и ФНО-альфа. Кроме того, макрофаги могут взаимодействовать с половыми гормонами, такими как эстрогены и прогестерон, имеющими решающее значение при эндометриозе: они способствуют выработке локального эстрогена за счет экспрессии ароматазы – фермента, преобразующего андрогены в эстрогены – гормоны роста [43, 44]. Макрофаги типа M2 преобладают в тканях внематочного эндометрия, включая яичники. Ученые изучили подтипы моноцитов и макрофагов и обнаружили, что макрофаги IGFBP5+ в большом количестве проникают в область поражения при эндометриоидных кистах яичников [48]. IGFBP5+ специфически экспрессируются в пролиферативной фазе эндометрия человека и играют ключевую роль в стимуляции пролиферации эндометриальных клеток за пределами матки, что способствует прогрессированию эндометриоза.

Таким образом, нарушение регуляции макрофагов IGFBP5+ имеет диагностическое значение при эндометриомах яичников [48].

Установлено также, что экспрессия генов NUPR1, MDK и HTRA1, участвующих в воспалении, клеточной дифференцировке и адаптации к стрессу усиливается по пути дифференцировки от моноцитов к макрофагам IGFBP5+ [50]. Интересно, что предыдущие исследования показали, что NUPR1, индуцируемый стресс-фактором транскрипции, активируется воспалением и окислительным стрессом, вызывая устойчивость к ферроптозу. На основании сказанного можно предположить, что макрофаги IGFBP5+ играют важную роль в регуляции воспаления и могут рассматриваться в качестве перспективного диагностического маркера при эндометриоме яичников.

Иммунные маркеры. NK-клетки

NK-клетки (естественные киллеры) – еще один важный компонент воспалительного микроокружения эндометриоидных кист. Они могут уничтожать ряд клеток-мишеней посредством цитотоксичности и секреции цитокинов, участвующих в адаптивных иммунных реакциях и восстановлении тканей. Исследования показывают, что при эндометриозе количество периферических и внутрибрюшинных NK-клеток значительно уменьшается, а их цитотоксические функции заметно нарушаются, что способствует адгезии и пролиферации эктопических клеток эндометрия и влияет на выведение NK-клеток из очагов эндометриоза [42].

Исследователи разделили NK-клетки на два подтипа: подтип NK_C1 (FGCR3A+ NK-клетки) и подтип

NK_C2 (FCGR3A- NK-клетки) и обнаружили, что количество подтипов NK-клеток значительно снижено при наличии эндометриом, особенно у FCGR3A- NK-клеток с множественными регулируемыми интерлейкиновыми и хемокиновыми рецепторами, такими как ИЛ-7R, CXCR4 и CXCR6 [38]. Интересно, что в предыдущих исследованиях повышенная секреция ИЛ-8 и ИЛ-23а влияла на дифференцировку NK-клеток, что в конечном итоге приводило к значительному снижению количества FCGR3- NK-клеток и уменьшению цитотоксичности NK-клеток [42]. Обнаружено также, что TGFB1, активированный в FCGR3- NK-клетках, может быть вовлечен в регуляцию функции NK-клеток, поскольку TGFB1 значительно снижает цитотоксичность NK-клеток путем ингибирования экспрессии рецептора NKG2D в NK-клетках.

Таким образом, уменьшение количества NK-клеток с нарушенной функцией при эндометриоидных кистах может занимать важное место в патогенезе заболевания. Помимо этого значение имеют пролиферация, миграция и инвазивные свойства субпопуляций эпителиальных клеток.

Иммунные маркеры

Путь cGAS/STING

Сигнальный путь cGAS/STING является важнейшим компонентом врожденной иммунной системы [51]. cGAS обнаруживает неправильно локализованную свободную ДНК в цитоплазме, что приводит к образованию циклического гуанозин-аденозина монофосфата (сGAMP). Затем сGAMP активирует STING, иницируя врожденный иммунитет [51]. Нарушение регуляции пути cGAS/STING макрофагами приводит к развитию воспалительных заболеваний и рака [52]. Результаты недавнего исследования показали, что активация сигнального пути cGAS/STING способствует развитию эндометриоза [19]. Однако роль сигнального пути cGAS/STING в макрофагах при эндометриозе остается неясной. Авторы исследования сделали важное открытие, касающееся выделения жидкости из кисты [20]. Они обнаружили, что кистозная жидкость – ключевой триггер активации макрофагов. Эта активация в свою очередь запускает каскад реакций посредством модуляции сигнального пути cGAS/STING и включает в себя индукцию воспалительных реакций, апоптоз гранулоцитов и клеточное старение. Результаты исследования позволяют по-новому взглянуть на механизмы, лежащие в основе патогенеза эндометриом, и подтверждают потенциальное участие пути cGAS/STING в передаче сигналов. Результаты окрашивания в эндометриоидных кистах, полученных от пациенток, на STING и маркер макрофагов IBA-1 показали значительное увеличение в этих кистах количества STING вместе с IBA-1. Ученые с помощью люциферазного репортера INF- β -Luc провели анализ гена, который способен проверить активацию пути cGAS/STING. После введения плазмид INF- β -pGL3 макрофаги подвергали воздействию жидкости из кисты, используя стимуляцию сGAMP в качестве контроля. Результаты показали повышенную активность флуоресценции при обработке как сGAMP, так и кистозной

жидкостью по сравнению с клетками, включающими плазмиды INF- β -pGL3 [20]. Результаты позволяют предположить заметное увеличение экспрессии плазмиды INF- β после стимуляции кистозной жидкостью. Это указывает на то, что кистозная жидкость может повышать экспрессию INF- β по пути cGAS/STING. Активация сигнального пути cGAS/STING, играющего ключевую роль в обнаружении ДНК, занимает центральное место в прогрессировании эндометриоза [19, 51–53]. Таким образом, значительное повышение экспрессии STING отмечается у пациенток с эндометриоидной кистой, а также в экспериментах *in vivo* и *in vitro* наряду с воспалительной реакцией, апоптозом и старением. Исходя из этих данных, была выдвинута гипотеза о том, что овариальная жидкость индуцирует активацию макрофагов через сигнальный путь cGAS/STING, что приводит к воспалительной реакции, апоптозу и в конечном счете снижению резервной функции яичников.

CD4

Клеточный спектр факторов воспаления, связанный с эндометриомами, включает CD4+ Т-клетки и CD8+ Т-клетки. CD4+ Т-клетки играют важную роль в организации иммунного ответа посредством стимуляции других иммунных клеток, таких как цитотоксические Т- и В-клетки [54]. CD4 взаимодействует с основным комплексом гистосовместимости класса II антиген-презентирующих клеток, помогая CD4+ клеткам распознавать специфический антиген и реагировать на него [45]. Кроме того, эндометриоз характеризуется аномальным иммунным ответом, связанным с CD8+ цитотоксическими Т-клетками [44].

В литературе описаны различные типы вовлечения CD4+ и CD8+ Т-клеток в патофизиологию эндометриоза [55]. На сегодняшний день активно обсуждаются гипотезы о том, являются изменения этих клеток причиной или следствием эндометриоза. Кроме того, изучена взаимосвязь между гормональным статусом, воспалением и прогрессированием заболевания.

Q. Quan и соавт. идентифицировали гены с различной экспрессией в ткани эктопического эндометрия яичников, эктопической ткани эндометрия у пациенток с эндометриозом и тканях пациенток без эндометриоза путем анализа данных секвенирования мРНК [54]. Результаты показали, что содержание четырех видов иммунных клеток, а именно Т-клеток памяти CD4+, NK-клеток, макрофагов M2 и тучных клеток, выше, чем у других 18 видов иммунных клеток. Повышенная инфильтрация макрофагов M2 и сниженная инфильтрация NK-клеток могут служить ключевыми факторами, влияющими на изменения иммунной микросреды при овариальном эндометриозе. Гены, связанные с оценкой иммунитета, могут участвовать в иммунных реакциях, которые были опосредованы указанными иммунными клетками.

Заключение

Эндометриоз представляет собой сложное и многогранное заболевание, которое затрагивает репродуктивную систему женщины. Существуют различные формы эндометриоза, включая эндометриомы

яичников. Именно такая форма заболевания может негативно отражаться на фертильности женщины, снижая качество и количество фолликулов.

Исследования показывают, что патогенез включает в себя сочетание различных факторов – от эстрогензависимых механизмов до сложных иммунных и генетических взаимодействий. Эндометриозные кисты характеризуются широким спектром клеточных изменений. На клеточном уровне происходят усиленная пролиферация и миграция эндометриозных клеток, их адгезия и инвазия в окружающие ткани, что может моделировать процессы, характерные для злокачественных опухолей. Важную роль при этом играют особые молекулы, такие как MPS-1, участвующие в биогенезе рибосом и регуляции клеточного цикла. Сверхэкспрессия этих молекул способна усиливать пролиферацию и инвазию клеток, приводя к прогрессированию заболевания.

Кроме того, RECK, RBP4, и HOXC8, которые регулируют клеточную пролиферацию, инвазию и метастазирование, а также взаимодействуют с внеклеточным матриксом, способствуют адгезии и прогрессированию эндометриоза.

Особого внимания заслуживает связь эндометриоза с воспалением. Нарушение иммунного ответа играет ключевую роль в развитии заболевания и представляет собой важную составляющую в процессе образования эндометриом. CD4+ и CD8+ Т-клетки участвуют в регуляции иммунного ответа, а их активация способствует длительному воспалению в тканях, окружающих эндометриозные имплантаты. Например, CD4+ Т-клетки стимулируют CD8+ клетки и макрофаги, что приводит к повышенному уровню воспаления и формированию хронической воспалительной среды. В частности, гиперактивация макрофагов типа M2, активированных CD4+ Т-клетками памяти, способствует изменению иммунной среды, что может усугубить прогрессирование заболевания. С точки зрения геномики эндометриоз связан с изменениями в экспрессии множества генов. Гены, регулирующие гормональный метаболизм, воспаление,

ангиогенез и клеточную адгезию, занимают центральное место в патогенезе заболевания. Молекулы MPS-1 и RECK могут влиять на клеточную пролиферацию и миграцию, что способствует образованию и росту эндометриозных кист. Эти молекулы и их сигнальные пути активируют механизмы, приводящие к прогрессированию заболевания, включая изменение структуры внеклеточного матрикса и нарушение нормального клеточного цикла.

Интерес представляет и возрастная вариативность фенотипов эндометриозных поражений. У молодых женщин эндометриоз часто характеризуется менее выраженным фиброзом, активным воспалением и более высокой васкуляризацией. Это может объясняться недостаточным временем для прогрессирования заболевания и более выраженной способностью организма к восстановлению. У зрелых женщин, напротив, наблюдаются более выраженный фиброз, деваскуляризация и снижение репаративных процессов. Этот возрастной эффект имеет большое значение для прогноза и выбора лечебной тактики. Так, у подростков с эндометриозом можно ожидать более значимую реакцию на терапию, направленную на подавление воспаления, чем у зрелых пациенток, у которых проявления заболевания часто сопровождаются выраженным фиброзом и ухудшением функции яичников. Таким образом, эндометриоз не следует рассматривать как однотипное заболевание. Его патогенез требует индивидуального подхода. Необходимы дополнительные исследования для более точного понимания молекулярных и клеточных механизмов. Полученные данные расширят понимание патогенеза эндометриозных кист и откроют новые перспективы для разработки эффективных терапевтических методов.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024.
2. Parazzini F, Cipriani S, Bianchi S, et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 209: 3–7.
3. International Working Group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Vermeulen N., Abrao M.S., Abbot J., et al. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. Hum. Reprod. Open. 2021; 2021 (4): hoab025.
4. Hoyle A.T., Puckett Y. Endometrioma. Published online 2023. Accessed January 5, 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559230>.
5. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г. Междисциплинарный подход и современное состояние вопроса о преждевременном старении яичников (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2023; 1: 94–103.
6. Vercellini P., Merli C.E.M., Viganò P. 'There will be blood'† A proof of concept for the role of haemorrhagic corpora lutea in the pathogenesis of endometriosis. Hum. Reprod. Open. 2024; 2024 (3): hoae035.
7. 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.
8. Maekawa R., Ota Y., Ota I., et al. Combined histological and DNA methylome profiling approaches may provide insights into the pathophysiology of ovarian endometriomas. Reprod. Med. Biol. 2023; 22 (1): e12548.

9. Адамян Л.В., Кузнецова М.В., Пивазян Л.Г. и др. Генетические аспекты эндометриоза и аденомиоза: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции*. 2023; 29 (4–2): 14–22.
10. Brosens I., Gargett C.E., Guo S.W., et al. Origins and progression of adolescent endometriosis. *Reprod. Sci.* 2016; 23 (10): 1282–1288.
11. Cope A.G., VanBuren W.M., Sheedy S.P. Endometriosis in the post-menopausal female: Clinical presentation, imaging features, and management. *Abdom. Radiol.* 2020; 45 (6): 1790–1799.
12. Reese K.A., Reddy S., Rock J.A. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 1996; 9 (3): 125–128.
13. Marla S., Mortlock S., Heinosaalo T., et al. Gene expression profiles separate endometriosis lesion subtypes and indicate a sensitivity of endometrioma to estrogen suppressive treatments through elevated ESR2 expression. *BMC Med.* 2023; 21: 460.
14. Fonseca M.A.S., Haro M., Wright K.N., et al. Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis. *Nat. Genet.* 2023; 55 (2): 255–267.
15. Benagiano G., Guo S. Age-dependent phenotypes of ovarian endometriomas. *Reprod. Med. Biol.* 2022; 21 (1): e12438.
16. Brosens I., Gargett C.E., Guo S.W., et al. Origins and progression of adolescent endometriosis. *Reprod. Sci.* 2016; 23 (10): 1282–1288.
17. Huang Q., Liu X., Guo S.W. Higher fibrotic content of endometriotic lesions is associated with diminished prostaglandin E2 signaling. *Reprod. Med. Biol.* 2022; 21 (1): e12423.
18. Adamyan L., Pivazyan L., Krylova E., et al. Iron metabolism markers in peritoneal fluid of patients with endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders*. 2024; 5: 100061.
19. Zhu S., Chen Q., Sun J., et al. The cGAS-STING pathway promotes endometriosis by up-regulating autophagy. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 117: 109644.
20. Ye W., Sun Y., Cai J., et al. Activation of cGAS/STING drives inflammation and cellular senescence of macrophages in ovarian endometrioma induced by endometriotic cyst fluid. *Adv. Biol. (Weinh.)*. 2024; 8 (9): e2300711.
21. Mama S.T. Advances in the management of endometriosis in the adolescent. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2018; 30 (5): 326–330.
22. Ponandai-Srinivasan S., Andersson K.L., Nister M., et al. Aberrant expression of genes associated with stemness and cancer in endometria and endometrioma in a subset of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2018; 33: 1924–1938.
23. Chaggar P., Tellum T., De Braud L.V., et al. Development of deep pelvic endometriosis following acute haemoperitoneum: a prospective ultrasound study. *Hum. Reprod. Open*. 2024; 2024 (3): hoae036.
24. Uzuner C., Mak J., El-Assaad F., Condous G. The bidirectional relationship between endometriosis and microbiome. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1110824.
25. Zubrzycka A., Zubrzycki M., Perdas E., Zubrzycka M. Genetic, epigenetic, and steroidogenic modulation mechanisms in endometriosis. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (5): 1309.
26. Pais A.S., Almeida-Santos T. Recent insights explaining susceptibility to endometriosis – from genetics to environment. *WIREs Mech. Dis.* 2023; 15 (6): e1624.
27. Kobayashi H., Imanaka S., Yoshimoto C., et al. Rethinking the pathogenesis of endometriosis: Complex interactions of genomic, epigenetic, and environmental factors. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2024; 50 (10): 1771–1784.
28. Liu Y., Ma J., Zhang L., et al. Overexpressed MPS-1 contributes to endometrioma development through the NF- κ B signaling pathway. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021; 19 (1): 111.
29. Cao D., Luo Y., Qin S., et al. Metalloproteinase-1 (MPS-1) mediates the promotion effect of leptin on colorectal cancer through activation of JNK/c-Jun signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2019; 10 (9): 655.
30. Gozdz A., Maksym R.B., Ścieżyńska A., et al. Expression of reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK) gene and its regulation by miR200b in ovarian endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (21): 11594.
31. Zhang J., Li H., Yi D., et al. Knockdown of vascular cell adhesion molecule 1 impedes transforming growth factor beta 1-mediated proliferation, migration, and invasion of endometriotic cyst stromal cells. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17 (1): 69.
32. Wójtowicz M., Zdun D., Owczarek A.J., et al. Evaluation of adipokines concentrations in plasma, peritoneal, and endometrioma fluids in women operated on for ovarian endometriosis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14:1218980.
33. Kilicarslan M., de Weijer B.A., Simonyté Sjödin K., et al. RBP4 increases lipolysis in human adipocytes and is associated with increased lipolysis and hepatic insulin resistance in obese women. *FASEB J.* 2020; 34 (5): 6099–6110.
34. Mihara Y., Maekawa R., Sato S., et al. An integrated genomic approach identifies HOXC8 as an upstream regulator in ovarian endometrioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (12): e4474–e4489.
35. 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.
36. Busuioc C., Birla R.D., Ultimeanu F., et al. Abberant immunohistochemical expression of OCT3/4 and EMT related markers, vimentin and E-cadherin, is correlated with adverse histopathological features in colorectal adenocarcinoma. *Chirurgia (Bucur)*. 2022; 117 (5): 544–555.
37. Gong Y., Liu M., Zhang Q., et al. Lysine acetyltransferase 14 mediates TGF- β -induced fibrosis in ovarian endometrioma via co-operation with serum response factor. *J. Transl. Med.* 2024; 22 (1): 561.
38. Ponandai-Srinivasan S., Saare M., Boggavarapu N.R., et al. Syndecan-1 modulates the invasive potential of endometrioma via TGF- β signalling in a subgroup of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2020; 35 (10): 2280–2293.
39. Guo S.W. Cancer-associated mutations in endometriosis: shedding light on the pathogenesis and pathophysiology. *Hum. Reprod. Update*. 2020; 26(3): 423–449.
40. Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. Гормональная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19 (2): 129–135.

41. Reske J.J., Wilson M.R., Armistead B., et al. ARID1A-dependent maintenance of H3.3 is required for repressive CHD4-ZMYND8 chromatin interactions at super-enhancers. *BMC Biol.* 2022; 20 (1): 209.
42. Ścieżyńska A., Komorowski M., Soszyńska M., Malejczyk J. NK cells as potential targets for immunotherapy in endometriosis. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (9): 1468.
43. Mei J., Zhou W.J., Zhu X.Y., et al. Suppression of autophagy and HCK signaling promotes PTGS2^{high} FCGR3 – NK cell differentiation triggered by ectopic endometrial stromal cells. *Autophagy.* 2018; 14 (8): 1376–1397.
44. Păvăleanu I., Balan R.A., Grigoraș A., et al. The significance of immune microenvironment in patients with endometriosis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2023; 64 (3): 343–354.
45. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (13): 1244–1256.
46. Peng Y., Ma J., Lin J. Activation of the CXCL16/CXCR6 axis by TNF-α contributes to ectopic endometrial stromal cells migration and invasion. *Reprod. Sci.* 2019; 26 (3): 420–427.
47. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М. и др. Особенности эндометриоза у девочек-подростков: трудности диагностики и профилактика осложнений. *Российский педиатрический журнал.* 2024; 27 (3): 198–204.
48. Wu J., Xia S., Ye W., et al. Dissecting the cell microenvironment of ovarian endometrioma through single-cell RNA sequencing. *Sci. China Life Sci.* 2025; 68 (1): 116–129.
49. Gou Y., Li X., Li P., et al. Estrogen receptor β upregulates CCL2 via NF-κB signaling in endometriotic stromal cells and recruits macrophages to promote the pathogenesis of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2019; 34 (4): 646–658.
50. Liu J., Song X., Kuang F., et al. NUPR1 is a critical repressor of ferroptosis. *Nat. Commun.* 2021; 12: 647.
51. Decout A., Katz J.D., Venkatraman S., Ablasser A. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (9): 548–569.
52. Adamyan L., Pivazyan L., Obosyan L., et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in patients of different age: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2024; 67 (4): 356–379.
53. Адамян Л.В., Алясова А.В., Пивазян Л.Г. Степанян А.А. Иммунологические аспекты эндометриоза: патофизиологические механизмы, диагностика, аутоиммунитет, таргетная терапия и модуляция. *Проблемы репродукции.* 2024; 30 (2): 15–31.
54. Quan Q., Gu H., Wang Y., Yu M. Immune micro-environment analysis and drug screening for ovarian endometriosis. *Genes Genomics.* 2024; 46 (7): 803–815.
55. Kisovar A., Becker C.M., Granne I., Southcombe J.H. The role of CD8+ T cells in endometriosis: a systematic review. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1225639.

New in the Pathogenesis of Endometrioid Cysts: Cellular and Immunological Aspects

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3,4}, L.G. Pivazyan², Ye.V. Platonova⁴, V.Yu. Seregina²

¹ Russian University of Medicine

² V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

³ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Laura G. Pivazyan, laurapivazyan98@gmail.com

Endometriosis is a pathological process in which the presence of tissue with morphological and functional properties similar to the endometrium outside the uterine cavity is determined. One of the phenotypic forms of endometriosis is endometrioid cyst, which directly affects the reproductive potential of a woman, reducing the quality and quantity of follicles. Therefore, it is important to prevent the development of this disease at early stages, which is possible due to the study of pathogenetic mechanisms at the molecular level. A combination of various factors, including immunologic and genetic factors, has been found to underlie the formation of endometrioid cysts. From a genomics perspective, endometriosis is associated with alterations in the expression of genes regulating hormone metabolism, inflammation, angiogenesis and cell adhesion, allowing them to play a central role in the development of the disease. Activation of molecules such as HOXC8, RECK, RBP4 ensure cell invasion and proliferation. Disruption of the immune response is associated with CD4+ and CD8+ T cells involved in the long-term maintenance of inflammation in tissues surrounding endometrioid implants. For example, CD4+ T cells stimulate CD8+ cells and macrophages, leading to increased levels of inflammation and the formation of a chronic inflammatory microenvironment. In particular, hyperactivation of M2-type macrophages activated by memory CD4+ T cells contribute to changes in the immune microenvironment, which may exacerbate disease progression. Interestingly, the structure of endometriomas is variable. In young women, endometriomas are often characterized by less fibrosis, active inflammation and higher vascularization. This may be due to insufficient time for disease progression and a more pronounced ability of the body to repair. In contrast, older women have more pronounced fibrosis, devascularization, and reduced reparative processes. These data provide an opportunity to predict and estimate the effectiveness of therapy.

Keywords: endometriosis, ovarian cysts, endometrioid cysts, genomics, immunity



Российское общество
акушеров-гинекологов



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

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ «РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ» 2025



НИЖНИЙ НОВГОРОД
6-7 февраля



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
27-28 февраля



КРАСНОЯРСК И СФО
11 марта



БАРНАУЛ
7 апреля



ОМСК
8-9 апреля



ТЮМЕНЬ
10-11 апреля



НОВОСИБИРСК
26-27 мая



ИРКУТСК
28 мая



ХАБАРОВСК
29-30 мая



ГРОЗНЫЙ И СКФО
9 июня



ЯРОСЛАВЛЬ
19 июня



СУРГУТ И УФО
19 сентября



САРАТОВ
13 октября



ВОЛГОГРАД
14 октября



КРАСНОДАР
15-16 октября



РОСТОВ-НА-ДОНУ
17 октября



КАЗАНЬ
11-12 ноября



УФА
13-14 ноября



ВОРОНЕЖ И ЦФО
27 ноября



МОСКВА И РФ
11-12 декабря

ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ! УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

Организационные вопросы:

СЕРГЕЙ ХИЛОВ

Моб.: +7 (929) 909-01-32

E-mail: school@roag-portal.ru

WWW.ROAG-PORTAL.RU

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



ROAG-PORTAL.RU

¹ Российский университет медицины

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

³ Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Аллотрансплантация и аутоотрансплантация в акушерстве и гинекологии

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,3,4}, Л.Г. Пивазян², Д.С. Аветисян², А.А. Закарян⁵, Е.В. Платонова⁴, З.У. Джаруллаева²

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

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Аллотрансплантация и аутоотрансплантация в акушерстве и гинекологии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 70–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-70-75

В статье проанализированы исследования, посвященные альтернативным методам лечения пациенток с аплазией влагалища, синдромом Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, синдромом Ашермана, бесплодием и онкологическими заболеваниями. В качестве альтернативного лечения рассмотрены варианты аллотрансплантации клеток и тканей, трансплантации матки пациенткам с маточным фактором бесплодия, обусловленного отсутствием матки или наличием нефункциональной матки, и применение стволовых клеток в практике акушера-гинеколога.

Ключевые слова: аутоотрансплантация, синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, стволовые клетки

Введение

Тканевая инженерия считается относительно новой областью, в которой используются живые клетки, биосовместимые материалы и подходящие биохимические (например, факторы роста) и физические (в частности, циклическая механическая нагрузка) факторы, а также их комбинации для создания тканеподобных структур. Как правило, конечной целью является имплантация этих тканевых конструкций в организм для восстановления поврежденного органа или замены функции отказавшего органа [1].

Реконструкция влагалища необходима при аплазии влагалища, синдроме Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, в случае приобретенных заболеваний, таких как рак и травма. Вместе с тем реконструктивные методики, предусматривающие использование невлагищных тканей, могут быть связаны с осложнениями [2].

Трансплантация матки продемонстрировала высокую эффективность в лечении маточного фактора бесплодия, обусловленного отсутствием матки или наличием нефункциональной матки [3].

Материал и методы

Проанализированы исследования, опубликованные до 2022 г. в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane Library, а также списки литературы на предмет наличия научных изысканий и обзоров на ту же тему.

Вагинопластика с использованием аутологичной вагинальной ткани у пациенток с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера

Золотого стандарта лечения синдрома Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера до сих пор не существует.

Хотя имеются сообщения о нехирургических методах создания неовагины. Из-за длительности лечения, которая варьируется от двух месяцев до двух лет, врачи обычно отдают предпочтение хирургическому вмешательству [4–8].

Достойной альтернативой созданию неовагины служит вагинопластика с помощью операции Аббе – Макиндо. Подобная техника предусматривает создание вагинального канала путем рассечения потенциального неовагинального пространства, которое затем закрывается кожным трансплантатом [9]. Основными недостатками, связанными с такой процедурой, являются хирургическая сложность и шрам на донорском участке.

В исследовании А.М. Raya-Rivera и соавт. участвовали четыре пациентки, у которых в течение трех лет была диагностирована врожденная вагинальная аплазия из-за синдрома Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, подтвержденная результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2]. Возраст пациенток составил 13–18 лет. Им была выполнена биопсия вульвы из аутологичной ткани. Далее культивировали, размножали и высеивали эпителиальные и мышечные клетки на био-разлагаемые каркасы. Органы были сконструированы и оставлены для созревания в инкубаторе на объекте, одобренном для производства тканей человека. Для хирургической имплантации этих тканей использовали влагищный доступ. Был собран анамнез, проведены физикальное обследование, вагиноскопия, серийные биопсии тканей, МРТ, проанализированы результаты опросника по индексу женской сексуальной функции для всех пациенток с последующим наблюдением до восьми лет.



Отдаленных послеоперационных хирургических осложнений не отмечалось. Результаты ежегодных серийных биопсий показали трехслойную структуру, состоящую из просвета, выстланного эпителиальными клетками, окруженного матриксом и мышечными клетками, с ожидаемыми компонентами вагинальной ткани. Иммуногистохимический анализ подтвердил наличие фенотипически нормальных гладких мышечных клеток и эпителия. Отсутствие аномалий после операции подтверждено данными МРТ и кольпоскопии.

Утвержденный самостоятельно заполняемый опросник индекса женской сексуальной функции продемонстрировал, что переменные находятся в пределах нормы во всех тестируемых областях, таких как либидо, возбуждение, смазывание, оргазм, удовлетворение и безболезненный половой акт.

Вагинопластика с использованием аутологичной вагинальной ткани показала нормальные структурные и функциональные параметры при последующем наблюдении до восьми лет. Авторы сделали вывод, что подобные технологии могут быть полезны пациенткам, нуждающимся в реконструкции влагалища [2].

В работе P. Panici и соавт. [10] описан клинический случай пациентки 28 лет с жалобами на сексуальную дисфункцию и бесплодие. При сборе гинекологического анамнеза выявлена первичная аменорея, по поводу которой пациентка никогда не обращалась за медицинской помощью. У женщины отмечались нормальные вторичные половые признаки, гормональные анализы в пределах нормы, кариотип 46, XX. При гинекологическом осмотре выявлена агенезия влагалища. В ходе ультразвукового исследования и МРТ выявлена агенезия матки и левого придатка (атипичный синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера). Было принято решение о модифицированной операции Аббе – Макиндо с трансплантацией аутологичной вагинальной ткани.

В операционной выполнили полнослойную биопсию слизистой оболочки преддверия влагалища площадью 1 см². Свежий биоптат немедленно доставили для гистологического анализа и выделения клеток для тканевой культуры.

После ферментативной диссоциации суспензию кератиноцитов инокулировали на четыре чашки для культивирования, покрытые коллагеном IV (10 мкг/мл). Через неделю культивирования клетки достигли 70–80% слияния и были подвергнуты дополнительному культивированию в течение восьми дней для получения полностью дифференцированной ткани слизистой оболочки. Аутологичные реконструированные вагинальные ткани, достигавшие площади 314 см², помещали на марлю с гиалуроновой кислотой 2 мг/10 см² для сохранения ориентации слизистой ткани и транспортировки в операционную. В ходе операции выполнялся срединный разрез у входа во влагалище. Десятисантиметровый канал между мочевым пузырем и прямой кишкой формировался тупым пальцевым и ножничным рассечением, достигавшим дугласова пространства. Туннель застилали марлей таким образом, чтобы слой клеток был обращен к стенкам канала. В неовагину помещали вагинальный слепок диаметром 2 см и длиной 12 см,

покрытый презервативом. Форму фиксировали к промежности швами с двух сторон. Для удержания марли на месте швы не накладывали. Марля, катетер Фолея и форма оставались на месте в течение пяти послеоперационных дней. Пациентке рекомендовали использовать ночью вагинальный слепок в течение последующих шести недель. Результаты кольпоскопии и вагинальной биопсии подтвердили нормальный эпителий. Через четыре месяца наблюдения стриктур, выделений из влагалища, ощущения сухости влагалища не отмечалось. Половой акт был оценен обоими партнерами как удовлетворительный.

Представленный случай демонстрирует, что аутологичная культивация вагинальной ткани *in vitro* и последующая трансплантация осуществимы и безопасны. Отличные результаты, которые отмечали авторы исследования, требуют дальнейшего изучения. Вагинальная ткань, выращенная *in vitro*, может использоваться и при других состояниях, таких как травма влагалища или вагинопластика у пациенток, подвергшихся экзентерации таза [10]. Участницами исследования I. Sabatucci и соавт. [11] стали 39 женщин с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, которые подверглись вагинопластике с использованием модифицированной техники Аббе – Макиндо с культивированной аутологичной тканью *in vitro*. У каждой пациентки ткань влагалища была получена путем полнослойной биопсии преддверия влагалища. После ферментативной диссоциации клетки культивировали в течение двух-трех недель перед трансплантацией. Каждая пациентка заполняла два утвержденных вопросника для количественной оценки сексуальной функции и качества жизни: индекс женской сексуальной функции (FSFI) – через 12, 36 и 60 месяцев и индекс общего психологического благополучия (PGWBI) – сразу после операции и спустя шесть и 36 месяцев. Через 12 месяцев после операции 29 пациенток вели регулярную половую жизнь. Результаты теста показали удовлетворительную сексуальную функцию по сравнению с общей популяцией со средними значениями 25,85 (диапазон – 4,6–30,5) через 12 месяцев, 27,2 (диапазон – 4,4–33,6) через 36 месяцев и 29,6 (диапазон – 23,9–33,6) через 60 месяцев. Опросник PGWBI показал средний балл 420,5 (диапазон – 108–540) до операции и 459 (диапазон – 252–533) через 60 месяцев наблюдения. Авторы пришли к выводу, что вагинопластика, выполненная с использованием аутологичной вагинальной ткани, помимо обеспечения долгосрочной удовлетворительной сексуальной жизни помогает добиться улучшения качества жизни, которое сохраняется долгое время [11].

Тканеинженерное моделирование трехмерной конструкции шейки матки

Акушеры-гинекологи предполагают, что аномалии шейки матки являются причиной значительного числа преждевременных родов [12–14]. Преждевременными считаются роды на сроке от 22 до 36 недель 6 дней (154–259 дней). При этом масса тела плода варьируется от 500 до 2500 г. Частота преждевременных родов составляет 5–18% всех родов и не имеет тенденции к снижению. Шейка матки состоит из волокнистой

соединительной ткани и расположена в анатомической непрерывности с дном матки и верхней частью влагалища [15]. При нормальной беременности шейка матки выполняет важную несущую функцию, поскольку сохраняет анатомическую форму во время роста плода и матки. В случае беременности с риском преждевременных родов шейка матки укорачивается и раскрывается преждевременно [12, 16, 17]. Следовательно, длина шейки матки используется для диагностики женщин с высоким риском преждевременных родов и выявления тех, кому может помочь терапия, направленная на предотвращение преждевременных родов [16, 18].

М. House и соавт. обнаружили, что клетки шейки матки человека разномножаются на трехмерном каркасе и синтезируют внеклеточный матрикс с биохимическими составляющими и морфологией, сходными с нативной тканью [19]. В отличие от статической динамическая культура связана с повышенным синтезом коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов, что приводит к развитию внеклеточного матрикса с измеримой механической реакцией.

Информированное согласие подписали две женщины европеоидной расы, которым назначили выполнение гистерэктомии по поводу доброкачественных гинекологических заболеваний. Сразу после удаления операционного материала была получена клиновидная биопсия цервикальной стромы (средняя область канала) в стерильных условиях. Эпителий шейки матки удаляли из биопсии. Биопсию делили на две части и использовали для выделения клеток шейки матки и оценки морфологии нативной ткани и биохимического состава.

В данном эксперименте синтез ткани заметно зависел от динамической культуры и расположения клеток внутри конструкции. По сравнению со статическими условиями культивирования условия во вращающейся колбе продемонстрировали повышенный синтез матрикса, который коррелировал с повышенной экспрессией генов, связанных с матриксом.

Следует отметить, что морфология ткани в условиях вращающейся колбы была наиболее сходна с нативной тканью на первых 100 мм поверхности каркаса. Этот вывод согласуется с хорошо известными ограничениями диффузионного массопереноса в трехмерной культуре тканей.

Содержание сыворотки в этом эксперименте варьировалось, поскольку предварительные исследования показали, что высокая концентрация сыворотки положительно влияет на пролиферацию цервикальных клеток. Однако высокая концентрация в сыворотке не была важной переменной в данной модельной системе.

Авторы исследования признали его недостатки. Во-первых, количество коллагена, измеренное в конструкции, составило примерно 10% значения нативной ткани, вероятно, из-за плохой питательной среды внутри каркаса. Эту проблему можно решить, используя, в частности, более крупные поры в матрице, более надежную перфузию среды или совместное культивирование с сосудистыми каналами.

Во-вторых, цервикальные клетки, культивируемые на конструкциях, по-видимому, имели смешанный

фенотип фибробласт/миофибробласт, эпителиальные клетки не обнаружены. Совместное культивирование представляется логичным шагом в решении данной проблемы.

В-третьих, эксперимент проводили с клетками небеременных, у которых в анамнезе не было преждевременных родов. Проблему можно решить путем культивирования клеток разных линий и/или доноров с различным акушерским анамнезом [19].

Долгосрочная цель этого исследования состоит в том, чтобы использовать конструкции, подобные шейке матки, в качестве новой модельной системы для исследования взаимодействия клеток и матрикса в условиях, имитирующих беременность. В большинстве предыдущих исследований ремоделирования шейки матки во время беременности использовались три модельные системы: биопсии шейки матки человека, модели на животных и двухмерная культура изолированных клеток [20]. Как известно, экспрессия генов, связанных с внеклеточным матриксом, и матричные адгезии изменяются в трехмерной культуре фибробластов по сравнению с двухмерной. Кроме того, трехмерные модели можно использовать для исследования влияния биологически значимых стрессовых состояний на клеточную активность. Трехмерные конструкции могут деформироваться при растяжении, сжатии и сдвиге, чтобы воссоздать механическую микросреду для клеток, которая точно имитирует условия *in vivo*.

Аллогенная трансплантация матки в условиях иммуносупрессии

В 2013 г. было проведено девять операций по трансплантации матки с использованием матки от живых доноров. У восьми реципиентов имел место синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера с врожденным отсутствием матки, у одного – в анамнезе рак шейки матки семь лет назад. Донорами были близкие родственники (мать, сестра, тетя). Пять доноров находились в постменопаузе, у всех было более одной нормальной беременности и родов в репродуктивном периоде.

Восстановительная операция включала изоляцию матки с помощью билатеральных сосудистых ножек, включая внутренние подвздошные артерии дистальнее ответвления ягодичной артерии и основные маточные вены до внутренней подвздошной вены. Операция доноров длилась намного дольше, чем ожидалось, – свыше десяти часов в каждом случае.

Операции у реципиентов включали двусторонние анастомозы конец в бок с наружными подвздошными мышцами, вагинальные анастомозы и фиксацию матки к связкам таза. Операции продолжались 4–6 часов. Послеоперационная госпитализация составила от трех до девяти дней. Режим иммуносупрессии предусматривал периоперационное введение тимоглобулина плюс метилпреднизолон, а затем пероральное применение глюкокортикостероидов (ГКС) в течение четырех дней. Двойная поддерживающая иммуносупрессия с такролимусом и микофенолата мофетилем проводилась в течение первых шести месяцев. Цель состояла в том, чтобы назначать такролимус только через шесть месяцев,



но, если в течение этого периода возникало более одного эпизода острого отторжения, микофенолата мофетил заменяли азатиоприном с пероральными ГКС или без них. Через шесть месяцев семь маток оставались в хорошем состоянии, с регулярными менструациями от одного до двух месяцев после пересадки. Два маточных трансплантата были удалены в течение первых месяцев. Эпизоды легкого отторжения, хотя и субклинические, были диагностированы при протокольной биопсии шейки матки у пяти из семи пациенток с жизнеспособными трансплантатами за последние шесть месяцев. Эпизоды отторжения были эффективно купированы на фоне двухнедельного лечения ГКС или повышения дозы такролимуса. Кровоток маточных артерий оставался в пределах нормы в течение первого года после трансплантации [20]. Психологический результат реципиентов и партнеров в течение первого года после трансплантации показал общий оптимистичный взгляд с небольшой тревогой и стрессом [21, 22].

Попытки забеременеть были начаты через год путем переноса эмбрионов. Первое живорождение в этой когорте случилось 4 сентября 2014 г. [23] Данное событие также является первым человеческим рождением после пересадки матки. Это первая процедура пересадки матки, которая по определению стала успешной, поскольку цель трансплантации была достигнута. Беременность у реципиента протекала без осложнений до момента госпитализации на сроке 31 полная неделя и 5 дней из-за головной боли и высокого кровяного давления. Диагностирована преэклампсия, и в связи с признаками аномальной кардиотокографии плода выполнена операция кесарева сечения. Родился здоровый мальчик. Вес при рождении около 1,8 кг. Причина преэклампсии может быть связана с односторонней агенезией почек. Впоследствии родили еще трое реципиентов, но данные об их беременности не опубликованы. Три новорожденных мальчика имели нормальный вес для гестационного возраста и нормально развивались [3].

Аутотрансплантация культивированных стволовых клеток

Стволовые клетки определяются способностью к регенерации и дифференцировке в один или несколько типов клеток [24]. Следовательно, способности стволовых клеток разных типов неодинаковы. Тотипотентные или плюрипотентные стволовые клетки, как правило, эмбриональные или фетальные по происхождению и могут дифференцироваться в любой тип клеток или слой зародышевых клеток. Мультипотентные, включая мезенхимальные стволовые клетки (из крови, костного мозга, плаценты или жировой ткани), способны дифференцироваться во многие, но не во все типы клеток. Унипотентные стволовые клетки кожного и мышечного происхождения регенерируют только в пределах одного типа клеток.

Следует отметить, что результаты исследований стволовых клеток можно использовать в различных областях, в частности гинекологии и акушерстве [25–27].

Гемопоэтические стволовые клетки использовались для разработки стратегий лечения гинекологических

солидных опухолей, например рака яичников [28–30]. В этом контексте были предложены и клинически исследованы различные подходы к аутологичной или аллогенной трансплантации.

Пуповинная кровь представляет источник стволовых клеток, которые можно использовать для лечения злокачественных новообразований и наследственных заболеваний [31]. Недавно был продемонстрирован обмен фето-материнскими клетками через плацентарный барьер во время беременности. Клеточный обмен включает также стволовые клетки плода, которые могут генерировать микрохимеризмы у матери и способствовать восстановлению тканей в различных материнских органах [32].

Стволовые клетки могут использоваться для пренатальной трансплантации при различных тяжелых врожденных заболеваниях плода [33]. Тем не менее необходимо решить несколько проблем, чтобы добиться эффективной внутриутробной трансплантации стволовых клеток [34].

Аутотрансплантация культивированных мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из эндометрия и менструальной крови

Стволовые клетки эндометрия и миометрия обладают огромным регенеративным потенциалом для поддержания менструального цикла и беременности.

В настоящее время особое внимание уделяется использованию стволовых клеток в качестве терапевтических возможностей для регенеративной медицины, в частности при синдроме Ашермана [35–37]. Показано, что трансплантация стволовых клеток оказывает пролиферативное воздействие на эндометрий, что приводит к увеличению толщины эндометрия, улучшению строения ткани, усилению ангиогенеза, предотвращению прерывания беременности [38–40].

Опубликован отчет о пациентке с тяжелым синдромом Ашермана, которая не ответила на введение внутриматочной контрацепции. Взрослые аутологичные стволовые клетки были выделены из собственного костного мозга пациентки, а ангиогенные стволовые клетки эндометрия – из взрослых аутологичных стволовых клеток. После помещения эндометриальных ангиогенных стволовых клеток в полость эндометрия у пациентки увеличилась толщина эндометрия, улучшилась васкуляризация. В конечном итоге удалось сохранить беременность [35].

В пилотном когортном исследовании использовали аутологичные CD133+ BMDSC для лечения атрофии эндометрия и рефрактерного синдрома Ашермана. Стволовые клетки вводили в нишу стволовых клеток эндометрия посредством внутриартериальной катетеризации. После имплантации стволовых клеток у всех пациенток отмечалось увеличение толщины эндометрия и плотности сосудов, улучшение состояния эндометрия и полости матки, что было подтверждено при выполнении гистероскопии [41]. Кроме того, установлено, что стромальные клетки, полученные из менструальной крови, эффективны в лечении тяжелого синдрома Ашермана [29, 42–45]. После трансвагинальной трансплантации этих стволовых клеток с последующей гормональной стимуляцией у всех пациенток наблюдалась выраженная пролиферация

эндометрия, а у пяти из семи пациенток толщина эндометрия превысила 7 мм, что указывало на приемлемость имплантации эмбриона [46]. Четверем пациенткам перенесли замороженные эмбрионы, после чего две забеременели, а у одной после второй трансплантации наступила спонтанная беременность [35].

Заключение

Технологии вагинопластики с использованием аутологичной вагинальной ткани считаются перспективными у тех, кто нуждается в реконструкции влагалища. Применение подобных методик ассоциируется с обеспечением долгосрочной удовлетворительной сексуальной жизни, улучшением качества жизни.

В настоящее время трансплантация матки высокоэффективна в лечении маточного фактора бесплодия,

обусловленного отсутствием матки или наличием нефункциональной матки. Необходимы дальнейшие проспективные наблюдательные исследования. Коллективные результаты исследований крайне важны для установления надежных критериев включения и исключения. Кроме того, хирургическое и медикаментозное лечение станет более эффективным и безопасным, если в основу процедуры пересадки матки будут положены надлежащие научные результаты.

Применение стволовых клеток, полученных из менструальной крови, может быть эффективно при тяжелом синдроме Ашермана. В исследованиях после трансплантации таких стволовых клеток с последующей гормональной стимуляцией у всех пациенток наблюдалась выраженная пролиферация эндометрия. ❧

Литература

- Berthiaume F., Maguire T., Yarmush M. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Ann. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 2011; 2 (1): 403–430.
- Raya-Rivera A., Esquiliano D., Fierro-Pastrana R., et al. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study. *Lancet.* 2014; 384 (9940): 329–336.
- Brännström M. Uterus transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2015; 20 (6): 621–628.
- D'Alberty A., Santi F. Formation of a neovagina by coitus. *Obstet. Gynecol.* 1972; 40 (5): 763–764.
- Frank R. The formation of an artificial vagina without operation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1938; 35 (6): 1053–1055.
- Edmonds D. Vaginal and uterine anomalies in the paediatric and adolescent patient. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2001; 13 (5): 463–467.
- Roberts C., Haber M., Rock J. Vaginal creation for müllerian agenesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185 (6): 1349–1353.
- Chen N., Song S., Bao X., Zhu L. Update on Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Front. Med.* 2022; 16 (6): 859–872.
- McIndoe A., Banister J. An operation for the cure of congenital absence of the vagina. *BJOG.* 1938; 45 (3): 490–494.
- Panici P., Bellati F., Boni T., et al. Vaginoplasty using autologous in vitro cultured vaginal tissue in a patient with Mayer – von – Rokitansky – Kuster – Hauser syndrome. *Hum. Reprod.* 2007; 22 (7): 2025–2028.
- Sabatucci I., Palaia I., Marchese C., et al. Treatment of the Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome with autologous in vitro cultured vaginal tissue: descriptive study of long-term results and patient outcomes. *BJOG.* 2018; 126 (1): 123–127.
- Iams J., Goldenberg R., Meis P., et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (9): 567–573.
- Thakur M., Jenkins S.M., Mahajan K. Cervical Insufficiency. 2024, Oct 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
- Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. Гормональная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин позднего репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020; 19 (2): 129–135.
- Leppert P. Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1995; 38 (2): 267–279.
- Owen J., Yost N., Berghella V., et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* 2001; 286 (11): 1340–1348.
- Hessami K., D'Alberty E., Mascio D.D., Berghella V. Universal cervical length screening and risk of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2024; 6 (5S): 101343.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113 (2 Pt 1): 451–461.
- House M., Sanchez C., Rice W., et al. Cervical tissue engineering using silk scaffolds and human cervical cells. *Tissue Eng. Part A.* 2010; 16 (6): 2101–2112.
- Zhang Y., Kaplan D., House M.D. Tissue engineering for cervical function in pregnancy. *Curr. Opin. Biomed. Eng.* 2022; 22: 100385.
- Järholm S., Johannesson L., Brännström M. Psychological aspects in pre-transplantation assessments of patients prior to entering the first uterus transplantation trial. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015; 94 (10): 1035–1038.
- Karpel L., Nicaise M., Carbonnel M., et al. Psychological evaluation of candidates for the uterus transplantation French trial. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2025; 104 (3): 522–527.
- Brännström M., Johannesson L., Bokström H., et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet.* 2015; 385 (9968): 607–616.
- Kurniadi A., Zucha M.A., Kusumanto A., et al. Application of adult stem cells in obstetrics and gynecology: a scoping review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X.* 2025; 25: 100367.
- Zhou Y., Huang J., Zeng L., et al. Human mesenchymal stem cells derived exosomes improve ovarian function in chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency mice by inhibiting ferroptosis through Nrf2/GPX4 pathway. *J. Ovarian Res.* 2024; 17 (1): 80.

26. Canosa S., Silvestris E., Carosso A.R., et al. Ovarian stem cells: will the dream of neo-folliculogenesis after birth become real? *Obstet. Gynecol. Surv.* 2025; 80 (2): 112–120.
27. Gao G., Li L., Li C., et al. Mesenchymal stem cells: guardians of women's health. *Regen. Ther.* 2024; 26: 1087–1098.
28. Varier L., Sundaram S.M., Gamit N., Warrior S. An overview of ovarian cancer: the role of cancer stem cells in chemoresistance and a precision medicine approach targeting the Wnt pathway with the antagonist sFRP4. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (4): 1275.
29. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г., Антонова А.А. Преждевременная недостаточность яичников и аутоиммунитет: есть ли взаимосвязь? *Проблемы репродукции*. 2022; 28 (6): 116–124.
30. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г. Междисциплинарный подход и современное состояние вопроса о преждевременном старении яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2023; 29 (1): 94–103.
31. Fan J., Xie J., Liao Y., et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and auto-crosslinked hyaluronic acid gel complex for treatment of intrauterine adhesion. *Aging (Albany NY)*. 2024; 16 (7): 6273–6289.
32. Lane F., Jacobs S. Stem cells in gynecology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207 (3): 149–156.
33. Sagar R.L., Åström E., Chitty L.S., et al. An exploratory open-label multicentre phase I/II trial evaluating the safety and efficacy of postnatal or prenatal administration of allogeneic expanded fetal mesenchymal stem cells for the treatment of severe osteogenesis imperfecta in infants and fetuses: the BOOSTB4 trial protocol. *BMJ Open*. 2024; 14 (6): e079767.
34. Perillo A., Bonanno G., Pierelli L., et al. Stem cells in gynecology and obstetrics. *Panminerva Med.* 2004; 46 (1): 49–59.
35. El Sabeh M., Afrin S., Singh B., et al. Uterine stem cells and benign gynecological disorders: role in pathobiology and therapeutic implications. *Stem Cell Rev. Rep.* 2021; 17 (3): 803–820.
36. Zhang Y., Shi L., Lin X., et al. Unresponsive thin endometrium caused by Asherman syndrome treated with umbilical cord mesenchymal stem cells on collagen scaffolds: a pilot study. *Stem Cell Res. Ther.* 2021; 12 (1): 420.
37. Unanyan A., Pivazyan L., Krylova E., et al. Comparison of effectiveness of hyaluronan gel, intrauterine device and their combination for prevention adhesions in patients after intrauterine surgery: systematic review and meta-analysis. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2022; 51 (4): 102334.
38. Azizi R., Aghebati-Maleki L., Nouri M., et al. Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium: stem cell-based therapy. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 102: 333–343.
39. Singh N., Mohanty S., Seth T., et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: a novel cell based therapy. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2014; 7 (2): 93–98.
40. Lee S.Y., Shin J.E., Kwon H., et al. Effect of autologous adipose-derived stromal vascular fraction transplantation on endometrial regeneration in patients of Asherman's syndrome: a pilot study. *Reprod. Sci.* 2020; 27 (2): 561–568.
41. Santamaria X., Cabanillas S., Cervelló I., et al. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Hum. Reprod.* 2016; 31 (5): 1087–1096.
42. Arikan G., Turan V., Kurekeken M., et al. Autologous bone marrow-derived nucleated cell (aBMNC) transplantation improves endometrial function in patients with refractory Asherman's syndrome or with thin and dysfunctional endometrium. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2023; 40 (5): 1163–1171.
43. Santamaria X., Roson B., Perez-Moraga R., et al. Decoding the endometrial niche of Asherman's Syndrome at single-cell resolution. *Nat. Commun.* 2023; 14 (1): 5890.
44. Wu F., Lei N., Yang S., et al. Treatment strategies for intrauterine adhesion: focus on the exosomes and hydrogels. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023; 11: 1264006.
45. Chen K., Zheng S., Fang F. Endometrial stem cells and their applications in intrauterine adhesion. *Cell Transplant.* 2023; 32: 9636897231159561.
46. Tan J., Li P., Wang Q., et al. Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome. *Hum. Reprod.* 2016; 31 (12): 2723–2729.

Allotransplantation and Autotransplantation in Obstetrics and Gynecology

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,3,4}, L.G. Pivazyan², D.S. Avetisyan², A.A. Zakaryan⁵, Ye.V. Platonova⁴, Z.U. Dzharullaeva²

¹ Russian University of Medicine

² V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

³ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Our review analyzed studies using alternative treatments for patients with vaginal aplasia, Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome, Asherman's syndrome, infertility and cancer. As an alternative treatment, we consider cell and tissue allotransplantation, transplantation of the uterus in patients with uterine factor infertility due to the absence of the uterus or the presence of a non-functional uterus and the use of stem cells in the practice of obstetrician-gynecologists.

Keywords: autotransplantation, Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome, stem cells

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

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

³ Клиника «Чайка», Москва

⁴ Долгопрудненская центральная городская больница

⁵ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

Вирильный синдром у подростков: этиопатогенез и клинико-диагностические особенности

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2}, П.О. Никифорова^{1, 2}, Т.С. Панасенко¹, М.А. Филатова³, Е.Д. Бурханская^{1, 4}, Е.А. Волкова⁴, В.В. Бдоян¹, А.Ю. Курмангалеева^{1, 5}

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

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Панасенко Т.С. и др. Вирильный синдром у подростков: этиопатогенез и клинико-диагностические особенности. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 76–82.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-76-82

Цель – систематизировать актуальные данные о вирильном синдроме, его этиологии, клинической картине и методах диагностики.

Материал и методы. Проведен поиск литературы в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Google Scholar. В обзор включены систематические обзоры, когортные и рандомизированные контролируемые исследования, серии случаев, опубликованные с 2014 до 2024 г.

Результаты. Анализ литературы показал, что вирильный синдром является полиэтиологическим состоянием, обусловленным как врожденными, так и приобретенными факторами, включая нарушение функции надпочечников, яичников, а также генетические и гормональные дисфункции. Клиническая картина синдрома характеризуется широким спектром проявлений: гирсутизмом, алопецией, изменением тембра голоса, гипертрофией клитора и нарушением менструального цикла. Современные методы диагностики, в том числе гормональные исследования, визуализационные методы (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) и молекулярно-генетические тесты, позволяют точно установить причину вирилизации и разработать персонализированный подход к лечению.

Ключевые слова: вирильный синдром, гиперандрогения, врожденная дисфункция коры надпочечников, аденогенитальный синдром

Введение

Вирильный синдром представляет собой сложное эндокринное расстройство, характеризующееся появлением мужских вторичных половых признаков у женщин, что обусловлено избыточным воздействием андрогенов на органы-мишени. Такое состояние рассматривается как результат дисбаланса в синтезе, метаболизме или рецепции андрогенов, что приводит к маскулинизации организма. Вирильный синдром может возникать под воздействием различных этиологических факторов, включая поликистоз яичников, аденомы надпочечников, врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН), а также ятрогенные причины.

Этиопатогенез вирильного синдрома тесно связан с нарушением работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой систем. В случае ВДКН дефицит ферментов, таких как 21-гидроксилаза, способствует избыточному синтезу андрогенов в коре надпочечников.

Клинические проявления вирильного синдрома зависят от степени гиперандрогении и возраста пациентки. У женщин наиболее характерными симптомами являются гирсутизм (избыточный рост волос по мужскому типу), алопеция (облысение по мужскому типу), акне, себорея, изменение тембра голоса (барифония), увеличение мышечной массы и клиторомегалия. У подростков вирильный синдром может

сопровождаться нарушением менструального цикла, задержкой полового развития или, наоборот, преждевременным половым созреванием.

Диагностика вирильного синдрома требует комплексного подхода, включающего сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы. Лабораторная диагностика направлена на определение уровня андрогенов (тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, андростендиона) и других гормонов (фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), пролактина, кортизола). Инструментальные методы, в частности ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, компьютерная или магнитно-резонансная томография (МРТ) надпочечников, позволяют выявить структурные изменения, такие как кисты яичников или опухоли надпочечников.

Цель – систематизировать актуальные данные о вирильном синдроме, его этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и методах диагностики.

Этиология

Вирильный синдром характеризуется появлением мужских вторичных половых признаков у женщин и вызывается избыточным воздействием мужских половых гормонов на органы-мишени. Источниками мужских половых гормонов в организме женщины служат надпочечники и яичники. Кроме того, андрогены образуются в результате периферического метаболизма в печени, мышцах, коже и жировой ткани. Основными андрогенами, синтезируемыми надпочечниками, являются дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭАС). В яичниках вырабатываются тестостерон, андростендион, андростендиол и дигидротестостерон.

В нормальных физиологических условиях андрогены в женском организме выполняют функцию анаболических факторов и служат прекурсорами для синтеза женских половых гормонов. Под влиянием фермента ароматазы андрогены преобразуются в эстрогены. Они способствуют овуляции, участвуют в поддержании либидо, влияют на поведение, формируют когнитивные функции, способствуют росту костей и закрытию зон роста, а также выполняют множество других важных функций. Действие андрогенов осуществляется через внутриклеточные ядерные рецепторы.

Синдром гиперандрогении представляет собой обширную группу эндокринных заболеваний, обусловленных различными патогенетическими механизмами, но объединенных сходной клинической картиной.

Абсолютная гиперандрогения, возникающая на фоне избытка андрогенов, может быть следствием клинических состояний, например синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), андрогенпродуцирующих опухолей яичников, адреногенитального синдрома, болезни или синдрома Кушинга, нарушений жирового обмена, сахарного диабета, гиперпролактинемии, гипер- или гипотиреоза, а также ятрогенной

гиперандрогении, связанной с приемом ряда лекарственных препаратов [1].

Относительная гиперандрогения, развивающаяся при повышенной чувствительности органов-мишеней на фоне нормального уровня гормонов, может быть вызвана усиленной активностью фермента 5-альфа-редуктазы 1-го типа, повышенной плотностью ядерных дигидротестостерон-рецепторов, а также увеличением свободной фракции тестостерона в крови из-за снижения синтеза транспортных пептидов в печени [1].

Выделяют несколько типов гиперандрогении:

- ✓ яичниковый;
- ✓ надпочечниковый;
- ✓ центральный;
- ✓ смешанный;
- ✓ периферический.

В частности, яичниковая гиперандрогения обусловлена нарушением гормональной регуляции менструального цикла и углеводного обмена.

Надпочечниковая гиперандрогения возникает вследствие генетического дефицита активности ферментных систем, участвующих в синтезе стероидных гормонов.

Опухоли гипофиза и андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников также способны провоцировать центральную форму гиперандрогении. Транспортная гиперандрогения связана с изменением уровня белков-транспортёров половых гормонов. Связывание тестостерона происходит с альбумином и сексостероидсвязывающим глобулином (СССГ). На уровень СССРГ влияют различные факторы, например эстрогены, гормоны щитовидной железы, состояние печени, гиперинсулинемия и прием некоторых прогестинов. Рецепторная гиперандрогения обусловлена повышенной активностью внутриклеточных ферментов.

К наиболее частым заболеваниям, связанным с гиперандрогенией, относят:

- СПКЯ. Это основная причина гиперандрогении – до 70% случаев, по данным различных авторов. СПКЯ сопровождается увеличением частоты пульсовых выбросов гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к повышенной секреции ЛГ и относительной недостаточности ФСГ. В результате увеличивается синтез андрогенов в яичниках, что в свою очередь усугубляется генетическими факторами и инсулинорезистентностью [2, 3];
- идиопатический гиперандрогенизм. Данный синдром встречается в 5–17% случаев гирсутизма и характеризуется регулярным менструальным циклом и неизменными яичниками по данным ультрасонографии, но с повышенным уровнем андрогенов [3]. Выраженность гирсутизма зависит от этнической принадлежности и географической области, о чем свидетельствует оценка по шкале Ферримана – Галлвея [3]. Исследования показывают, что уровень оволосения среди различных этнических групп частично объясняется чувствительностью волосных фолликулов к ферменту

5-альфа-редуктазе и полиморфизмом андрогеновых рецепторов [4];

- идиопатический гирсутизм. Определяется как диагноз исключения и встречается у женщин с нормальным менструальным циклом и морфологией яичников, а также с уровнем андрогенов в крови, не выходящим за пределы нормы [5]. Согласно данным литературы, около 50% женщин имеют идиопатический характер гирсутизма;
- ВДКН. На ее долю приходится около 8% всех случаев гиперандрогенных состояний. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и связано с дефицитом ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов надпочечников, что приводит к преобразованию предшественников гормонов в андрогены. Гиперплазия надпочечников часто встречается среди таких этнических групп, как евреи-ашкеназы, латиноамериканцы и славяне;
- стромальный текоматоз яичников. Характеризуется наличием очагов лютеинизированных тека-клеток в гиперплазированной строме яичников, обусловленных дифференцировкой интерстициальных клеток яичников в активные стероидсинтезирующие лютеинизированные стромальные клетки. Заболевание редко встречается у подростков, но может сочетаться с СПКЯ [1];
- вирилизующие опухоли. В частности, андрогенсекретирующие опухоли яичников или надпочечников редко становятся причиной гирсутизма. Более чем в 50% случаев они оказываются злокачественными [1]. В случае надпочечникового генеза опухоли обычно имеют место гиперкортизолизм и повышение уровней ДГЭА и ДГЭАС, что может привести к синдрому Кушинга.

Более редкие эндокринные нарушения, например гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы, акромегалия и синдром Кушинга, также способны приводить к гиперандрогении. Симптомы гиперандрогении могут наблюдаться при заболеваниях печени, желчевыводящих путей, дефиците витаминов и микроэлементов, порфирии, дерматомиозите, хронических заболеваниях почек и легких. Повышение уровня андрогенов может быть связано с нарушением в развитии центральных и периферических звеньев репродуктивной системы.

Ятрогенная гиперандрогения нередко возникает на фоне применения лекарственных средств с андрогенными свойствами. Речь идет об анаболических стероидах, андрогенах, гестагенах, антигонадотропных препаратах, противотуберкулезных средствах, глюкокортикостероидах, транквилизаторах и седативных веществах, противоэпилептических препаратах, циклоспоринах и интерферонах.

Клиническая картина

Клиническая картина вирильного синдрома включает разнообразные проявления. Наиболее распространенные из них – гирсутизм, акне, ожирение, клиторомегалия, ранний апокринный запах, повышенная

жирность волос, нарушения менструального цикла и психоэмоциональные расстройства [1]. Гирсутизм, или чрезмерный рост волос в андрогензависимых зонах, таких как лицо, грудь и спина, наблюдается у 5–10% подростков с гиперандрогенными состояниями, включая СПКЯ и ВДКН [5, 6]. Избыток андрогенов стимулирует рост терминальных волос в областях, которые в норме у женщин содержат лишь мягкие пушковые волосы. Как следствие – выраженные косметические дефекты и значительный психологический дискомфорт, в том числе тревожные и депрессивные состояния. Страх стигматизации (от греч. *στίγμα* – ярлык, клеймо) и непринятие подростком окружением также усугубляют психоэмоциональные нарушения. Психические расстройства при гиперандрогении связаны не только с внешними проявлениями, но и с биохимическими изменениями в организме, влияющими на работу нейротрансмиссивных систем мозга. Эти аспекты необходимо учитывать при назначении комплексной терапии вирильного синдрома и предусматривать обязательное психосоциальное сопровождение. Оценка степени гирсутизма обычно проводится по модифицированной шкале Ферримана – Галлвея, учитывающей количество и распределение терминальных волос в девяти андрогензависимых зонах. Следует отметить, что, согласно клиническим рекомендациям «Синдром поликистозных яичников» 2024 г., важно оценивать стадию полового развития по шкале Таннера у подростков с СПКЯ, включая оценку молочных желез (В1–5), лобкового оволосения (Р1–5) и менструального цикла (Ме0–3). Между тем балльная система Ферримана – Галлвея не адаптирована для детей, ее нецелесообразно применять для оценки гирсутизма у подростков на основании рекомендаций обществ по гиперандрогении и СПКЯ [6, 7].

В исследовании S. West и соавт. изучали взаимосвязь между нарушением менструального цикла и/или повышением уровней андрогенов в подростковом возрасте и риском развития СПКЯ и бесплодия в зрелом возрасте у 2448 пациенток [8]. Результаты показали, что нарушения менструального цикла и/или гиперандрогения, выявленные в 16 лет, связаны с повышенным риском развития СПКЯ и проблем с фертильностью к 26 годам, но не влияли на показатели зачатия и успешных родов. Среди девушек с нерегулярными менструациями в подростковом возрасте только 10,5% имели СПКЯ к 26 годам. Эти данные подчеркивают значимость раннего выявления нарушений менструального цикла и гормонального дисбаланса для предупреждения долгосрочных репродуктивных осложнений.

Сегодня ожирение признано одной из самых распространенных неинфекционных пандемий, охвативших подростков всего мира. Этот феномен становится все более обсуждаемым как в научных кругах, так и в обществе в целом. Ожирение существенно влияет на развитие и прогрессирование гиперандрогении, а также ухудшает состояние пациенток с вирильным синдромом. Избыточная масса



тела, особенно в форме абдоминального ожирения, усиливает инсулинорезистентность, что приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия стимулирует повышенную продукцию андрогенов яичниками и надпочечниками. В результате возрастает уровень свободного тестостерона в плазме крови за счет снижения уровня глобулина, связывающего половые гормоны. Этот процесс усиливает гиперандрогенные проявления, такие как гирсутизм и акне, и усугубляет течение менструальных нарушений, характерных для СПКЯ.

В исследовании А.Т. Taşkömür и Ö. Erten анализировали воспалительные и метаболические параметры у подростков с СПКЯ с учетом различий между группами с нормальной и избыточной массой тела [9]. Исследователи установили, что уровни цистатина С, С-реактивного белка (СРБ) и триглицеридов значительно повышены у подростков с СПКЯ по сравнению с пациентками контрольной группы, что свидетельствует о наличии системного воспалительного процесса и метаболических нарушений, характерных для данного синдрома. Показано, что воспалительные маркеры остаются высокими даже у пациенток с нормальной массой тела. Это указывает на воспалительный компонент СПКЯ, независимый от ожирения. Авторы указывают на потенциал цистатина С и СРБ в качестве предикторов будущих кардиометаболических рисков у подростков с СПКЯ, подчеркивая важность раннего вмешательства для профилактики долгосрочных осложнений.

Кроме того, примерно у 60% девочек с ожирением повышен уровень тестостерона. Следовательно, увеличивается вероятность развития СПКЯ [10, 11]. Ожирение усугубляет состояние пациенток, снижая качество их жизни, вызывая депрессию и нарушая социальную адаптацию. Ожирение и инсулинорезистентность у подростков напрямую коррелируют с тяжестью клинических проявлений вирильного синдрома. Лечение таких состояний требует комплексного подхода, включающего коррекцию массы тела, изменение образа жизни и использование медикаментозных средств.

Еще один важный симптом вирильного синдрома – клиторомегалия – патологическое увеличение клитора вследствие гиперандрогении. Подобное состояние развивается как в результате врожденных аномалий, так и под влиянием повышенного уровня андрогенов в постнатальном периоде. Клиторомегалия часто сопровождается другими признаками гиперандрогении, такими как гирсутизм, акне и олигоменорея, и может указывать на серьезные эндокринные нарушения, включая ВДКН или андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников [12]. У девочек 9–12 лет клиторомегалия диагностируется при поперечной ширине головки клитора > 5 мм и длине капюшона > 24,2 мм, а у подростков 13–16 лет – при ширине головки > 8 мм и длине капюшона > 27,4 мм [13]. Нарушения менструального цикла служат важным диагностическим критерием в клинической картине вирильного синдрома у подростков. Диагностика

СПКЯ проводится на основании пересмотренных в 2023 г. Роттердамских критериев [14, 15]. У взрослых для постановки диагноза необходимо наличие двух из трех признаков: клинической или лабораторно подтвержденной гиперандрогении, овulatory дисфункции, поликистозной морфологии яичников по данным УЗИ или повышенного уровня антимюллерова гормона (АМГ). При сочетании нерегулярных менструаций и гиперандрогении ультразвуковая диагностика или определение АМГ необязательны. У подростков диагноз требует одновременного присутствия гиперандрогении и нарушений овуляции, при этом УЗИ и определение АМГ не рекомендуются ввиду их низкой диагностической специфичности. Важно также исключить другие причины симптомов, которые могут имитировать СПКЯ. Первые годы после менархе характеризуются возможными физиологическими колебаниями менструального цикла, что затрудняет дифференциацию нормальных возрастных изменений от патологий. В соответствии с рекомендациями Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), менструальные нарушения считаются патологическими, если длительность цикла превышает 90 дней через год после менархе либо если интервалы между циклами менее 21 или более 45 дней в течение первых трех лет после начала менструаций [15]. Первичная аменорея также считается патологией в отсутствие менструаций к 15 годам или спустя три года после начала телархе.

J.J. Kim и соавт. исследовали клинические и метаболические характеристики подростков с диагностированным на основании Роттердамских критериев 2023 г. СПКЯ. Но эти критерии не соответствовали диагностическим критериям международных доказательных рекомендаций 2023 г. [15]. Подростки, не подходившие под обновленные критерии, демонстрировали неблагоприятные метаболические профили, в том числе повышенные уровни артериального давления, триглицеридов и инсулинорезистентность, что было схоже с профилями подростков, соответствовавших критериям СПКЯ. Из 315 девочек с установленным по Роттердамским критериям диагнозом у 79 (25,1%) пациенток с фенотипами гиперандрогении и поликистозных яичников или нерегулярных менструаций и поликистозных яичников не был диагностирован СПКЯ по новым рекомендациям. Эти пациентки были отнесены к группе риска. Хотя большинство девочек из указанной группы не имели ожирения, их метаболические показатели были хуже, чем у пациенток контрольной группы, и сопоставимы с показателями пациенток, соответствовавших критериям СПКЯ. В группе риска также наблюдались повышенные уровни ЛГ и ЛГ/ФСГ, что свидетельствовало о гормональном дисбалансе. При этом использование ультразвуковых признаков поликистозных яичников для диагностики СПКЯ у подростков в течение первых восьми лет после наступления менархе не рекомендуется, поскольку в этом возрасте часто встречается мультифолликулярное строение яичников, что может

привести к гипердиагностике. Эти данные подтверждают, что даже без УЗИ можно выявить подростков группы риска развития СПКЯ. Необходимо регулярное наблюдение за метаболическим состоянием для предотвращения прогрессирования заболевания.

Кроме основных признаков, раннее проявление апокринного запаха, повышенная жирность волос, себорея, андрогенетическая алопеция часто встречаются у подростков с вирильным синдромом и являются важными индикаторами гиперандрогенного состояния. Апокринный запах обусловлен активацией апокринных потовых желез под воздействием андрогенов и нередко отмечается в ранней фазе гиперандрогении. Избыточная жирность волос, вызванная гиперпродукцией кожного сала сальными железами, также является характерным признаком данного состояния. Эти изменения могут предшествовать развитию более выраженных симптомов, таких как гирсутизм и акне, и служат ранними маркерами гиперандрогенного фона. Все эти кожные симптомы объединены в группу «андрогенная дерматопатия», что отражает системное воздействие андрогенов на кожу и придатки кожи. В настоящее время отсутствуют оценочные шкалы для точного определения степени тяжести акне. Акне и алопеция, хотя и часто встречаются при гиперандрогении, не могут считаться надежными диагностическими критериями для ее подтверждения. У подростков клиническим маркером гиперандрогении следует считать только выраженные, тяжелые формы акне, которые выходят за рамки обычных возрастных физиологических изменений.

Диагностика

Наряду с клиническим обследованием пациенток с признаками вирилизации важная роль в диагностике отводится анализу крови на уровень половых

гормонов, функциональным пробам с адренокортикотропным гормоном (его синтетическим полипептидным аналогом тетракозактидом), генетическим анализом, а также инструментальным методам исследования (УЗИ и МРТ органов малого таза, УЗИ, КТ или МРТ надпочечников) для уточнения причины избыточной секреции андрогенов опухолями надпочечников и яичников и точной топической диагностики [16].

Схема стероидогенеза представляет собой сложную цепочку реакций, поэтому определение уровня поломки и ключевого звена имеет стратегическое значение (рисунок).

Анализ крови на уровень половых гормонов относится к первой линии диагностики и проводится в ранней фолликулярной фазе – не позднее 5–7 суток менструального цикла либо в любой день менструального цикла при аменорее, а в случае приема комбинированных оральных контрацептивов или других препаратов, влияющих на уровень тестостерона (спиронолактон, антиандрогены), – не ранее чем через три месяца после отмены приема препарата [16].

Представителем гормонов с самой высокой андрогенной активностью является тестостерон. Повышение уровня общего тестостерона более чем в три раза часто отмечается у пациенток с андрогенсекретирующими опухолями яичников [4]. Уровни ДГЭАС, а также предшественников андрогенов надпочечников – ДГЭА, андростендиона и глюкокортикостероидов повышены при опухолях надпочечников. Уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-П) > 2 нг/мл (или > 6 нмоль/л), но < 10 нг/мл (или < 30 нмоль/л) подтверждает ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы, а при пограничных значениях (6–30 нмоль/л или 2–10 нг/мл – так называемая серая зона) анализ проводится повторно [16].

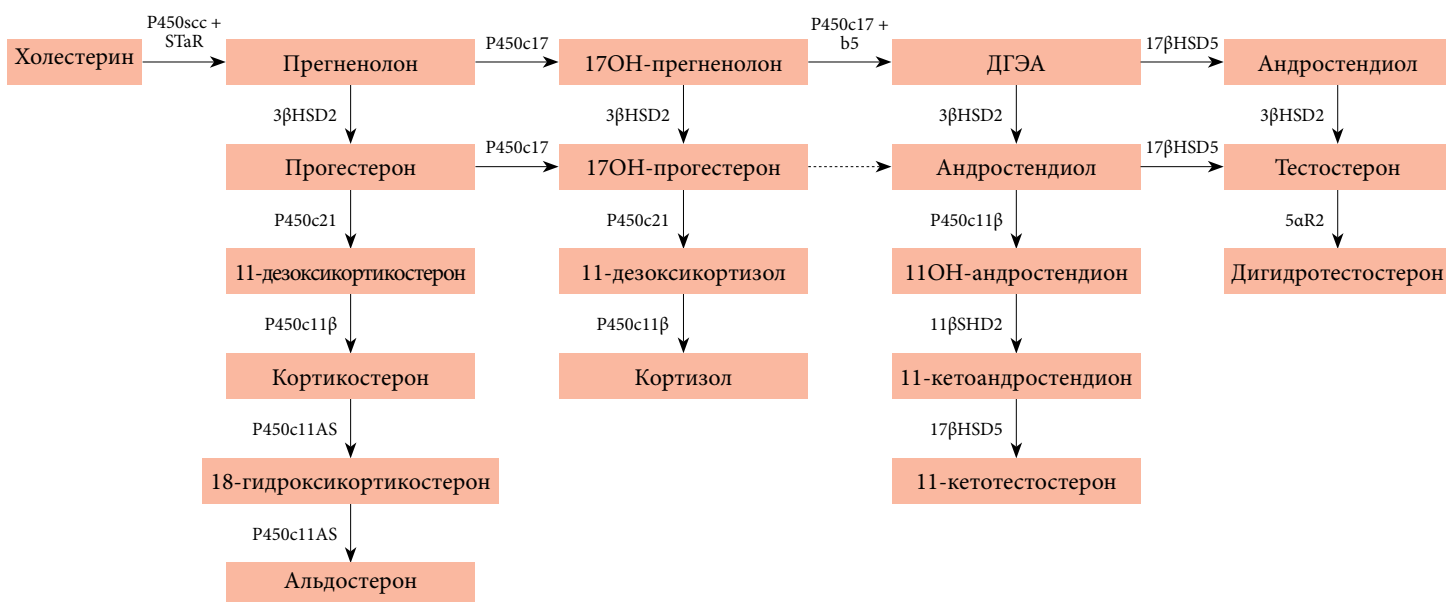


Схема стероидогенеза. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)» – 2021



При получении сомнительного результата при повторном тестировании и невозможности проведения пробы с тетраказактидом, а также в целях генетического консультирования на втором этапе рекомендуются генотипирование и выявление мутаций в гене CYP21A2. Описано свыше 200 вариантов CYP21A2. Наиболее часто при вирильной форме встречаются варианты P453S, P30L, I172N. В нашей стране анализ крови на уровень 17-ОН-П с 2006 г. включен в неонатальный скрининг, что позволяет проводить у новорожденных раннюю диагностику классической формы ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы, и избежать ошибок при выборе половой идентификации у новорожденных девочек с высокой степенью вирилизации. При положительном результате скрининга проводится ретестирование методом тандемной масс-спектрометрии [14, 15].

У пациенток с умеренным повышением или нормативным значением 17-ОН-П при неклассических формах ВДКН и СПКЯ вирилизация не отмечается, поэтому диагностические критерии данных заболеваний в настоящем обзоре не рассматриваются. Однако важно отметить, что СПКЯ непосредственно связан с высоким уровнем тестостерона яичникового происхождения, что имеет принципиальное значение для исключения иных причин гиперандрогении. Использование прямых методов определения свободного тестостерона, основанных на иммуноферментном и радиометрическом анализе, не рекомендовано из-за низкой чувствительности и специфичности. Оптимальным считается применение расчетных методов определения биодоступности тестостерона с помощью формулы Вермюлена, а также определение индекса свободных андрогенов (ИСА). ИСА отражает отношение общего тестостерона к белку, связывающему половые гормоны (ГСПГ), и рассчитывается по формуле: $\text{ИСА} = \frac{\text{общий тестостерон (нмоль/л)}}{\text{ГСПГ (нмоль/л)}} \times 100$. Нормативное значение ИСА у женщин репродуктивного периода – 0,8–11% [17].

В рамках комплексной диагностики вирильного синдрома оценивают уровни гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) и эстрадиола. Результаты интерпретируют в соответствии с возрастными референсными значениями (с учетом стадии полового развития по шкале Таннера). Подавление ЛГ и ФСГ в сыворотке крови отмечается до начала полового созревания или при выраженном избытке андрогенов, приводящем к блокаде гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси с отрицательной обратной связью. Повышенные уровни ЛГ и ФСГ сочетаются с первичным гипогонадизмом, в том числе при нарушении полового созревания. Анализ крови на АМГ помогает дифференцировать между собой различные формы нарушения полового созревания – с дисгенезией гонад и без нее [14, 18].

При подозрении на наличие злокачественного новообразования яичников проводятся дополнительные анализы крови на уровень онкомаркеров – альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина бета человека, лактатдегидрогеназы, ингибина В и СА-125.

Уровни указанных маркеров могут превышать референсные значения при доброкачественных герминогенных опухолях яичников и оцениваются в совокупности с результатами инструментальных методов диагностики (УЗИ и МРТ органов малого таза, УЗИ, КТ или МРТ надпочечников). Основная роль в топической диагностике отводится УЗИ органов малого таза, КТ и МРТ, с которыми может использоваться селективная катетеризация вен яичников и надпочечников с ретроградной флебографией. В качестве дополнительного метода выполняется селективная катетеризация яичниковых и надпочечниковых вен для установления уровня половых гормонов, секретируемых в кровь, с определением градиента концентрации (в крови, оттекающей от парных органов, в нижней полой и локтевой венах). Несмотря на высокую информативность данного метода, его использование в клинической практике ограничено из-за сложности и инвазивности процедуры. Для гистологической верификации и/или при подозрении на дисгенезию гонад также можно использовать биопсию яичников в ходе диагностической лапароскопии [14, 16, 19].

Генетические тесты признаны стандартом молекулярного подтверждения, генетического консультирования и прогностической оценки. Используются секвенирование (полноэкзомное или геномное), неинвазивный пренатальный тест, пренатальный скрининг с выполнением кордо- или амниоцентеза с установлением кариотипа, а также анализ на различные синдромы, сопровождающиеся образованием опухолей, например DICER1. Оптимальный метод генетического тестирования зависит от предполагаемого диагноза и определяется после консультации генетика [14].

Обсуждение

Вирильный синдром является многофакторным заболеванием, требует ранней комплексной диагностики с учетом не только гормональных, но и метаболических аспектов. Оптимизация терапевтических и хирургических стратегий существенно улучшает прогноз, минимизирует тяжесть клинической симптоматики и предотвращает развитие потенциальных осложнений. Для расширения знаний о патогенезе заболевания необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Вирильный синдром влияет на физическое и психическое состояние подростков, что может привести к значительным долгосрочным последствиям и негативно отразиться на общем здоровье и качестве жизни. Комплексное понимание этиопатогенеза, классификации и клинических проявлений вирилизации имеет решающее значение для дальнейшей разработки корректной диагностической и лечебной стратегии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Литература

1. Yoost J., Savage A. Screening and management of the hyperandrogenic adolescent. *Obstet. Gynecol.* 2019; 134 (4): E106–E114.
2. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М. и др. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2014; 3 (56): 16–22.
3. Сибирская Е.В., Волкова Е.А., Бдоян В.В. и др. Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников у подростков. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 28–31.
4. Świk-Blotnicka D., Nitka K. Study of women's knowledge of the role of androgens and their excess in women – research article. *J. Educ. Health Sport.* 2023; 17 (1): 78–101.
5. Liu K., Motan T., Claman P. No. 350-hirsutism: evaluation and treatment. *J. Obstet. Gynaecol. Canada.* 2017; 39 (11): 1054–1068.
6. Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024.
7. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1. *Endocr. Pract.* 2015; 21 (11): 1291–1300.
8. West S., Lashen H., Bloigu A., et al. Irregular menstruation and hyperandrogenaemia in adolescence are associated with polycystic ovary syndrome and infertility in later life: Northern Finland Birth Cohort 1986 study. *Hum. Reprod.* 2014; 29 (10): 2339–2351.
9. Taşkömür A.T., Erten Ö. Relationship of inflammatory and metabolic parameters in adolescents with PCOS: BMI matched case-control study. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2022; 66 (3): 372–381.
10. Itriyeva K. The effects of obesity on the menstrual cycle. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2022; 52 (8): 101241.
11. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М. и др. Синдром гиперандрогении у девочек-подростков. Российский педиатрический журнал. 2024; 27 (1): 55–60.
12. Iezzi M.L., Lasorella S., Varriale G., et al. Clitoromegaly in childhood and adolescence: behind one clinical sign, a clinical sea. *Sex. Dev.* 2018; 12 (4): 163–174.
13. Brodie K.E., Grantham E.C., Huguelet P.S., et al. Study of clitoral hood anatomy in the pediatric population. *J. Pediatr. Urol.* 2016; 12 (3): 177.e1–177.e5.
14. Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E., et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2023; 189 (2): G43–G64.
15. Kim J.J., Hwang K.R., Lee D., et al. Adolescents diagnosed with polycystic ovary syndrome under the Rotterdam criteria but not meeting the diagnosis under the updated guideline. *Hum. Reprod.* 2024; 39 (5): 1072–1077.
16. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В. и др. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (3): 345–382.
17. Santi M., Graf S., Zeino M., et al. Approach to the virilizing girl at puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (5): 1530–1539.
18. Kulle A., Krone N., Holterhus P.M., et al. Steroid hormone analysis in diagnosis and treatment of DSD: position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 176 (5): P1–P9.
19. Адамян Л.В., Николаев В.В., Бижанова Д.А. и др. Феминизирующая пластика при врожденной дисфункции коры надпочечников (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2021; 27 (6): 56–65.

Viral Syndrome in Adolescents: Etiopathogenesis and Clinical and Diagnostic Features

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2}, P.O. Nikiforova^{1,2}, T.S. Panasenکو¹, M.A. Filatova³, Ye.D. Burkhanskaya^{1,4}, Ye.A. Volkova⁴, V.V. Bdoyan¹, A.Yu. Kurmangaleeva^{1,5}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

³ Chaika Clinic, Moscow

⁴ Dolgoprudny Central City Hospital

⁵ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow

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

The aim of this review is to systematize current data on virilization syndrome, covering its etiology, clinical presentation, diagnostic methods, and modern therapeutic approaches.

Material and methods. Paper search and analysis was completed using the PubMed, Embase, Cochrane Library and Google Scholar databases. This literature review includes systematic reviews, cohort studies, case series, and randomized controlled trials from 1999 to 2024.

Results. Analysis of the literature has shown that virilizing syndrome is a polyetiological condition caused by both congenital and acquired factors, including dysfunction of the adrenal glands, ovaries, as well as genetic and hormonal dysfunctions. The clinical presentation of the syndrome is characterized by a wide range of manifestations, such as hirsutism, alopecia, voice deepening, clitoral hypertrophy, and menstrual cycle irregularities. Modern diagnostic methods, including hormonal studies, imaging techniques (ultrasound examination, magnetic resonance imaging), and molecular genetic tests, enable accurate identification of the cause of virilization and the development of a personalized treatment approach.

Keywords: virial syndrome, hyperandrogenism, congenital dysfunction of the adrenal cortex, adrenogenital syndrome

Уважаемые друзья!

2–3 октября 2025 года в Санкт-Петербурге пройдет
Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием,
посвященная актуальным вопросам
травматологии и ортопедии детского возраста

«ТУРНЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»



Организатор: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

При поддержке: Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга,
Ассоциации травматологов-ортопедов России,
Ассоциации детских ортопедов-травматологов Санкт-Петербурга,
Российской академии наук

Важные даты:	Прием заявок на публикации мини-статей	до 19 мая 2025 года
	Прием заявок на устные выступления	до 19 мая 2025 года
	Предварительная регистрация участников на сайте	до 26 сентября 2025 года
	Регистрация на месте	2–3 октября 2025 года
	Научные заседания	2–3 октября 2025 года

Место проведения: Санкт-Петербург, отель «Московские ворота»
(Московский пр., 97А, ст. м. «Московские Ворота»)

Сайт мероприятия: <https://turnerreadings.org>

Целевая аудитория: Врачи травматологи-ортопеды, детские хирурги, нейрохирурги, неврологи, реабилитологи и другие специалисты, которые занимаются диагностикой, лечением и реабилитацией детей с заболеваниями и врожденными пороками развития опорно-двигательной системы, повреждениями костно-мышечной системы и их последствиями.

ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

- Организация помощи детям с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата.
- Реконструктивно-восстановительное хирургическое лечение и реабилитация детей с врожденными пороками развития позвоночника, верхних и нижних конечностей.
- Хирургическое лечение детей с нейро-ортопедической патологией и двигательными нарушениями.
- Организация ортопедической, ортезной и протезной помощи детям с ограниченными возможностями вследствие повреждений, заболеваний и врожденных пороков развития костно-мышечной системы.
- Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации детей с повреждениями, заболеваниями и врожденными пороками развития костно-мышечной системы.

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ ПРОЙДУТ:

- Круглый стол участников стран СНГ
- Конференция молодых ученых

Будет организована выставка медицинской техники, лекции ведущих специалистов и мастер-классы по актуальным вопросам детской травматологии и ортопедии.

Контакты:

Организатор: ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера»
Минздрава России, научно-организационный отдел
Залетина Анна Владимировна, тел. +7-812-465-56-84, e-mail: omoturner@mail.ru

Технический комитет конференции: ООО «Семинары, Конференции и Форумы»
телефоны: +7-812-339-89-70, +7-812-943-36-62
conference@scaf-spb.ru, www.scaf-spb.ru

¹ Российский
университет
медицины

² Научный центр
акушерства,
гинекологии
и перинатологии им.
академика
В.И. Кулакова

³ Российская
детская клиническая
больница – филиал
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Современный взгляд на фолликулогенез и методы его активации

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,3,4},
Л.Г. Пивазян², Е.И. Крылова², С.Л. Барсегян⁴, В.Ю. Серегина²

Адрес для переписки: Лаура Горовна Пивазян, laurapivazyan98@gmail.com

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Современный взгляд на фолликулогенез и методы его активации. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 84–92.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-84-92

Фолликулогенез – динамичный многоэтапный процесс, обеспечивающий рост и созревание фолликулов в яичниках. Его регуляция происходит на молекулярном, клеточном и биомеханическом уровнях и играет ключевую роль в репродуктивном здоровье женщины. В последние годы активно развиваются методы активации фолликулов для преодоления преждевременной недостаточности яичников и улучшения исходов лечения бесплодия. В обзоре представлены современные научные данные о механизмах фолликулогенеза, включая молекулярные сигнальные пути (Hippo, PI3K-Akt, mTOR), влияние экстрацеллюлярного матрикса и биомеханических факторов. В обзор включены данные из баз данных PubMed, UpToDate, Google Scholar, Cochrane Library по состоянию на 25 января 2025 г. Проанализировано 70 статей, посвященных механизмам фолликулогенеза и методам его активации. Поиск осуществлялся по ключевым словам (отдельно и в комбинациях): фолликулогенез, стимуляция яичников, развитие яичников, *in vitro* activation (IVA), созревание яйцеклеток. Рассмотрены различные подходы к активации фолликулов: IVA, drug-free IVA, трансплантация стволовых клеток костного мозга (ASCOT), использование мезенхимальных стволовых клеток и экзосом, а также инновационные биоматериалы для регенерации яичников. Представлены современные подходы к активации фолликулов и их возможное клиническое применение. Подчеркиваются значимость междисциплинарного подхода к изучению процессов фолликулогенеза и перспективность дальнейших исследований, направленных на разработку новых терапевтических стратегий для лечения женского бесплодия.

Ключевые слова: фолликулогенез, стимуляция яичников, развитие яичников, IVA, созревание ооцитов

Введение

Яичники представляют собой ключевые органы репродуктивной системы, обеспечивающие рост и созревание фолликулов. Фолликулогенез – сложный многоэтапный процесс, который начинается в эмбриональном периоде с формирования примордиальных фолликулов. Их дальнейшее развитие регулируется сложными молекулярными механизмами, обеспечивающими координацию пролиферации,

дифференцировки и атрезии фолликулярных структур [1].

В последние годы в научном сообществе возрос интерес к изучению процессов нормального фолликулогенеза и оогенеза в яичниках. Нарушения указанных биологических процессов на клеточном и молекулярном уровнях рассматриваются как один из значимых факторов женского бесплодия [2]. Важную роль в регуляции фолликулогенеза играет биомеханика –



совокупность механических сигналов и физико-химических изменений в тканях яичника, влияющих на рост и созревание фолликулов [3, 4]. Эти процессы обусловлены ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса, в частности изменением структуры эластиновых и коллагеновых волокон, что формирует микроокружение, способствующее активации и дифференцировке фолликулярных клеток [5–7]. Кроме того, биомеханические процессы в яичнике играют важную роль в функционировании специфических сигнальных путей, регулирующих развитие фолликулов и обеспечивающих их морфогенез.

В обзоре представлены современные данные о молекулярных и биомеханических механизмах фолликулогенеза и проанализированы подходы к его активации.

Материал и методы

Поиск необходимых работ осуществлялся в базах данных PubMed, UpToDate, Google Scholar и Cochrane Library (последняя дата обращения к ресурсам – 25 января 2025 г.) по ключевым словам (отдельно и в комбинациях): фолликулогенез, стимуляция яичников, развитие яичников, *in vitro activation*, созревание яйцеклеток. Проанализировано 70 статей, посвященных механизмам фолликулогенеза и методам его активации.

Основные этапы фолликулогенеза

Фолликулогенезом называют последовательное развитие фолликулов от стадии примордиальных до преовуляторных, которое можно разделить на две фазы: гонадотропиннезависимую (или преантральную) и гонадотропинзависимую. Гонадотропинзависимая фаза характеризуется развитием примордиальных фолликулов до стадии вторичных (преантральных) фолликулов и, если судить по названию, зависит от гипофизарных гонадотропинов (ГГТ), поскольку примордиальные фолликулы не содержат рецепторов к ГГТ [8]. Рекрутирование примордиальных фолликулов контролируется биомеханическими, паракринными и аутокринными механизмами.

Примордиальные фолликулы

Гаметогенез у человека начинается в эмбриональном периоде – между шестым и девятым месяцем внутриутробного развития, когда плюрипотентные первичные половые клетки мигрируют в половой гребень, происходят ключевые этапы оогенеза, приводящие к формированию примордиальных фолликулов [9]. Эти структуры, локализованные в корковом слое яичника, представлены ооцитом 1-го порядка, окруженным слоем уплощенных прегранулезных клеток, экспрессирующих ген FOXL2 (Forkhead box protein L2), мутации которого могут быть связаны с преждевременной недостаточностью яичников [10–12]. На данном этапе примордиальные фолликулы пребывают в состоянии покоя: ооцит 1-го порядка останавливается в профазе мейоза I, а прегранулезные клетки подвергаются ингибированию клеточного цикла [13].

Большинство примордиальных фолликулов остаются в латентном состоянии и со временем подвергаются апоптозу. В дальнейшем их значительная часть участвует в процессе овариальной дегенерации – очередной волне программированной гибели, после которой лишь небольшая доля фолликулов активируется и продолжает развитие, трансформируясь в первичные фолликулы [14].

Выжившие примордиальные фолликулы формируют овариальный резерв, который играет ключевую роль в обеспечении женской репродуктивной функции. В процессе эмбрионального развития максимальное количество примордиальных фолликулов – около 6–7 млн фиксируется на 20-й неделе гестации. Однако к моменту рождения их число снижается до 1–2 млн, а к периоду полового созревания – до 400 тыс. [15].

Первичные фолликулы

Переход примордиальных фолликулов в первичные сопровождается их активацией и рядом морфологических преобразований, ключевым из которых считается дифференцировка уплощенных прегранулезных клеток в кубические гранулезные клетки. Эти изменения способствуют активации генома ооцита 1-го порядка и инициируют его дальнейший рост [14]. По мере развития фолликула в гранулезных клетках начинается экспрессия рецепторов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что обуславливает последующее гонадотропинзависимое созревание. Одновременно формируется блестящая оболочка – *zona pellucida* и накапливается экстрацеллюлярный матрикс, который, согласно современным данным, играет существенную роль в процессах фолликулогенеза [16].

Преобразование преантральных фолликулов в ранние антральные регулируется комплексом внутриовариальных факторов. Хотя точные механизмы активации примордиальных фолликулов до конца не изучены, известно, что данный процесс контролируется системой аутокринных и паракринных сигналов, исходящих от самого фолликула и окружающих гранулезных и стромальных клеток, а также системными эндокринными факторами [17].

Стимуляция активации примордиальных фолликулов обеспечивается рядом молекулярных регуляторов, среди которых представители суперсемейства белков трансформирующего фактора роста (ТФР) бета, цитокиновый фактор роста, лейкоингибирующий фактор, фактор роста фибробластов (FGF) 7, костные морфогенетические белки (BMP) 4 и 7, ген дифференциального фактора роста 9 (GDF-9), а также андрогены, инсулин и интерлейкин 16 [18]. Ключевую роль в данном процессе играют PI3K-сигнальный путь (фосфоинозитид-3-киназный путь) и мишень рапамицина комплекса 1 (mTORC1).

В то же время исследования на животных моделях продемонстрировали, что определенные факторы способны ингибировать процесс созревания фолликулов. Среди них фактор 1 стромального клеточного происхождения (SDF-1), его рецептор CXCR4,

регулятор клеточного цикла p27, антимюллеров гормон (АМГ), эпидермальный фактор роста, а также активин и ингибин [19].

Дополнительную регуляторную роль в процессе фолликулогенеза играет транскрипционный фактор SP1, участвующий в контроле генов, ответственных за клеточную пролиферацию и дифференцировку. Экспрессия белка SP1 обнаружена в соматических клетках яичника, причем его уровень возрастает в процессе формирования фолликула как в ооцитах, так и в преантральных клетках, способствуя их росту и созреванию [20].

Вторичные (преантральные) фолликулы

Считается, что трансформация первичных фолликулов во вторичные – процесс, преимущественно регулируемый внутриовариальными механизмами и не зависящий от гонадотропинов. Однако имеются данные, свидетельствующие о возможном влиянии гонадотропинов на развитие преантральных фолликулов, что ставит под сомнение абсолютную независимость данного процесса от гормональной регуляции и оставляет открытым вопрос о потенциальной роли гонадотропинов даже на минимальном уровне [21, 22].

Активация первичных фолликулов инициирует их переход во вторичную стадию, который сопровождается перемещением фолликулов в мозговое вещество яичника, где они продолжают развитие, а затем вновь становятся визуализируемыми в корковом слое [23]. Вторичный фолликул характеризуется более развитым ооцитом, окруженным сформированной zona pellucida, а также многослойным эпителием кубических или столбчатых гранулезных клеток. Количество их слоев варьируется от двух до восьми. В дополнение к этим структурам в фолликуле формируется тека, представленная двумя слоями: внутренним (theca interna), прилегающим к базальной мембране, и внешним (theca externa) [24].

На молекулярном уровне процесс развития преантральных фолликулов регулируется рядом ключевых факторов, в числе которых GDF-9, BMP-15 и FGF-2, экспрессируемые ооцитом. Эти молекулы регулируют рост фолликула, способствуя пролиферации и дифференцировке гранулезных клеток, а также формированию антральной полости [25, 26]. Кроме того, GDF-9 индуцирует экспрессию рецепторов ФСГ в гранулезных клетках, что повышает их чувствительность к гонадотропинам и влияет на дифференцировку кортикальных стромальных клеток в тека-клетки. Тека-клетки в свою очередь формируют опорный каркас, обеспечивающий васкуляризацию развивающегося фолликула [27]. На данном этапе они начинают экспрессировать рецепторы лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также продуцировать стероидные ферменты и андрогены. ЛГ индуцирует синтез андрогенов в тека-клетках, которые затем используются гранулезными клетками для биосинтеза 17-бета-эстрадиола [28].

Третичные (антральные) фолликулы

На следующем этапе развития во вторичном фолликуле между слоями гранулезных клеток начинается накапливаться фолликулярная жидкость, что приводит к образованию антральной полости. Данный процесс сопровождается разделением гранулезных клеток на две морфологически и функционально различные популяции: муральные клетки, формирующие внутреннюю стенку фолликула, и кумулюсные клетки, непосредственно окружающие ооцит 1-го порядка [29].

Фолликулярная жидкость представляет собой сложную биологическую среду, содержащую широкий спектр молекул, включая гормоны, факторы роста, цитокины, липиды, белки и внеклеточные везикулы, которые играют ключевую роль в регуляции фолликулогенеза [30]. Гранулезные клетки продуцируют различные аутокринные и паракринные факторы, влияющие на формирование антральной полости: КИТ-лиганд, активины, ингибины, гиалуронан, версикан, АМГ и ТФР-альфа [2, 31]. Эти факторы координируют процессы роста ооцита, пролиферации гранулезных клеток и дифференцировки тека-клеток, обеспечивая их функциональное взаимодействие.

Таким образом, формирование и развитие преантральных и антральных фолликулов является сложным многофакторным процессом, в котором ключевую роль играет тесная межклеточная коммуникация между ооцитом, гранулезными и тека-клетками, опосредованная системой молекулярных сигнальных путей.

Экстрацеллюлярный матрикс яичников: основные компоненты, их пространственная локализация и ремоделирование в процессе фолликулогенеза

Роль и влияние биомеханических факторов в росте и развитии различных тканей и органов человеческого организма подробно изучены на клеточном и тканевом уровнях для костей, мышц, кишечника, суставов и других органов. Как уже отмечалось, в процессе роста и развития яичника биомеханические факторы играют важную роль, а следовательно, влияют на фолликулогенез. В данном аспекте современные авторы понимают экстрацеллюлярный матрикс яичников (ЭЦМ) как структуру, участвующую в изменениях биомеханики яичника [2, 3].

ЭЦМ представляет собой специализированную сеть макромолекул, включающую протеогликаны, полисахариды и фибриллярные белки, такие как эластин, коллаген 1, 3 и 4-го типов, фибронектин, а также ламинины (альфа-1, бета-2, гамма-1) и ряд других гликопротеинов. В структуре ЭЦМ можно выделить три ключевых компонента: базальную пластинку, окружающую гранулезные клетки фолликулов на всех этапах их развития, zona pellucida, формирующуюся на стадии первичных фолликулов между ооцитом и первым слоем гранулезных клеток, и фолликулярную жидкость, накапливающуюся в фолликуле на ранних стадиях преантрального

развития [2]. Функциональные изменения в ЭЦМ способны нарушать локальные биохимические процессы, что в свою очередь приводит к дисфункции фолликулогенеза и снижению фертильности. Таким образом, наряду с биологическими факторами в регуляции фолликулярного развития определенную роль играют механические свойства окружающей среды.

Яичник состоит из коркового слоя, содержащего преимущественно плотную соединительную ткань и занимающего большую часть органа, что обеспечивает механически стабильную среду для примордиальных фолликулов, а также из мозгового вещества, представленного рыхлой соединительной тканью и расположенного в центральной части яичника [32]. На стадии формирования преантральных фолликулов жесткая структура коркового слоя ограничивает их дальнейшее созревание, в результате чего они перемещаются в более податливое мозговое вещество, где продолжается их развитие [33, 34].

Одним из ключевых факторов, регулирующих механические свойства ЭЦМ, является ген фибриллина 3 (FBN3), участвующий в экспрессии белков и фибрина, составляющих структуру матрикса. Через активацию сигнального пути ТФР-бета данный ген опосредованно влияет на активность фибробластов, регулируя синтез и накопление коллагена как в нормальных, так и в фиброзированных тканях [35]. На ранних этапах фолликулогенеза, в процессе перехода примордиального фолликула в первичный, экспрессия FBN3 в стромальных клетках, окружающих фолликул, указывает на его потенциальную роль в контроле содержания коллагена. За счет регуляции механических свойств микросреды FBN3 оказывает влияние на развитие фолликулов [36].

Механическая регуляция сигнальных путей яичника

Механобиология представляет собой научную область, исследующую влияние физических воздействий и изменений механических свойств клеток и тканей на процессы их пролиферации и дифференцировки через биохимические сигнальные пути и регуляцию экспрессии генов [37]. Ключевым механизмом, обеспечивающим этот процесс, является механотрансдукция, то есть преобразование механических сигналов в биохимические ответы. Данный процесс осуществляется при участии ЭЦМ и цитоскелетных структур.

В ходе фолликулогенеза фолликулы перемещаются между корковым и мозговым слоями яичника, различающимися по степени жесткости вследствие особенностей их клеточного и внеклеточного состава [38]. При перемещении между двумя слоями яичника фолликулы подвергаются влиянию молекулярного микроокружения и механических факторов, что детерминирует биомеханические сигнальные пути, обеспечивая рост и созревание фолликулов [2, 3, 39]. Более высокая жесткость ЭЦМ коркового слоя, детерминируемая взаимодействием интегринов на плазматической мембране

гранулезных клеток, способствует активации сигнальных каскадов PI3K/Akt, Hippo и ингибированию путей Akt и Erk [3]. Исследования показали, что стимуляция сигнального пути PI3K может инициировать преждевременную активацию примордиальных фолликулов и тем самым приводить к ускоренному истощению овариального пула и снижению репродуктивного потенциала [40, 41].

Механизмы сигнального пути Hippo включают участие отрицательных регуляторов роста (MST1/2, LATS1/2) и Rho-ассоциированной киназы (ROCK), которые индуцируют фосфорилирование Yes-ассоциированного белка (YAP) и транскрипционного коактиватора с PDZ-связывающим мотивом (TAZ), предотвращая их транслокацию в ядро и подавляя экспрессию генов, контролирующих клеточную пролиферацию. В противоположность этому при миграции фолликула из коркового слоя в более мягкое по структуре мозговое вещество снижается содержание коллагена в интегринных гранулезных клетках, что способствует активации полимеризации актина и подавлению сигнального каскада Hippo [42, 43].

Сигнальный путь PI3K/Akt/FOXO3a активируется ростовыми факторами, включая KIT-лиганд, инсулиноподобный фактор роста (ИФР) 1 и эпидермальный фактор роста, а также в условиях низкой экспрессии PTEN (фосфатаза с двойной субстратной специфичностью). Это приводит к преобразованию фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат на мембране ооцита и вызывает фосфорилирование и активацию Akt, стимулируя активацию примордиальных фолликулов [44]. Дефицит PTEN способствует гиперактивации PI3K/Akt, а следовательно, преждевременному истощению фолликулярного пула.

Можно сделать вывод, что трансформация эластичности внеклеточного матрикса вызывает различные механические сигналы, которые меняют биологические характеристики матрикса и приводят к нарушению натяжения волокон и цитоскелета. Это в свою очередь способствует активации и ингибированию определенных сигнальных путей, участвующих в фолликулогенезе [3].

Как уже отмечалось, ооцит 1-го порядка в составе фолликула находится в состоянии покоя, поддерживаемом окружающими гранулезными клетками и внеклеточным матриксом. Важное механическое значение имеет обилие актиновых филаментов в гранулезных клетках, создающих давление на ооцит и предотвращающих его активацию. Дополнительно перифолликулярное расположение фибронектина и коллагена 4-го типа в кортикальной зоне ЭЦМ также способствует поддержанию ооцитов в состоянии покоя.

В исследовании G. Nagamatsu и соавт. после обработки коллагеназой 4-го типа и трипсином наблюдали увеличение количества активированных ооцитов, а также рост доли крупных ооцитов (более 50 мкм в диаметре). Эти данные подтверждают важную роль ЭЦМ в поддержании состояния покоя ооцитов [45].

Помимо коллагена значительное влияние на механические свойства ЭЦМ оказывает гиалуроновая кислота, участвующая в процессах клеточного роста и дифференцировки [46, 47]. Высокие концентрации низкомолекулярной гиалуроновой кислоты в развивающихся фолликулах могут индуцировать нарушения мейоза, ускоренное старение ооцитов, а также изменять механические характеристики внеклеточного матрикса [48].

Методы активации фолликулогенеза

Особую актуальность приобретает вопрос активации фолликулярного роста и развития. По данным Всемирной организации здравоохранения, бесплодием страдает от 15 до 17,5% населения. Одной из причин бесплодия в парах является преждевременное старение и впоследствии недостаточность яичников, частота которой постоянно увеличивается. В настоящее время этот показатель достигает 3,7% [12, 49, 50].

In vitro activation (IVA)

Первый метод активации яичников был предложен японским ученым K. Kawamura в 2013 г. – *in vitro activation* [51]. Эта методика в первую очередь была опробована на молодых мышах. Показана роль Hippo, Akt, PI3K и PTEN в активации фолликулярного созревания. Суть метода заключается в индукции сигнального пути PI3K/Akt/FOXO3 с помощью ингибирования PTEN.

В ходе эксперимента фрагментированную ткань яичника культивировали *in vitro* на протяжении двух суток в присутствии ингибитора PTEN и активатора PI3K, что приводило к повышенной продукции FOXO3, секретируемого ооцитами примордиальных фолликулов. Анализ методом ПЦР в режиме реального времени продемонстрировал не только активацию Akt, но и усиление экспрессии ключевых генов Hippo-пути, а также факторов роста CCN2, CCN3, CCN5 и CCN6 [51].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что фрагментация ткани яичника способствует усиленной полимеризации актина, что приводит к подавлению сигнального каскада Hippo за счет снижения уровня pYAP и увеличения ядерной локализации YAP. Данный процесс сопровождается повышенной экспрессией факторов роста CCN и ингибиторов апоптоза BIRC. Секретируемый CCN2 наряду с другими регулирующими белками стимулирует рост фолликулов после трансплантации фрагментированной ткани яичника под серозную оболочку маточной трубы.

Drug-free IVA/OFFA

Учитывая недостатки и инвазивность предыдущего метода, в том числе необходимость проведения двух лапароскопических операций и возможные неблагоприятные последствия применения химических средств, был разработан новый одномоментный немедикаментозный метод активации яичников – drug-free IVA, или ovarian fragmentation for activation (OFFA) [43].

Методика заключается в заборе участков коры яичника с последующей фрагментацией и реимплантацией в контралатеральный яичник с созданием туннеля между корковым и мозговым слоями яичника. Овариальная фрагментация приводит к изменению интрацеллюлярного напряжения и преобразованию G-актина в F-актин, а также к инактивации Hippo-пути, что в дальнейшем способствует активации фолликулов.

В исследовании J. Ferreri и соавт. при использовании немедикаментозной IVA развитие фолликулов наблюдалось у 50% пациенток, при этом яйцеклетки были получены у пяти из 14 пациенток, что привело к четырем успешным беременностям. Частота наступления беременности составила 57% при извлечении яйцеклеток и 67% – при переносе эмбрионов [52].

В ряде исследований установлено, что сочетание drug-free IVA с инъекциями хорионического гонадотропина у женщин способствует получению большего количества зрелых ооцитов [53, 54].

Drug-free IVA с использованием экзосом, полученных из адипоцитарных стволовых клеток

В 2024 г. Q. Li и соавт. опубликовали исследование на животной модели, посвященное оценке эффективности комбинированной терапии, включающей drug-free IVA и экзосомы, выделенные из адипоцитарных стволовых клеток (АСК), в контексте лечения преждевременной недостаточности яичников [53]. Известно, что адипоцитарные стволовые клетки обладают выраженной ангиогенной активностью [54]. Предшествующие исследования Q. Li и соавт. продемонстрировали, что сочетание АСК и drug-free IVA способствует ускоренному ангиогенезу реимплантированной ткани яичника, снижает ишемическое повреждение фолликулов, тем самым восстанавливая функцию яичников и повышая эффективность drug-free IVA [55].

Основной целью данного исследования стала оценка терапевтического потенциала экзосом АСК (ЭАСК) в комбинации с drug-free IVA для восстановления овариальной функции. Эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что эффективность ЭАСК и АСК в стимуляции фолликулогенеза сопоставима, однако комбинированная терапия значительно превосходит монотерапию ЭАСК в стимуляции фолликулогенеза. Экзосомы АСК способствуют активации фолликулогенеза, обеспечивая переход примордиальных фолликулов в первичные и вторичные стадии и при этом регулируя механизмы апоптоза: снижая экспрессию Bax и расщепленной каспазы 3 и повышая уровень BCL-2, тем самым предотвращая апоптоз клеток гранулезного слоя [53].

Стволовые клетки костного мозга

Стволовые клетки костного мозга (bone marrow-derived stem cells, BMDSC) – это мононуклеарные клетки, характеризующиеся низкой иммуногенностью и способные выделять различные цитокины и факторы роста, такие как фактор роста эндотелия

сосудов, ИФР-1 и фактор роста гепатоцитов, которые обладают антиапоптотическим действием [56]. Роль BMDSC в отношении яичников неоднократно подтверждена. На животных моделях показано, что стволовые клетки костного мозга играют важную роль в восстановлении поврежденных яичников, вызванном химиотерапией у крыс [57]. Более того, они способствуют восстановлению выработки гормонов яичниками и реактивации фолликулогенеза в мышинной модели с преждевременной недостаточностью яичников [58, 59]. Опубликовано несколько примеров успешного достижения беременности после использования данной методики [60].

Аутологичная трансплантация стволовых клеток в яичники

Методика ASCOT (autologous stem cell ovarian transplantation) заключается в мобилизации стволовых клеток костного мозга из периферической крови с предварительным подкожным введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [61]. Изоляция полученных стволовых клеток проводится путем афереза на пятый день после введения Г-КСФ. Полученные стволовые клетки вводятся в яичник женщины через яичниковую артерию с помощью интраартериальной катетеризации.

В пилотном исследовании S. Herraiz и соавт. участвовало 17 пациенток с бедным овариальным ответом согласно критериям ESHRE [61, 62]. Критериями ответа на ASCOT считали увеличение количества антральных фолликулов до трех и более, а также повышение уровня АМГ. У 81,3% пациенток наблюдалось улучшение овариального резерва по указанным критериям. Оба критерия выполнялись только в 37,5% случаев, в 12,5% было зафиксировано лишь увеличение количества антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования, а в 31,3% случаев – только повышение уровня АМГ.

В другом исследовании, опубликованном в 2023 г., анализировались системные изменения протеома плазмы периферической крови, индуцированные ASCOT у женщин, проходящих данную процедуру [63]. Показано, что методика ASCOT в целом влияет на биологические процессы, связанные с активацией и дегрануляцией тромбоцитов, а также на иммунную систему и каскад комплемента. Соответственно, стимуляция роста фолликулов может быть вызвана протеомными изменениями в системе комплемента. Более того, процедура ASCOT способствует увеличению количества белков, уровни которых снижаются с возрастом (VCAM1, NID1, ITIH1, THBG, PEDF, APO1 и A2AP), и подавляет белки, уровни которых с возрастом увеличиваются (например, APOC3 и VTDB) [64, 65]. Эти результаты подтверждают, что ASCOT может частично обратить некоторые возрастные протеомные изменения в плазме, обеспечивая потенциальные регенеративные свойства для яичников и препятствуя их старению.

Мезенхимальные стволовые клетки в сочетании с автосшитой гиалуроновой кислотой

Еще одним новым методом активации фолликулогенеза и яичников является использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК), выделенных из пуповины [66]. МСК способствуют пролиферации клеток, угнетают апоптоз и улучшают микроокружение в яичнике, а также активируют сигнальный путь PI3K/Akt, играющий ключевую роль в фолликулогенезе [67, 68]. Разработаны различные стратегии повышения эффективности мезенхимальных стволовых клеток, такие как использование композитных гидрогелей из альгината натрия, биостекла и коллагена 1-го типа в качестве каркасов при трансплантации [69, 70]. В качестве нового потенциального биополимера предложена гиалуроновая кислота (ГК) – природный компонент внеклеточного матрикса с нетоксичными, биосовместимыми и биоразлагаемыми свойствами. После автосшивки ГК приобретает гелеобразную вязкость и упругость, что может увеличить время ее пребывания в организме. Таким образом, автосшитую ГК можно использовать в качестве каркаса для мезенхимальных стволовых клеток при их трансплантации в яичник [66].

В исследовании W. Jiao и соавт. продемонстрировано, что применение МСК с автосшитой ГК продлевает время их пребывания в яичнике. МСК также способствуют улучшению овариальной функции, активируя паракринные механизмы и, соответственно, сигнальный путь PI3K/Akt. Кроме того, выявлен ключевой фактор МСК, участвующий в активации указанного пути и способствующий сохранению фолликулов, – гепатоцитарный фактор роста [66].

Заключение

Фолликулогенез представляет собой динамичный и многогранный процесс, который отличается высокой чувствительностью к малейшим изменениям в микроокружении яичника. Нарушения на любом этапе развития фолликулов могут привести к сбоям в овариальной функции, что становится одной из причин репродуктивных дисфункций у женщин. В связи с этим изучение молекулярных и биохимических механизмов, регулирующих данные процессы, представляет ключевое направление современной репродуктивной медицины и может способствовать разработке инновационных подходов к лечению бесплодия.

В настоящее время ведется активная работа по разработке и совершенствованию методов активации яичников в условиях как *in vivo*, так и *in vitro*. Несмотря на обнадеживающие результаты, полученные в ряде исследований, единой стандартизированной методики активации яичников пока не существует. Необходимы дальнейшие научные изыскания в данной области.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Zhang T., He M., Zhang J., et al. Mechanisms of primordial follicle activation and new pregnancy opportunity for premature ovarian failure patients. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1113684.
2. Fiorentino G., Cimadomo D., Innocenti F., et al. Biomechanical forces and signals operating in the ovary during folliculogenesis and their dysregulation: implications for fertility. *Hum. Reprod. Update.* 2023; 29 (1): 1–23.
3. Sun C., Yang X., Wang T., et al. Ovarian biomechanics: from health to disease. *Front. Oncol.* 2022; 11: 744257.
4. Vasse J., Fiscus J., Fraison E., et al. Biomechanical properties of ovarian tissue and their impact on the activation of follicular growth: a narrative review. *Reprod. Biomed. Online.* 2025; 50 (3): 104450.
5. Hay E.D. *Cell biology of extracellular matrix: second edition.* Springer US, Boston, 1991; 31–32.
6. Berkholtz C.B., Shea L.D., Woodruff T.K. Extracellular matrix functions in follicle maturation. *Semin. Reprod. Med.* 2006; 24 (4): 262–269.
7. Gougeon A. Human ovarian follicular development: from activation of resting follicles to preovulatory maturation. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2010; 71 (3): 132–143.
8. Hsueh A.J., Kawamura K., Cheng Y., Fauser B.C. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr. Rev.* 2015; 36 (1): 1–24.
9. Штаут М.И., Курило Л.Ф. Состав соматических и половых клеток гонад человека в пре- и постнатальный период. *Онтогенез.* 2019; 2: 127–140.
10. Rimón-Dahari N., Yerushalmi-Heinemann L., Alyagor L., Dekel N. Ovarian folliculogenesis. *Results Probl. Cell Differ.* 2016; 58: 167–190.
11. Duffin K., Bayne R.A., Childs A.J., et al. The forkhead transcription factor FOXL2 is expressed in somatic cells of the human ovary prior to follicle formation. *Mol. Hum. Reprod.* 2009; 15 (12): 771–777.
12. Адамян Л.В., Кузнецова М.В., Павлова Н.С. и др. Генетические аспекты преждевременной недостаточности яичников и «бедного ответа»: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции.* 2023; 29 (4–2): 6–13.
13. Granados-Aparici S., Hardy K., Franks S., et al. SMAD3 directly regulates cell cycle genes to maintain arrest in granulosa cells of mouse primordial follicles. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 6513.
14. Cox E., Takov V. Embryology, ovarian follicle development. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 14, 2023.
15. Boron W.F., Boulpaep E.L. *Medical physiology: a cellular and molecular approach* 2nd ed. Elsevier Health Sciences; New York, NY, USA, 2012; 25–27.
16. Wassarman P.M., Litscher E.S. The mouse egg's zona pellucida. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2018; 130: 331–356.
17. Grosbois J., Devos M., Demeestere I. Implications of nonphysiological ovarian primordial follicle activation for fertility preservation. *Endocr. Rev.* 2020; 41 (6): bnaa020.
18. Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А. и др. Тканевые и молекулярные основы фолликулогенеза. Механизмы раннего фолликулярного роста. *Проблемы репродукции.* 2017; 23 (5): 33–41.
19. Longobardi S., Klinger F.G., Zheng W., et al. Gonadotropin activity during early folliculogenesis and implications for polycystic ovarian syndrome and premature ovarian insufficiency: a narrative review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (14): 7520.
20. Cai H., Liu B., Wang H., et al. SP1 governs primordial folliculogenesis by regulating pregranulosa cell development in mice. *J. Mol. Cell Biol.* 2020; 12 (3): 230–244.
21. Lee E.B., Chakravarthi V.P., Wolfe M.W., Rumi M.A.K. ER β regulation of gonadotropin responses during folliculogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (19): 10348.
22. Marcozzi S., Rossi V., Salustri A., et al. Programmed cell death in the human ovary. *Minerva Ginecol.* 2018; 70 (5): 549–560.
23. Fiorentino G., Parrilli A., Garagna S., Zuccotti M. Three-dimensional micro-computed tomography of the adult mouse ovary. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 566152.
24. Monte A.P.O., Santos J.M., Menezes V.G., et al. Growth differentiation factor-9 improves development, mitochondrial activity and meiotic resumption of sheep oocytes after in vitro culture of secondary follicles. *Reprod. Domest. Anim.* 2019; 54 (9): 1169–1176.
25. Марченко Л.А., Машаева Р.И., Чернуха Г.Е. Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности яичников. *Гинекология.* 2020; 22 (5): 57–60.
26. De Conto E., Matte U., Cunha-Filho J.S. BMP-6 and SMAD4 gene expression is altered in cumulus cells from women with endometriosis-associated infertility. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021; 100 (5): 868–875.
27. Xavier S.E.C., Freitas O.F.M.N. Manejo dietético e suplementar na fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos. *Research, Society and Development.* 2021; 10 (15): e237101522975.
28. Jones A.S.K., Shikanov A. Follicle development as an orchestrated signaling network in a 3D organoid. *J. Biol. Eng.* 2019; 13: 2.
29. Pan Y., Pan C., Zhang C. Unraveling the complexity of follicular fluid: insights into its composition, function, and clinical implications. *J. Ovarian Res.* 2024; 17 (1): 237.

30. Nascimento D.R., Barbalho E.C., Gondim Barrozo L., et al. The mechanisms that control the preantral to early antral follicle transition and the strategies to have efficient culture systems to promote their growth in vitro. *Zygote*. 2023; 31 (4): 305–315.
31. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Торубаров С.Ф. Нарушение менструального цикла как предиктор бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2021; 27 (1): 39–45.
32. Matsuzaki S. Mechanobiology of the female reproductive system. *Reprod. Med. Biol.* 2021; 20 (4): 371–401.
33. Ouni E., Bouzin C., Dolmans M.M., et al. Spatiotemporal changes in mechanical matrisome components of the human ovary from prepuberty to menopause. *Hum. Reprod.* 2020; 35 (6): 1391–1410.
34. Адамян Л.В., Дементьева В.О., Смольникова В.Ю., Асатурова А.В. Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста. *Доктор.Ру*. 2019; 11 (166): 44–49.
35. Raja-Khan N., Urbanek M., Rodgers R.J., Legro R.S. The role of TGF- β in polycystic ovary syndrome. *Reprod. Sci.* 2014; 21 (1): 20–31.
36. Puttabyattappa M., Padmanabhan V. Ovarian and extra-ovarian mediators in the development of polycystic ovary syndrome. *J. Mol. Endocrinol.* 2018; 61 (4): R161–R184.
37. Vasudevan J., Jiang K., Fernandez J.G., Lim C.T. Extracellular matrix mechanobiology in cancer cell migration. *Acta Biomater.* 2023; 163: 351–364.
38. Chan C.J., Bevilacqua C., Prevedel R. Mechanical mapping of mammalian follicle development using Brillouin microscopy. *Commun. Biol.* 2021; 4 (1): 1133.
39. Shah J.S., Sabouni R., Cayton Vaught K.C., et al. Biomechanics and mechanical signaling in the ovary: a systematic review. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35 (7): 1135–1148.
40. Reddy P., Zheng W., Liu K. Mechanisms maintaining the dormancy and survival of mammalian primordial follicles. *Trends Endocrinol. Metab.* 2010; 21 (2): 96–103.
41. Adhikari D., Zheng W., Shen Y., et al. Tsc/mTORC1 signaling in oocytes governs the quiescence and activation of primordial follicles. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (3): 397–410.
42. Lunding S.A., Andersen A.N., Hardardottir L., et al. Hippo signaling, actin polymerization, and follicle activation in fragmented human ovarian cortex. *Mol. Reprod. Dev.* 2020; 87 (6): 711–719.
43. Kawamura K., Ishizuka B., Hsueh A.J.W. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. *Reprod. Biomed. Online*. 2020; 40 (2): 245–253.
44. Zhang J., Yan L., Wang Y., et al. In vivo and in vitro activation of dormant primordial follicles by EGF treatment in mouse and human. *Clin. Transl. Med.* 2020; 10 (5): e182.
45. Nagamatsu G., Shimamoto S., Hamazaki N., et al. Mechanical stress accompanied with nuclear rotation is involved in the dormant state of mouse oocytes. *Sci. Adv.* 2019; 5 (6): eaav9960.
46. Ferrer G.G., Sanmartin-Masia E., Poveda-Reyes S. Extracellular matrix-inspired gelatin/hyaluronic acid injectable hydrogels. *Int. J. Polym. Mater.* 2017; 66 (6): 280–288.
47. Unal D.B., Caliri S.R., Lampe K.J. 3D hyaluronic acid hydrogels for modeling oligodendrocyte progenitor cell behavior as a function of matrix stiffness. *Biomacromolecules*. 2020; 21 (12): 4962–4971.
48. Rowley J.E., Amargant F., Zhou L.T., et al. Low molecular weight hyaluronan induces an inflammatory response in ovarian stromal cells and impairs gamete development in vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (3): 1036.
49. Nash Z., Davies M. Premature ovarian insufficiency. *BMJ*. 2024; 384: e077469.
50. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г. Междисциплинарный подход и современное состояние вопроса о преждевременном старении яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2023; 29 (1): 94–103.
51. Kawamura K., Cheng Y., Suzuki N., et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (43): 17474–17479.
52. Ferreri J., Fàbregues F., Calafell J.M., et al. Drug-free in-vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation as a therapeutic option in patients with primary ovarian insufficiency. *Reprod. Biomed. Online*. 2020; 40 (2): 254–260.
53. Li Q., Zhang Z., Shi W., et al. Drug-free in vitro activation combined with ADSCs-derived exosomes restores ovarian function of rats with premature ovarian insufficiency. *J. Ovarian Res.* 2024; 17 (1): 158.
54. Lafosse A., Desmet C., Aouassar N., et al. Autologous adipose stromal cells seeded onto a human collagen matrix for dermal regeneration in chronic wounds: clinical proof of concept. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015; 136 (2): 279–295.
55. Li Q., Zheng J., Li Z., et al. Drug-free in vitro activation combined with 3D-bioprinted adipose-derived stem cells restores ovarian function of rats with premature ovarian insufficiency. *Stem Cell Res. Ther.* 2022; 13 (1): 347.
56. Wang S., Yu L., Sun M., et al. The therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells in mice premature ovarian failure. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 690491.
57. Liu J., Zhang H., Zhang Y., et al. Homing and restorative effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on cisplatin injured ovaries in rats. *Mol. Cells*. 2014; 37 (12): 865–872.
58. Guo J.Q., Gao X., Lin Z.J., et al. BMSCs reduce rat granulosa cell apoptosis induced by cisplatin and perimenopause. *BMC Cell Biol.* 2013; 14: 18.

59. Abd-Allah S.H., Shalaby S.M., Pasha H.F., et al. Mechanistic action of mesenchymal stem cell injection in the treatment of chemically induced ovarian failure in rabbits. *Cytotherapy*. 2013; 15 (1): 64–75.
60. Gupta S., Lodha P., Karthick M.S., Tandulwadkar S.R. Role of autologous bone marrow-derived stem cell therapy for follicular recruitment in premature ovarian insufficiency: review of literature and a case report of world's first baby with ovarian autologous stem cell therapy in a perimenopausal woman of age 45 year. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2018; 11 (2): 125–130.
61. Herraiz S., Romeu M., Buigues A., et al. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil. Steril.* 2018; 110 (3): 496–505.e1.
62. Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C., et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (7): 1616–1624.
63. Buigues A., Ramírez-Martin N., Martínez J., et al. Systemic changes induced by autologous stem cell ovarian transplant in plasma proteome of women with impaired ovarian reserves. *Aging (Albany NY)*. 2023; 15 (24): 14553–14573.
64. Castellano J.M., Mosher K.I., Abbey R.J., et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature*. 2017; 544 (7651): 488–492.
65. Lehallier B., Gate D., Schaum N., et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nat. Med.* 2019; 25 (12): 1843–1850.
66. Jiao W., Mi X., Yang Y., et al. Mesenchymal stem cells combined with autocrosslinked hyaluronic acid improve mouse ovarian function by activating the PI3K-AKT pathway in a paracrine manner. *Stem Cell Res. Ther.* 2022; 13 (1): 49.
67. Ling L., Feng X., Wei T., et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10 (1): 46.
68. Zhao Y., Ma J., Yi P., et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells restore the ovarian metabolome and rescue premature ovarian insufficiency in mice. *Stem Cell Res. Ther.* 2020; 11 (1): 466.
69. Ding L., Yan G., Wang B., et al. Transplantation of UC-MSCs on collagen scaffold activates follicles in dormant ovaries of POF patients with long history of infertility. *Sci. China Life Sci.* 2018; 61 (12): 1554–1565.
70. Huang Y., Ma Z., Kuang X., et al. Sodium alginate-bioglass-encapsulated hAECs restore ovarian function in premature ovarian failure by stimulating angiogenic factor secretion. *Stem Cell Res. Ther.* 2021; 12 (1): 223.

Modern Views on Folliculogenesis and Methods of Its Activation

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RASci^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,3,4}, L.G. Pivazyan², Ye.I. Krylova², S.L. Barsegyan⁴, V.Yu. Seregina²

¹ Russian University of Medicine

² V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

³ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Laura G. Pivazyan, laurapivazyan98@gmail.com

Folliculogenesis is a dynamic and multi-stage process that ensures the growth and maturation of follicles in the ovaries. Its regulation occurs at the molecular, cellular, and biomechanical levels and plays a key role in women's reproductive health. Recently, methods for follicle activation have been actively developing to overcome premature ovarian insufficiency and improve infertility treatment outcomes. This review presents current scientific data on the mechanisms of folliculogenesis, including molecular signaling pathways (Hippo, PI3K-Akt, mTOR), the influence of the extracellular matrix, and biomechanical factors. The review includes data from PubMed, UpToDate, Google Scholar, and the Cochrane Library as of January 25, 2025. A total of 70 articles on folliculogenesis mechanisms and activation methods were analyzed. The search was conducted using the following keywords: folliculogenesis, ovarian stimulation, ovarian development, in vitro activation (IVA), and oocyte maturation, both individually and in various combinations. Different approaches to follicle activation are considered, including IVA, drug-free IVA, bone marrow stem cell transplantation (ASCOT), the use of mesenchymal stem cells and exosomes, and innovative biomaterials for ovarian regeneration. The aim of this review is to present modern approaches to follicle activation and their potential clinical applications. The review highlights the importance of an interdisciplinary approach in studying folliculogenesis and the prospects for further research aimed at developing new therapeutic strategies for treating female infertility.

Keywords: folliculogenesis, ovarian stimulation, ovarian development, IVA, oocyte maturation



Российское
кардиологическое
общество

www.scardio.ru

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

25–27 СЕНТЯБРЯ 2025 ГОДА
КАЗАНЬ

НАУКА И ИННОВАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ

¹ Российская детская
клиническая
больница – филиал
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета
им. Н.И. Пирогова

² Российский
университет
медицины

³ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

⁴ Тульская городская
клиническая больница
скорой медицинской
помощи
им. Д.Я. Ваныкина

⁵ Медицинский
институт
Тульского
государственного
университета

Сепсис и его клинико-диагностические аспекты

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, Н.А. Семин⁴, Д.Д. Волчек⁵

Адрес для переписки: Никита Александрович Семин, flowwyone@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Семин Н.А., Волчек Д.Д. Сепсис и его клинико-диагностические аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (20): 94–103.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-20-94-103

В статье рассматриваются этиология, патогенез, распространенность и диагностика сепсиса. Особое внимание уделяется современным методам лечения: антибактериальной и дезинтоксикационной терапии, коррекции водно-электролитного баланса, поддержанию гемодинамики. Подчеркивается необходимость знаний алгоритмов ведения пациентов с сепсисом.

Ключевые слова: сепсис, диагностика, лечение, воспалительные заболевания органов малого таза, септический шок

Введение

Первое упоминание о сепсисе как процессе разложения тел различного генеза в присутствии бактерий появилось в повествованиях Гомера около трех тысяч лет назад [1].

Термин «сепсис» (греч. *σήψη* – гниение), введенный в IV в. до нашей эры, подразумевал поражение организма продуктами разложения и гниения собственных тканей [2]. Впервые в значении, близком к современному пониманию, термин применил Гиппократ около 2000 лет назад.

В процессе перехода от эмпирического опыта к научному методу изучения хирургических инфекций ключевую роль сыграли открытия Луи Пастера – одного из основоположников таких наук, как микробиология и иммунология [3]. Теория о первостепенной роли микроорганизма в развитии инфекционного процесса стала доминирующей.

В настоящее время проблема сепсиса актуальна не только в России, но и в мире вследствие высоких показателей заболеваемости и смертности в отделениях интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) (25–50%) [4]. Кроме того, указанный патологический

процесс имеет социально-экономические последствия. Перечислим аргументы, подтверждающие важность обозначенной проблемы:

- 1) диагностика и своевременное лечение затруднены, поскольку сепсис характеризуется симптомами, которые можно интерпретировать как признаки иного заболевания;
- 2) высокая резистентность большого количества людей к различным антибиотикам затрудняет терапию;
- 3) недостаточная информированность населения о симптомах сепсиса влечет за собой позднее обращение за медицинской помощью. При затяжном течении не исключена потеря трудоспособности (инвалидность).

Понятие сепсиса полностью сформировалось лишь в XXI в. [5].

Под сепсисом понимают полиэтиологическую инфекционную болезнь, характеризующуюся развитием воспалительной реакции и дальнейшей генерализацией процесса. Сепсис сопровождается также возникновением токсемии и бактериемии, полиорганным поражением.

Материал и методы

Проанализированы и обобщены актуальные данные о состоянии проблемы диагностики и лечения сепсиса. Поиск соответствующих зарубежных и отечественных научных публикаций осуществляется в электронных базах PubMed, CyberLeninka, Embase, Google Scholar, Medline.

Результаты и обсуждение

Распространенность сепсиса, по крайней мере в индустриализованных странах, составляет от 50 до 110 случаев на 110 тыс. населения в год [6].

Обобщенные результаты исследования ЕРИС II в отличие от данных девяти российских центров, которые приняли в нем участие, свидетельствуют о более высокой частоте инфекций в нашей стране: 51,9 против 59% [7]. Частота граммотрицательных инфекций в России достигает 74,1%.

По данным исследования, проведенного в Московской клинике факультетской хирургии, частота госпитальных инфекций с развитием синдрома системной воспалительной реакции организма и полиорганной дисфункции составляет 90,4%. При этом инфекционные осложнения приводят к развитию сепсиса в 41,9% случаев, септического шока (СШ) – в 4,5% [8].

Согласно данным исследования РИОРИТ (Распространенность Инфекций в Отделениях Реанимации и Интенсивной Терапии), в рамках регистрационного периода доля пациентов с инфекционными заболеваниями различной локализации и степени тяжести, находившихся в ОРИТ, составила 34,1%. При этом у 21,2% пациентов (6,88% общего числа госпитализированных в ОРИТ с инфекцией) развился СШ. Показано, что распространенность инфекций зависит от типа отделения и профиля госпитализируемых пациентов. Инфекционный процесс чаще наблюдался в отделениях общего профиля и отделениях реанимации для кардиологических больных [9].

Этиология

Возбудителями сепсиса могут быть различные патогенные и условно патогенные бактерии. В большинстве крупных многопрофильных медицинских центров преобладают граммотрицательные микроорганизмы. Этиология сепсиса может зависеть от локализации первичного очага (ПО) (табл. 1).

Патогенез

Входными воротами инфекции являются, в частности, рана, катетер, эндотрахеальная трубка. Первичным очагом может быть любой острый или хронический гнойно-воспалительный процесс, например абсцесс, флегмона, фурункул, пневмония, пиелит, ангины. Локализация ПО различна – как на коже и слизистых оболочках, так и во внутренних органах.

Кратковременное присутствие возбудителя в крови (бактериемия) возможно при ряде инфекций, но благодаря защитным механизмам организма кровь быстро очищается. Такое состояние не может

Таблица 1. Локализация первичного очага и потенциальные возбудители

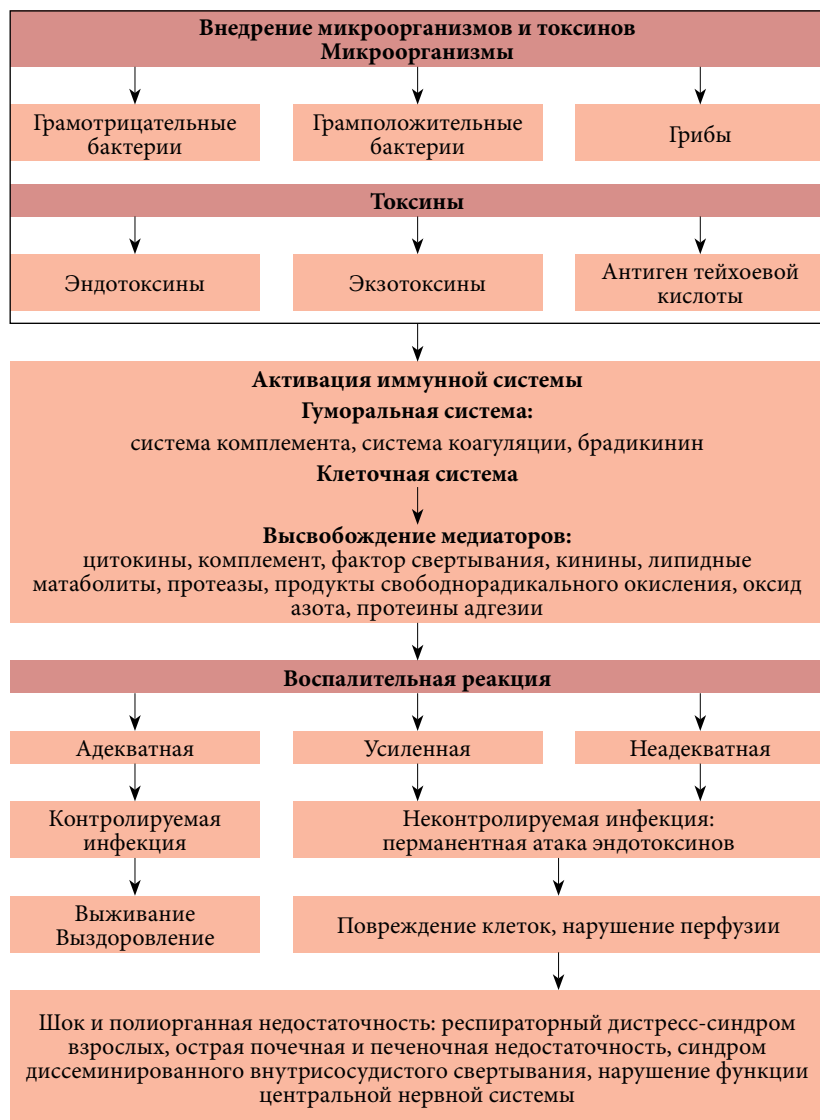
Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Легкие (госпитальная пневмония, возникшая вне ОРИТ)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i>) <i>Staphylococcus aureus</i>
Легкие (госпитальная пневмония, возникшая в ОРИТ)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Acinetobacter</i> spp.
Брюшная полость	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.
Кожа и мягкие ткани	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i>
Почки	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp.) <i>Enterococcus</i> spp.
Ротоглотка и синусы	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. Анаэробы (<i>Peptostreptococcus</i> spp.)
После спленэктомии	<i>Str. pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Внутривенный катетер	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp. (реже)

рассматриваться как сепсис. Даже длительная бактериемия, например при брюшном тифе или тифоподобной форме сальмонеллеза, неравнозначна сепсису, ведь она подразумевает лишь циркуляцию в крови инфекционного агента [10].

При сепсисе бактериемия сопровождается формированием вторичных очагов инфекции (метастазов). Время их образования, а также локализация не имеют каких-либо закономерностей, то есть сепсис протекает ациклически. Так, при инфекции с ПО на клапанах сердца могут возникнуть метастазы в мозге и почках. Обычно поражаются легкие, почки, кожа, суставы, эндокард, сосуды [11]. В клинко-патогенетическом аспекте данный процесс рассматривается как септикемия и характеризуется образованием гнойников. Если на месте вторичных очагов воспаление не развивается, что свидетельствует об отсутствии не только приобретенного, но и врожденного иммунитета, данный процесс называется септициемией. Для него характерны выраженный токсикоз и отсутствие гнойных метастазов.

Бактериемия при сепсисе всегда сопровождается токсинемией и развитием синдрома интоксикации. В тяжелых случаях может возникнуть СШ (инфекционно-токсический шок).

Как правило, сепсис сопровождается нарушением всех видов обмена, гомеостаза, гемостаза, водно-электролитного баланса, а также накоплением токсичных метаболитов в крови, нарушением функции печени и почек [12]. Патогенез представлен на рисунке.



Патогенез заболевания

Перечислим основные этапы патогенеза сепсиса:

- 1) выход медиаторов воспаления (Т-лимфоцитов, макрофагов, эндотелиоцитов, тромбоцитов) в ответ на воздействие патогенных микроорганизмов. В этот момент цитокины выполняют защитную функцию на локальном уровне: участвуют в процессах регенерации тканей, активируют другие клетки – эффекторы воспаления и т.д. [13];
- 2) выброс небольшого количества цитокинов в системный кровоток. Цитокины выполняют также защитную функцию, но уже на системном уровне. Наблюдается баланс между провоспалительными (интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (ФНО)) и противовоспалительными (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-14, растворимые рецепторы к ФНО) медиаторами [14];
- 3) генерализация воспалительной реакции. При выраженном воспалении и изменении реактивности макроорганизма цитокины накапливаются

в системном кровотоке в чрезмерных количествах. Начинают преобладать их деструктивные эффекты, такие как повреждение эндотелия, запуск диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, моно- и полиорганная дисфункция [15]. Вследствие полиорганной дисфункции печени, почек и кишечника появляются новые повреждающие факторы: лактат, мочевины, билирубин, продукты перекисного окисления липидов, нейромедиаторы, альдегиды и т.д. Эти факторы усиливают деструктивные процессы в организме [16].

Осложнения и причины смерти при сепсисе

При сепсисе самостоятельное излечение исключено. К непосредственным причинам летального исхода могут привести инфекционно-токсический шок, недостаточность одного или нескольких органов (например, почек, легких, сердца), отек головного мозга, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, анемия, тромбозы сосудов жизненно важных органов [17]. Подобное разделение крайне важно, поскольку на основании этого происходит санация ПО.

По характеру течения сепсис классифицируют на молниеносный, острый, подострый, хронический [1]. Кроме того, сепсис подразделяют на две формы – септикопиемию, вызываемую кокковой флорой и проявляющуюся множеством пиемических очагов, и септицемию, вызываемую грамотрицательной палочковидной флорой, протекающую без гнойных очагов или с их небольшим количеством [18]. Однако не всегда можно четко разграничить эти два варианта.

Согласно современной клинической классификации сепсиса, выделяют:

- синдром системной воспалительной реакции (ССВР), характеризующийся наличием двух или более признаков: температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$, частота сердечных сокращений ≥ 90 в минуту, частота дыхательных движений > 20 в минуту или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт. ст.), уровень лейкоцитов крови $> 12 \times 10^9/\text{мл}$, или 10% [19];
- сепсис-синдром системной воспалительной реакции на проникновение в организм микроорганизмов, характеризующийся наличием очага инфекции и двух или более признаков ССВР [20];
- тяжелый сепсис, при котором сепсис сочетается с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии (повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания) [21];
- септический шок, представляющий собой сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонии, не купируемой с помощью инфузий. При данном патофизиологическом процессе применяют катехоламины [22].

Клиническая картина

Если выявлены входные ворота или ПО, инкубационный период составляет 1–5 суток. Отмечаются

следующие клинические симптомы: слабость, лихорадка, озноб, интоксикация, анорексия, головная боль, расстройства сознания, тахикардия, артериальная гипотензия, увеличение размеров печени и селезенки, изменения в крови.

Сепсис начинается остро, реже – постепенно.

Для сепсиса характерна атипичная и изнуряющая температурная кривая. В течение нескольких часов температура тела достигает фебрильных значений, наблюдается выраженный озноб, а при снижении температуры – обильное потоотделение [23].

При осмотре кожи и слизистых оболочек выявляются бледность кожных покровов и высыпания на коже. Сыпь может быть пустулезной, геморрагической, возможно наличие петехий [24].

Существует вероятность возникновения сухой гангрены дистальных фаланг на пальцах рук и ног. Возможно образование инфильтратов, флегмон, абсцессов, часто сопровождающихся вялой воспалительной реакцией (септические очаги) [25].

Не исключено появление дистрофических изменений кожи, таких как пролежни. Существует вероятность развития гнойных артритов, при которых суставы становятся отечными, резко болезненными при движении, а кожа над ними приобретает гипермированный оттенок [26].

Следует отметить, что для сепсиса не характерно вовлечение в патологический процесс лимфатической системы. Возможны развитие септической пневмонии, тромбоэмболического синдрома и поражение клапанов сердца [27].

Диагностика

О сепсисе говорят при наличии ПО инфекции, входных ворот, характерных клинических проявлений, а также вторичных септических очагов [28].

Эти данные подтверждаются выделением возбудителя из образцов, взятых из крови, мочи, ликвора, мокроты, гнойного экссудата и других очагов инфекции.

Посев проводится многократно, до начала антибиотикотерапии. После выделения культуры необходимо определить ее чувствительность к широкому спектру антибактериальных препаратов.

Лабораторные методы включают [29]:

- выделение возбудителя из крови и его посев на питательные среды. Через 4–8 дней оценивают количество выросших колоний микроорганизмов, идентифицируют возбудитель. В ходе посева также определяют чувствительность возбудителя к антибиотикам, что позволяет подобрать адекватную антибактериальную терапию;
- выделение генетического материала возбудителя в крови. Этим методом можно в течение часа определить до 30 различных бактерий и грибов, ставших причиной возникновения сепсиса;
- прокальцитонинный тест позволяет установить уровень прокальцитонина в крови больного (патогномоничный признак развития сепсиса).

На текущий момент основными маркерами сепсиса являются С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6, прокальцитонин (PCT), пресепсин (P-SEP) и новый биологический маркер нейтрофил CD64 [30] (табл. 2).

Таблица 2. Основные маркеры сепсиса

Маркер	Характеристика	Причина увеличения концентрации
СРБ	Синтезируется в печени под влиянием ИЛ-6 и других цитокинов	На фоне воспаления концентрация СРБ в крови увеличивается в сотни раз
ИЛ-6	Продуцируется активированными макрофагами и Т-клетками	Повышение уровня сопряжено с тяжелым течением заболевания без инфекционных осложнений
PCT	Предшественник кальцитонина. При обширной воспалительной реакции инфекционного генеза вырабатывается разными типами клеток вне щитовидной железы. Процесс запускается после появления в крови большого количества провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-6 и ФНО- α , на фоне эндотоксемии	При массивном воспалительном инфекционном процессе, вызванном бактериальной и грибковой микрофлорой, концентрация увеличивается без дальнейшего повышения уровня кальцитонина. Уровень может повышаться в отсутствие инфекции при массовой гибели клеток
P-SEP, или sCD14-ST	CD14 – поверхностный мембранный гликопротеин моноцитов/макрофагов, рецептор для комплексов липополисахарида и липополисахаридсвязывающего белка (LPS – LPB). Активирует Toll-подобный рецептор 4 провоспалительного каскада для презентации антигена. Существует две формы CD14: мембранная (mCD14) и растворимая (sCD14). Комплекс «LPS – LPBP – sCD14» циркулирует с потоками крови, где расщепляется катепсином D и другими протеазами плазмы с высвобождением N-терминального фрагмента – молекулы sCD14-subtype (sCD14-ST), именуемой P-SEP	Циркулирующие уровни P-SEP повышаются при развитии системных инфекций и сепсиса, вызываемых грамположительными, грамотрицательными и грибковыми инфекциями. P-SEP имеет 100%-ную чувствительность к инфекциям, подтвержденным гемокультурами. На фоне сепсиса уровень P-SEP увеличивается раньше и быстрее, чем уровни других маркеров сепсиса, а именно в течение 1,5–2,0 часа после начала системного ответа на инфекцию (раньше, чем повышение уровней ИЛ-6, PCT и СРБ). При вирусных инфекциях и воспалительных процессах, не связанных с системными инфекциями, уровень P-SEP не повышается
Нейтрофил CD64	Мембранный белок, гликопротеин, Fc-рецептор к мономерным иммуноглобулинам изотипа IgG с высокой аффинностью. CD64 постоянно экспрессируется только на макрофагах и моноцитах. Может экспрессироваться на гранулоцитах после активации клеток цитокинами, такими как интерферон гамма и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	Наличие CD64 на поверхности нейтрофилов – признак инфекции и сепсиса

При постановке диагноза также учитывают изменения в общем и биохимическом анализах крови:

- анемию;
- повышенное содержание лейкоцитов;
- тромбоцитопению;
- повышенное содержание билирубина и остаточного азота;
- сниженный уровень кальция и хлоридов.

Дифференциальная диагностика при сепсисе представляет собой сложный процесс, поскольку необходимо провести разграничение с широким спектром заболеваний, сопровождающихся выраженной и длительной лихорадкой. К ним относятся острые инфекционные заболевания, такие как тифопаратифозные инфекции, бруцеллез, лептоспироз, малярия, риккетсиозы и геморрагические лихорадки. Дифференциальная диагностика также проводится с гнойно-воспалительными заболеваниями: абсцессом, флегмоной, пиелонефритом, холангитом, пневмонией и др. Кроме того, необходимо учитывать такие заболевания, как милиарный туберкулез, неспецифические заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания [31].

Выраженность органной дисфункции оценивают по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [32]. Шкала имеет высокую информационную значимость при небольшом количестве параметров. Она позволяет определять в количественном выражении тяжесть органосистемных нарушений

и доступна для использования в большинстве отечественных медицинских организаций (табл. 3). В международных документах данная рекомендация получила статус лучшей клинической практики.

Быстрое ухудшение состояния пациента с увеличением значения по шкале SOFA на 2 балла и более свидетельствует о прогрессировании органной дисфункции. В случае известных хронических заболеваний исходный уровень множественной органной дисфункции по шкале SOFA может быть принят за нулевое значение [33].

Лечение

Результаты проведенных исследований указывают на то, что сепсис требует немедленного начала интенсивной терапии. Установлено, что за каждый час задержки перевода из приемного отделения в ОРИТ частота летального исхода увеличивается на 1,4% [34]. Контроль источников инфекции крайне важен именно в первые 6–12 часов.

Выживаемость при сепсисе существенно повышают ранняя адекватная антимикробная терапия, восстановление нормальной клеточной перфузии и своевременный контроль источника инфекции [35].

В клинических рекомендациях Минздрава России 2020 г. обозначены основные моменты в лечении пациентов с сепсисом [36].

Таблица 3. Оценка выраженности органной дисфункции по шкале SOFA

Показатель	Балл по шкале SOFA				
	0	1	2	3	4
Оксигенация					
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	> 400	< 400	< 300	< 200 с респираторной поддержкой	< 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция					
Тромбоциты, × 10 ³ /мм ³	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень					
Билирубин, мкмоль/л	20	20–30	33–101	102–204	> 204
Сердечно-сосудистая система					
Гипотензия	АД _{ср} > 70 мм рт. ст.	АД _{ср} < 70 мм рт. ст.	Допамин < 5 или добутамин в любой дозе	Допамин 5–15, или адреналин < 0,1, или норадреналин < 0,1	Допамин > 15, или адреналин > 0,1, или норадреналин > 0,1
Центральная нервная система					
Показатель по шкале комы Глазго, балл	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки					
Креатинин, мг/дл (ммоль/л)	< 1,2 (110)	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440)	> 4,9 (440)
Диурез	–	–	–	< 500 мл/сут	< 200 мл/сут

Примечание. Дисфункция каждого органа оценивается отдельно в динамике: PaO₂ – в мм рт. ст., FiO₂ – в %. Адренергические препараты назначают как минимум на час в дозе мкг/кг в минуту. АД_{ср} (среднее артериальное давление, мм рт. ст.) = САД + 2ДАД / 3 (САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД).

0 баллов – норма, 4 балла – наибольшее отклонение от нормального значения.

Общий балл SOFA = сумма баллов всех шести параметров. Чем выше балл, тем больше дисфункция органа и тем более выражена множественная органная дисфункция.

Санация источника инфекции

1. Необходимо быстро выявить источник инфекции и провести его хирургическую санацию в течение 12 часов с момента постановки диагноза.
2. При панкреонекрозе хирургическое вмешательство следует отложить до появления демаркации некротизированных тканей.
3. При тяжелом сепсисе следует использовать наименее травматичный метод (например, чрескожную пункцию вместо разреза).
4. Если источником сепсиса или СШ является сосудистый доступ, его необходимо ликвидировать немедленно после установки нового.

Антимикробная терапия

1. В первый час после постановки диагноза СШ или тяжелого сепсиса без шока должны быть назначены антимикробные препараты внутривенно.
2. Стартовая антимикробная терапия проводится 1–3 препаратами, активными против всех предполагаемых возбудителей, проникающих в очаг инфекции.
3. Режим антимикробной терапии пересматривается ежедневно для его возможного ослабления.
4. Снижение уровня РСТ или аналогичных маркеров следует использовать для отмены антибактериальной терапии у пациентов без подтвержденной инфекции.
5. Комбинированная эмпирическая терапия необходима пациентам с нейтропенией и тяжелым сепсисом, полирезистентными патогенами и инфекциями, осложненными дыхательной недостаточностью и СШ. Она не должна назначаться более чем на 3–5 дней, деэскалация проводится после определения чувствительности возбудителя к антибиотикам.
6. Длительность терапии составляет 7–10 дней. Длительный курс назначается пациентам с медленным улучшением, недренированными очагами инфекции, бактериемией, грибковыми и вирусными инфекциями или иммунодефицитами.
7. Антивирусная терапия у пациентов с тяжелым сепсисом или СШ вирусной этиологии должна быть начата как можно быстрее.
8. При тяжелых воспалительных заболеваниях неинфекционной природы антимикробные препараты не используются.

Гемодинамическая поддержка и сопутствующая терапия

При тяжелом сепсисе и СШ используется инфузионная терапия:

- 1) кристаллоиды – препараты выбора;
- 2) препараты гидроксиэтилкрахмала использовать не рекомендуется;
- 3) альбумин применяется у пациентов, требующих больших доз кристаллоидов;
- 4) начальная водная нагрузка у пациентов с септической гипоперфузией и подозрением на гиповолемию должна составлять не менее 30 мл/кг кристаллоидов (часть дозы может быть заменена альбумином). В некоторых случаях требуются большие дозы и скорость введения;

- 5) введение кристаллоидов следует продолжать до улучшения гемодинамики: изменения пульсового давления, вариабельности ударного объема, артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Вазопрессоры

1. Использование вазопрессоров направлено на поддержание среднего уровня артериального давления ≥ 65 мм рт. ст.
2. Норэпинефрин – препарат выбора.
3. Адреналин может использоваться в качестве второго вазопрессора или замены норадреналина при необходимости.
4. Вазопрессин в дозе 0,03 ед/мин может использоваться одновременно с норадреналином для поддержания систолического давления и снижения дозы норадреналина.
5. Низкие дозы вазопрессина не рекомендованы в качестве монотерапии гипотензии при сепсисе, а дозы выше 0,03–0,04 ед/мин должны оставаться в резерве для «терапии отчаяния».
6. Допамин в качестве альтернативного вазопрессора должен назначаться только пациентам определенных групп (например, с низким риском тахикардии, брадикардией).
7. Фенилэфрин не рекомендован для лечения, за исключением случаев:
 - ✓ тахикардии, обусловленной приемом норадреналина;
 - ✓ стойкой гипотензии при высоком сердечном выбросе;
 - ✓ «терапии отчаяния», когда комбинация инотропов/вазопрессоров и низких доз вазопрессина не позволяет достичь целевых значений среднего артериального давления.
8. Использование допамина в низких дозах для защиты почек не рекомендовано в силу неэффективности.
9. Для контроля артериального давления всем пациентам, нуждающимся в вазопрессорах, необходимо как можно раньше установить артериальный катетер.

Инотропная терапия

1. Добутамин в дозе до 20 мкг/кг/мин может быть назначен или добавлен к вазопрессорам в случае:
 - ✓ дисфункции миокарда с увеличением давления наполнения и низким сердечным выбросом;
 - ✓ сохраняющейся гипоперфузии при адекватном внутрисосудистом объеме и нормальном среднем уровне артериального давления.
2. Не использовать стратегию увеличения сердечного индекса выше нормальных значений.

Глюкокортикостероиды

1. Не использовать гидрокортизон внутривенно для лечения СШ у взрослых, если инфузионная терапия и вазопрессоры способны поддерживать стабильную гемодинамику. При нестабильной гемодинамике возможно использование внутривенного гидрокортизона 200 мг/сут.

2. Не применять тест стимуляции адренокортико-тропного гормона для оценки потребности в глюко-кортикостероидах у взрослых с СШ.

3. Постепенно отменять гидрокортизон при отмене вазопрессоров.

4. Не назначать глюкокортикостероиды при сепсисе без шока.

5. Гидрокортизон применять в виде постоянной инфузии. С учетом изложенного алгоритм ведения пациента с сепсисом можно представить следующим образом (табл. 4) [37].

Таблица 4. Алгоритм ведения пациента с сепсисом

Действия врача	Выявляемые признаки	Ориентировочные признаки и их интерпретация
1. Собрать анамнез болезни и выяснить жалобы	Определить, как инфекция попала в организм, и найти первичный источник заражения. Определить, как началось заболевание, имеются ли признаки интоксикации, изменения на коже, жалобы, указывающие на проблемы с опорно-двигательным аппаратом, органами дыхания, почками, сердечно-сосудистой и центральной нервной системами	Для сепсиса характерны острое начало, быстрый подъем температуры до фебрильных значений, выраженные колебания в течение суток, озноб и потоотделение, слабость, тахикардия, гипотензия, анорексия, головная боль, бред, нарушения сознания и сна. На второй-третий день болезни может появиться экзантема. Часто поражается опорно-двигательный аппарат, отмечаются боль в суставах, отеки и гиперемия. Возможны множественные поражения органов. Входными воротами служат рана, язва, пролежни, ожоги, катетер, эндоскоп, эндотрахеальная трубка или трахеостома. При поиске первичного очага обнаруживаются гнойно-воспалительные процессы (абсцесс, флегмона, фурункул, остеомиелит, хронический тонзиллит, пневмония, пиелит, эндокардит). Если первичный очаг и входные ворота установить не удастся, диагностируют криптогенный сепсис
2. Собрать эпидемиологический анамнез	Эпидемиологический анамнез недостаточно информативен, так как чаще сепсис вызывается аутофлорой. Группа риска по возникновению сепсиса – пациенты, находящиеся в лечебных учреждениях, где сосредоточены больные с нарушениями в системе иммунитета	В стационарах, где находятся пациенты с ослабленным иммунитетом, получающие длительное лечение антибиотиками и иммунодепрессантами, могут присутствовать госпитальные штаммы бактерий с повышенной вирулентностью и устойчивостью к противомикробным препаратам. Источниками инфекции могут быть как пациенты, так и медицинский персонал. Инфекция передается, в частности, через медицинские инструменты и предметы обихода
3. Изучить анамнез жизни	Сопутствующие хронические заболевания, полученные травмы, операции, нахождение в зоне проникающей радиации, прием различных лекарственных средств, гинекологический анамнез	Важно учитывать наличие острых или хронических воспалительных заболеваний с образованием гноя, ВИЧ-инфекций и других состояний, обусловленных ослаблением иммунитета. Кроме того, имеют значение хронические интоксикации, вызванные злоупотреблением алкоголем или наркотиками, нарушение обмена веществ, например сахарный диабет или гипотиреоз. Важно также принимать во внимание прием препаратов, подавляющих иммунную систему, в частности цитостатиков и глюкокортикостероидов. Необходимо учитывать выполненные оперативные вмешательства, инъекции и травмы, включая внебольничные аборты и роды
4. Провести клиническое обследование больного:		
■ температура тела, кожа и слизистые оболочки;	измерять температуру тела каждые три часа. Внимательно осмотреть кожу (окраска, сыпь, раны, воспалительные очаги, стомы, катетеры) и слизистые оболочки, описать их изменения;	резкое повышение температуры тела с ознобом или изменение характера лихорадки является первым симптомом болезни. Температура достигает 39–40 °С с большими суточными колебаниями, снижение сопровождается обильным потоотделением. Кожные покровы и слизистые бледные, иногда с желтушным оттенком. Сыпь и экзантема появляются в первые дни, высыпания могут быть пустулезными, пустулезно-геморрагическими или геморрагическими. При септическом эндокардите возможны эмболические некрозы на ладонях, стопах, пальцах. Возможна сухая гангрена фаланг пальцев, носа, мочек ушей. Сыпь может быть аллергической, не связанной с приемом лекарственных средств. Поражения кожи служат входными воротами инфекции или первичным очагом сепсиса. Для выявления воспаления осматривают раны, язвы, травмы, ожоги, катетеры, стомы. Первичные очаги могут быть представлены инфильтратами, абсцессами, фурункулами, флегмонами;

■ периферические лимфатические узлы;	последовательно осмотреть все группы лимфатических узлов;	вовлечение в процесс лимфатических узлов для сепсиса нехарактерно, однако при наличии наружного первичного очага возможен регионарный лимфаденит;
■ органы дыхания;	определить частоту дыхания, провести перкуссию и аускультацию легких;	преобладают симптомы дыхательной недостаточности: затрудненное дыхание, синюшность конечностей. Возможны ослабление легочного звука, незначительные хрипы. Данные физикального обследования часто оказываются скудными, поскольку деструктивный компонент доминирует над воспалительным;
■ сердечно-сосудистая система;	определить характер и частоту пульса, границы сердца, выслушать его тоны, измерить АД. Осмотреть поверхностные сосуды;	обычно отмечается тахикардия. При сепсисе часто поражаются клапаны (митральный, аортальный), поэтому выслушивается грубый систолический шум. Может развиваться миокардит, что проявляется расширением границ сердца, нарушением ритма, глухостью тонов, снижением сократительной способности миокарда. АД снижается и резко падает при инфекционно-токсическом шоке. Часто встречаются васкулиты, флебиты, тромбозы, артерииты, тромбозы;
■ желудочно-кишечный тракт;	провести осмотр языка, органов брюшной полости;	язык обложен. Вовлечение органов пищеварения в септический процесс, если они не являются первичным очагом, наблюдается редко. Появление профузного поноса, примесь крови в кале на фоне лечения чаще всего связаны с длительной массивной антибиотикотерапией. Характерен гепатолиенальный синдром;
■ мочеполовая система;	выявить наличие дизурических явлений, провести наружный осмотр области почек и половых органов;	возможны жалобы на боль в поясничной области, снижение количества мочи, положительный симптом поколачивания по пояснице, моча может быть мутной с красноватым оттенком. Половые органы, если не являются источником септического процесса (самопроизвольный выкидыш, внутриутробная гибель плода, внебольничный аборт, эндометрит), поражаются редко;
■ центральная нервная система	оценить уровень сознания, выявить наличие менингеальных и очаговых симптомов поражения центральной нервной системы	при тяжелом течении наблюдаются спутанность сознания, дезориентация, психомоторное возбуждение, бред, галлюцинации, сопор, кома, при менингите – ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Брудзинского, при тромбозах сосудов головного мозга – судороги, нарушение ритма дыхания, очаговые симптомы поражения центральной нервной системы
5. Интерпретировать результаты лабораторных исследований	Общий анализ крови, мочи, спинномозговой жидкости, биохимический анализ крови, бактериологическое исследование крови, мочи, мокроты, гнойного содержимого элементов сыпи, отделяемого гнойных очагов, спинномозговой жидкости	Гемограмма: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, гипохромная анемия, увеличение скорости оседания эритроцитов. Лейкопения и лимфоцитопения – плохие прогностические признаки. Анализ мочи: снижение плотности, появление белка, цилиндров, увеличение уровней лейкоцитов, эритроцитов, бактериурия. Анализ спинномозговой жидкости: мутный ликвор, нейтрофильный плеоцитоз, повышенная концентрация белка, сниженное содержание глюкозы при вторичном гнойном менингите. Биохимический анализ крови: повышение уровней билирубина, трансаминаз и других ферментов, мочевины и креатинина, снижение содержания белка, особенно альбуминов. Подтверждение диагноза – выделение гемокультуры до начала антимикробной терапии, взятие крови 4–6 раз в сутки с соблюдением асептики. Желательно подтвердить выделение гемокультуры из других биосубстратов
6. Интерпретировать результаты вспомогательных исследований	Рентгенологическое исследование легких и придаточных пазух носа. УЗИ органов брюшной полости, почек, УЗИ сердца (трансэзофагеальное), ЭКГ	На рентгенограмме легких видна полисегментарная пневмония, иногда слабовыраженная инфильтрация. Через несколько дней от начала процесса появляются полости распада, возможен плеврит, увеличение размеров сердца, жидкость в перикарде. УЗИ печени и селезенки показывает диффузный паренхиматозно-мезенхимальный гепатит, возможно абсцедирование и увеличение селезенки. УЗИ почек выявляет увеличение размеров, очаговые изменения. На створках клапанов или пристеночно обнаруживаются бородавчатые наложения, возможна перфорация или отрыв створок. Границы сердца расширены, ритм и проводимость нарушены, вольтаж зубцов снижен

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование. ЭКГ – электрокардиограмма.

Заключение

Сепсис остается одной из нерешенных проблем современной медицины во всем мире. По оценкам, сепсис является причиной 20% всех летальных исходов в мире. В 2019–2020 гг. было проведено исследование эпидемиологии сепсиса на примере Швеции. По состоянию на 2019 г. зафиксирован 295 531 случай госпитализаций, в 457 из них имели место клинические критерии сепсиса. Заболеваемость сепсисом среди госпитализированных пациентов составила 4,1%, что соответствует 747 пациентам с сепсисом на 100 тыс. человек [38].

Согласно данным исследований, проведенных в ОРИТ Санкт-Петербурга, в 2006–2007 гг. частота встречаемости сепсиса среди пациентов ОРИТ составила 35 случаев на 100 человек, в 2015 г. – 15 случаев [39].

Имеются сложности с сопоставлением данных о сепсисе, тяжелом сепсисе и СШ, а также с оценкой информации о внебольничном и внутрибольничном сепсисе. Расширение знаний об эпидемиологических

особенностях сепсиса позволяет менять подходы к диагностике заболевания.

Крайне важна профилактика сепсиса. Среди основных профилактических мероприятий можно выделить повышение осведомленности населения о сепсисе, выявление лиц, подверженных риску развития заболевания, своевременную диагностику, а также лечение сопутствующих заболеваний, способных спровоцировать развитие сепсиса и ухудшить его течение. Эпидемиологическая ситуация по сепсису продолжает ухудшаться из-за роста числа резистентных к антибиотикам штаммов бактерий, доли грибковых агентов, несвоевременного начала антибактериальной терапии, неблагоприятного состояния здоровья пациентов и других факторов.

Для улучшения качества жизни пациентов важны своевременная диагностика и лечение сепсиса. Лечение хронических инфекционных заболеваний, минимизация управляемых факторов риска, разработка программ скрининга для населения призваны снизить уровень заболеваемости сепсисом и смертности от него в будущем. 🍎

Литература

1. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика. Практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: Литтерра, 2006.
2. Никонов В.В., Соколов А.С., Феськов А.Э. Сепсис от древности до современности. Взгляд сквозь века. Медицина неотложных состояний. 2017; 3 (82): 73–81.
3. Сепсис. Классификация, клинико-диагностическая концепция, лечение / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и перераб. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
4. Ребенок Ж.А. Сепсис: современные проблемы. Минск: Четыре четверти, 2007.
5. Hotchkiss R.C., Swanson P.E., Freeman B.D. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction. Crit. Care Med. 1999; 27 (7): 1230–1250.
6. Ertel W., Morrison M.H., Wang P., et al. The complex pattern of cytokines in sepsis. Ann. Surg. 1991; 214 (2): 141–148.
7. Castelli G.P., Pognani C., Meisner M., et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. Crit. Care. 2004; 8 (4): 234–242.
8. Hack C.E., Aarden L.A., Thijs L.G. The role of cytokines in sepsis. Adv. Immunol. 1997; 66: 101–195.
9. Martin C., Boisson C., Haccoun M., et al. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor – alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. Crit. Care Med. 1997; 25 (11): 1813–1819.
10. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление – миф или реальность? Вестник РАН. 2004; 74 (3): 219–227.
11. Fraser J., Arcus V., Baker E., Proft T. Superantigens – powerful modifiers of the immune system. Mol. Med. Today. 2000; 6 (2): 125–132.
12. Грачев С.В., Пак С.Г., Малов В.А., Городнова Е.А. Современные аспекты патогенеза сепсиса. Терапевтический архив. 2003; 11 (78): 84–88.
13. Лазанович В.А., Степанюк В.Н., Смирнов Г.А. и др. Биомаркеры воспаления в прогнозе исхода абдоминального сепсиса. Фундаментальные исследования. 2012; 4 (2): 311–315.
14. Карсанов А.М., Маскин С.С., Слепушкин В.Д. и др. Клинико-эпидемиологическое значение системного воспаления и сепсиса. Вестник хирургии. 2015; 4 (174): 99–103.
15. Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса. Архив патологии. 2016; 6 (78): 3–8.
16. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit. Care Med. 2013; 41 (2): 580–637.
17. Ortego A., Gaieski D.F., Fuchs B.D., et al. Hospital-based acute care use in survivors of septic shock. Crit. Care Med. 2015; 43 (4): 729–737.
18. Bauman Z.M., Killu K.F., Rech M.A., et al. Racial differences in vasopressor requirements for septic shock. Shock. 2014; 41 (3): 188–192.

19. Rodríguez-Gaspar M., Santolaria F., Jarque-López A., et al. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine*. 2001; 15 (4): 232–236.
20. Van Dissel J.T., van Langevelde P., Westendorp R.G.W., et al. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patient. *Lancet*. 1998; 351 (9107): 950–953.
21. Pruitt J.H., Copeland E.M.I., Moldawer L.L. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome and septic shock. *Shock*. 1995; 3 (4): 235–251.
22. Кулибаба Д.М. Токсико-септический шок при перитоните: клинико-экспериментальное исследование: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1998.
23. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление. 2008; 7 (1): 15–23.
24. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации / под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
25. Гопчук Е.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза. Здоровье женщины. 2015; 8: 159.
26. Уткин Е.В., Кулавский В.А. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
27. Чаунин А.В. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки у женщин репродуктивного возраста: диагностика, современные принципы лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2010.
28. Подзолкова Н.М. Патогенез, диагностика и лечение гнойных воспалительных заболеваний придатков матки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.
29. Levenson R.B., Camacho M.A., Horn E., et al. Eliminating routine oral contrast use for CT in the emergency department: impact on patient throughput and diagnosis. *Emerg. Radiol*. 2012; 19 (6): 513–517.
30. Бочоришвили В.Г. Актуальные проблемы диагностики и лечения сепсиса. Фармацевтическая наука. 1979; 3 (21): 88–94.
31. Дмитриева Н.В. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения / под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой, Е.Г. Громовой. М.: АБВ-пресс, 2018.
32. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний. М.: Медицина, 2002.
33. Хаитов Р.М. Иммуноотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
34. Chalfin D.B., Trzeciak S., Likourezos A. Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Crit. Care Med*. 2007; 6 (35): 1477–1483.
35. Гостищев В.К. Общая хирургия. Изд. 4-е, испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
36. Хирургический сепсис. Учебно-методическое пособие. Бишкек: Издательство Кыргызско-Российского Славянского университета, 2006.
37. Serafim R., Gomes J.A., Salluh J., Póvoa P. A comparison of the Quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2018; 153 (3): 646–655.
38. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 762–774.
39. Гоманова Л.И., Бражников А.Ю. Сепсис в XXI веке: этиология, факторы риска, эпидемиологические особенности, осложнения, профилактика. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021; 20 (3): 107–117.

Sepsis and Its Clinical and Diagnostic Aspects

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, N.A. Semin⁴, D.D. Volchek⁵

¹ Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Russian University of Medicine

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Tula City Clinical Hospital of Emergency Medicine named after D.Ya. Vanykin

⁵ Medical Institute of Tula State University

Contact person: Nikita A. Semin, flowwyone@yandex.ru

The article discusses the etiology, pathogenesis, prevalence and diagnosis of sepsis. Special attention is paid to modern methods of treatment: antibacterial and detoxification therapy, correction of water-electrolyte balance, maintenance of hemodynamics. The need for knowledge of algorithms for managing patients with sepsis is emphasized.

Keywords: sepsis, diagnosis, treatment, pelvic inflammatory diseases, septic shock

Вульвовагинальные инфекции: между клиническими рекомендациями и здравым смыслом

Вульвовагинальные инфекции (ВВИ) остаются одной из наиболее актуальных проблем гинекологии в силу высокой распространенности, частых рецидивов и негативного влияния на функции репродуктивной системы. Современным принципам диагностики и лечения ВВИ был посвящен симпозиум, организованный в рамках X Общероссийской конференции «Репродуктивный потенциал России: весенние контраверсии».

Вагинальные инфекции и репродуктивное здоровье

Проблема охраны репродуктивного здоровья женщин остается крайне актуальной. Как отметила Марина Борисовна ХАМОШИНА, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов (МИ РУДН) им. Патриса Лумумбы, на протяжении последних 20 лет сохраняется повсеместная тенденция к росту генитальных и экстрагенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний. Наиболее острые грани клинически важных проблем, обусловленных генитальными инфекциями, представлены атипичным течением инфекционного процесса, склонностью к хронизации, доказанным негативным влиянием на репродуктивную функцию женщин и мужчин. Без сомнения, генитальные инфекции – доказанный фактор снижения качества жизни и перинатального риска.

Существенное влияние на репродуктивное здоровье женщин оказывают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), которые, как правило, развиваются вследствие восходящей инфекции из нижних отделов половых путей. Это четко прописано в клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) «Воспалительные болезни женских тазовых органов» (2024). Критерии качества при ведении пациенток с ВЗОМТ помимо осмотра, клинического анализа крови с исследованием уровня С-реактивного белка включают выполнение микроскопического исследования влагалищных мазков, молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на выявление инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), культуральное исследование. Установлено, что мочеполовые инфекции и дисбиотические нарушения половых путей – значимые

причины невынашивания беременности и преждевременных родов. Бактериальная колонизация нижних отделов половых путей *Streptococcus agalactiae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* считается фактором риска послеродового эндометрита. В клинических рекомендациях дефиниции вагинальных инфекций клинической практики представлены десквамативным воспалительным вагинитом (ДВВ), неосложненным и осложненным кандидозным вульвовагинитом (КВВ), аэробным вагинитом (АВ), смешанным вагинитом (СВ) и др.

Бесспорно, адекватный диагноз – залог успеха лечения ВВИ¹. Так, всем пациенткам с цервицитом/вагинитом рекомендовано обследование на наличие ИППП. Предпочтительным лабораторным методом диагностики ИППП, обусловленных *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, признан метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

¹ Радзинский В.Е., Гуцин А.Е., Соловьева А.В. и др. Терапия вагинитов различной этиологии: результаты наблюдательного исследования «МИКСТ». StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2024; 1: 35–42.



10-я Общероссийская конференция «Репродуктивный потенциал России: весенние контраргументы – 2025»

Наиболее простым и быстрым методом диагностики ВВИ считается микроскопическое исследование. Не утрачивает актуальности и рН-метрия, проводимая по умолчанию. Следует помнить, что показатель рН отделяемого слизистой оболочки при КВВ находится в пределах референсных значений (3,5–4,5). Повышенный уровень рН (> 4,5) характерен для острого АВ, ДВВ и урогенитального трихомониаза, бактериального вагиноза (БВ).

Вагинальные мазки являются оптимальным типом образцов для женщин, проходящих тестирование на хламидиоз, гонорею или трихомониаз².

Вагинит – это всегда воспаление. Именно поэтому наличие или отсутствие воспаления считается основанием для идентификации патологического состояния влагалища. Простой факт обнаружения *G. vaginalis* и *Atopobium vaginae* не дает оснований для подтверждения диагноза БВ³.

По оценкам, среди инфекционных заболеваний влагалища преобладают смешанные инфекции: если на долю АВ приходится 40,85%, то на долю смешанного АВ – 59,15%, АВ + БВ – 42,86%, АВ + КВВ – 30,95%, АВ + трихомонадный вагинит – 26,19%. Терапия первого выбора без лабораторно подтвержденного диагноза носит характер эмпирической⁴.

При сочетании аэробов и анаэробов терапия целесообразно начинать с элиминации аэробов, поскольку именно они запускают воспаление и выступают в роли доминантных возбудителей. Широкий спектр бактерицидного действия, клиническая эффективность, нивелирование риска кандидозной реинфекции и минимальное влияние на биоценоз влагалища являются приоритетными

условиями при выборе препарата для лечения вагинита³.

В клинических рекомендациях РОАГ для лечения вагинитов предусмотрены антибиотики (полимиксин В, линкозамиды – клиндамицин), синтетические антимикробные препараты (метронидазол, тинидазол, нифурател, орнидазол, секнидазол), аминогликозиды, противогрибковые средства (миконазол, тиокконазол, нистатин, клотримазол, натамицин) и антисептики. Для лечения АВ, ДВВ, СВ рекомендована интравагинальная антимикробная терапия в различных комбинациях, для лечения КВВ – противогрибковые средства интравагинально и/или системно. В связи с этим особый интерес представляет комбинация препарата группы имидазола и антимикотика, которая характеризуется широким спектром действия, минимальным влиянием на микробиоту влагалища и зарегистрирована по показанию «смешанные вагинальные инфекции наряду с моноинфекциями» (БВ, КВВ, АВ). Показаниями к применению комбинации тинидазола 150 мг + тиокконазола 100 мг, суппозитории вагинальные, является вагинит, вызванный возбудителями рода *Candida*, *Trichomonas* и *Gardnerella* (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит), а также микст-инфекции.

В настоящее время терапия вагинальных инфекций проводится в два этапа: первый – элиминация патогенных или условно патогенных микроорганизмов, второй – создание оптимальной физиологической среды во влагалище для восстановления нормального или максимально приближенного к норме микробиоценоза. Однако второй этап, подразумевающий

восстановление нормоценоза, в проекте клинических рекомендаций РОАГ не отражен. Между тем клиническая практика предусматривает действия, направленные на восстановление состояния здоровья, при этом ожидание благоприятного исхода вполне обоснованно. В данном аспекте более прогрессивной представляется позиция Международной гильдии специалистов по ИППП (The International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI), которая в рекомендациях 2019 г. указала на необходимость активно внедрять в клиническую практику двухэтапный метод терапии БВ, КВВ, АВ, поскольку оба этапа являются важными и взаимодополняющими.

«Сегодня мы балансируем между клиническими рекомендациями и здравым смыслом. При выборе препарата необходимо учитывать его доказанное минимальное воздействие на биоценоз влагалища», – пояснила эксперт.

Если врач и пациентка основную цель лечения видят в максимально быстром излечении без рецидивов, то у возбудителя задача иная – не дать себя убить. Для этого и создаются микробные биопленки, способствующие формированию резистентности к антибиотикам. Подтверждение тому – частая реинфекция макроорганизма грибами рода *Candida*.

Биопленка – это сообщество микроорганизмов, способных выжить в неблагоприятных условиях. Миконазол препятствует образованию биопленок, блокируя переход *Candida* из дрожжевой формы в агрессивную, вирулентную за счет активации синтеза фарнезола в клетках *Candida*. Фарнезол подавляет формирование агрессивных (гифальных) форм гриба и образование биопленок.

² Aaron K.J., Griner S., Footman A., et al. Vaginal swab vs urine for detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis: a meta-analysis. Ann. Fam. Med. 2023; 21 (2): 172–179.

³ Биоценоз влагалища. Нормы. Нарушения. Восстановление / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Савичевой. М.: StatusPraesens, 2023.

⁴ Bowden S.J., Doulgeraki T., Bouras E., et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. BMC Med. 2023; 21 (1): 274.

Не секрет, что пациентки предпочитают короткий курс терапии ВВИ. Некомплаентность считается одной из важных причин недостаточной эффективности лечения. Только половина больных принимает лекарственные средства в соответствии с назначением врача. По данным опроса, 54% респондентов прекращают прием препарата досрочно. Установлено, что при использовании препарата свыше семи дней значительно возрастает риск досрочного прекращения курса. Для клиницистов это особенно важно при ведении беременных или планирующих беременность женщин, выполнении кольпоскопии, цитологического исследования, инвазивных лечебных или диагностических процедур, хирургического вмешательства. Значение имеет качественная прегравидарная подготовка женщин с вагинальными инфекциями. «В нашей третьей версии протокола по прегравидарной подготовке рекомендована двухэтапная терапия бактериального вагиноза», – констатировала профессор М.Б. Хамошина. Первый этап включает эрадикацию БВ-ассоциированных микроорганизмов с помощью антимикробных средств, предпочтительно топических форм. Второй этап – восстановление

достаточного количества лактобактерий за счет использования пре- и пробиотиков.

Результативная элиминация ассоциации возбудителей, минимальное влияние на биоценоз влагалища, желаемые сроки лечения, снижение акушерских и пролиферативных рисков – обязательные условия качественной прегравидарной подготовки.

Исследования показали, что измененный микробиом влагалища повышает риск CIN и рака шейки матки в 1,6 раза⁴. Между тем проведенный в 2024 г. опрос 1202 респонденток продемонстрировал, что только 49,8% из них сдавали мазок из шейки матки на цитологию не более года назад, 16% затруднились ответить, 19,9% сдавали мазок несколько лет назад, 6,7% – более пяти лет назад, а 7,4% не сдавали никогда.

В настоящее время всем пациенткам рекомендуется проведение анализа анамнестических данных с целью выявления факторов риска развития CIN. Однако в период лечения генитальных инфекций мазок для цитологического исследования брать не следует. Именно поэтому особую актуальность приобретает качественное восстановление нормоценоза влагалища.

В клинических рекомендациях по интраэпителиальной неоплазии в дополнение к основной тактике показано использование иммуномодуляторов. В исследованиях с низким уровнем доказательности зафиксированы положительные результаты в отношении препаратов на основе дииндолилметана, инозина пранобекса и др.

Определенные перспективы в лечении инфекции, вызываемой *T. vaginalis*, связаны с новым гидрогелем на основе желатиновой камеди, содержащим нанокapsулы для вагинального введения индола-3-карбинола. В экспериментальном исследовании на животных продемонстрирована более высокая активность нанокapsулированного гидрогеля с контролируемым высвобождением индол-3-карбинола в отношении *T. vaginalis* в отсутствие раздражающего воздействия на слизистую оболочку влагалища⁵. «Не исключено, что в будущем мы сможем дииндолилметаном в нанокapsулах лечить вагинальные инфекции, не нарушая нормоценоз и способствуя повышению уровня репродуктивного здоровья», – отметила профессор М.Б. Хамошина, завершая выступление.

Новости диагностики вульвовагинальных инфекций: овладеть знаниями в условиях реальной практики

По словам Алевтины Михайловны САВИЧЕВОЙ, заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, руководителя лаборатории микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, в диагностике ВВИ особая роль отводится микробиологическим исследованиям.

Согласно международным рекомендациям, основные методы лабораторной диагностики ВВИ включают микроскопические исследования (прямую микроскопию, микроскопию мазков, окрашенных по Граму), посев на дрожжеподобные грибы и *N. gonorrhoeae* (для определения антибиотикорезистентности), мультиплексные методы ПЦР

(панель *Candida*, панель БВ, панель ИППП)⁶.

Прежде всего оценивают микробиоценоз гениталий и определяют соотношение лейкоцитов и эпителиальных клеток, базальных и парабазальных клеток, наличие лактобацилл и других микроорганизмов, ключевых клеток, дрожжеподобных грибов, трихомонад. Оценка врачом воспалительной реакции на основании физикального осмотра и микроскопического исследования позволяет правильно взять материал для исследования

⁵ Osmari B.F., Giuliani L.M., Reolon J.B., et al. Gellan gum-based hydrogel containing nanocapsules for vaginal indole-3-carbinol delivery in trichomoniasis treatment. Eur. J. Pharm. Sci. 2020; 151: 105379.

⁶ Eleutério J.Jr., Campaner A.B., de Carvalho N.S. Diagnosis and treatment of infectious vaginitis: proposal for a new algorithm. Front. Med. (Lausanne). 2023; 10: 1040072.

и направить его для уточнения диагноза. При этом необходимо учитывать возрастные изменения вагинального микробиоценоза.

Микроскопическое исследование с оценкой микробиоценоза влагалища считается основным скрининговым методом диагностики БВ. Выделяют биопленочный и небактериальный БВ. Биопленочный БВ характеризуется уровнем $\text{pH} > 5,3$, большим количеством слущенных клеток многослойного плоского эпителия с адгезированными на них бактериями (ключевые клетки), выраженным анаэробным дисбиозом. При небактериальном БВ ключевые клетки отсутствуют, имеет место небольшое количество лейкоцитов (соотношение лейкоцитов и клеток эпителия $< 1:1$). Могут быть обнаружены парабазальные и базальные клетки, псевдоключевые клетки (лактобациллы и др.).

У половины пациенток, получающих адекватное лечение, наблюдаются рецидивы БВ. Если в течение года отмечается не менее трех эпизодов БВ, говорят о рецидивирующем характере БВ. Именно с биопленками связаны затяжное течение и хронизация процесса, неэффективность методов традиционной антимикробной терапии, рецидивирование БВ.

Для диагностики АВ используется микроскопический метод с оценкой микробиоценоза влагалища. При наличии воспаления в вагинальном отделяемом появляются эпителиальные клетки нижних слоев, такие как базальные/парабазальные клетки, соотношение лейкоцитов и эпителия $> 5:1$, чаще $10:1$, снижение количества лактобацилл и увеличение количества других (нелактобациллярных) видов бактерий, отсутствие ключевых клеток.

Микроскопическое исследование считается основным методом диаг-

Алгоритм диагностики вагинальных инфекций включает комплексный подход с использованием как микроскопических исследований (правильная микроскопия), так и молекулярно-биологических методов (Фемофлор-16). При рациональном использовании этих методов диагностики ВВИ можно быстро и качественно поставить диагноз и вовремя начать лечение

ности КВВ. Лабораторная диагностика КВВ заключается в выявлении мицелия и дрожжеподобных грибов. Согласно международным рекомендациям, культуральное исследование рассматривают в качестве золотого стандарта диагностики КВВ. Наличие трех и более острых случаев в течение года свидетельствует о рецидивирующем характере КВВ.

При неосложненном КВВ показано применение азолов (миконазол, клотримазол, эконазол), а также флуконазола, при рецидивирующем КВВ – местные и пероральные противогрибковые препараты. Беременным назначают местные формы азолов, причем более длительным курсом (7–14 дней).

Микроскопическое исследование проводится в целях диагностики СВ. Например, для АВ + БВ характерно выраженное воспаление, когда соотношение лейкоцитов и эпителия достигает $15:1$, а также наличие ключевых клеток, стрептококков, *Gardnerella* и др. При рецидивирующем характере показаны обследование на ИППП и поиск иммуносупрессии.

Учитывая полимикробную природу вагинальных инфекций, целесообразно применять молекулярные методы (Флороценоз, Фемофлор). При СВ рекомендована комбинированная терапия: метронидазол + миконазол, метронидазол + миконазол + лидокаин, тиокконазол + тинидазол, тиокконазол + тинидазол + лидокаин⁶.

Хорошую эффективность против микст-инфекций демонстрирует комбинация тиокконазола и тинидазола (Гайномакс). Тиокконазол воздействует на грибы (*Candida*), аэробы (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp.) и анаэробы (*G. vaginalis*, *Bacteroides* spp.), тинидазол – на простейшие (*T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*) и анаэробы (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp.).

Тинидазол – мощное антибактериальное средство, безопасное для собственных лактобацилл⁷.

В исследовании с участием 65 беременных с БВ и КВВ применение препарата Гайномакс в форме суппозитория коротким (трехдневным) или более продолжительным (семидневным) курсом ассоциировалось с уменьшением бактериальной массы до нормальных значений, повышением количества лактобактерий и нормализацией уровня pH в обеих группах⁸. Таким образом, Гайномакс способствует повышению количества лактобактерий и нормализации уровня pH при лечении беременных с БВ и КВВ⁹.

Установлено, что тиокконазол имеет самую низкую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) по сравнению с другими препаратами. При этом тиокконазол вызывает подавление роста большинства возбудителей при концентрациях значительно ниже его МИК. В концентрациях,

⁷ Shikh E.V., Lazareva N.B., Ponomarenko T.M. Short courses of antimicrobial therapy for bacterial vaginosis: the possibilities of modern pharmacology: a review. *Gynecology*. 2022; 24 (4): 271–276.

⁸ Каткова Н.Ю., Гусева О.К., Качалина О.В. и др. Лечение вагинитов при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2020; 4.

⁹ Инструкция по медицинскому применению препарата Гайномакс. ЛП-000007.

в четыре раза превышающих его МИК, тиоконазол оказывает быстрый (в течение часа) фунгицидный эффект.

Ученые сравнивали способность пяти имидазолов – клотримазола, эконазола, кетоконазола, миконазола и тиоконазола ингибировать и убивать *C. albicans*¹⁰. При поражении *C. albicans* (анализ минимальной фунгицидной концентрации) тиоконазол был наиболее активным в ряде анализов. При этом он вызывал гибель всех изолятов в течение восьми часов, в то время как остальные исследуемые препараты не приводили к гибели даже одного изолята в течение указанного периода времени.

Золотым стандартом диагностики трихомонадной инфекции признаны молекулярные методы, характеризующиеся высокой чувствительностью и специфичностью (100%), позволяющие получить результат за час. Основным классом лекарственных средств, используемых при трихомонадной инфекции, считаются 5-нитромидазолы. Рекомендуются

международный стандарт лечения трихомонады – метронидазол перорально 400–500 мг два раза в день в течение семи дней.

Резюмируя сказанное, профессор А.М. Савичева подчеркнула, что алгоритм диагностики вагинальных инфекций включает комплексный подход с использованием как микроскопических исследований (правильная микроскопия), так и молекулярно-биологических методов (Фемофлор-16). При рациональном использовании этих методов диагностики ВВИ можно быстро и качественно поставить диагноз и вовремя начать лечение.

Далее профессор А.М. Савичева кратко прокомментировала две распространенные ситуации.

Например, при остром вагините врач назначает пациентке удобную для нее трехдневную комбинированную терапию. На какой день назначить повторный прием, чтобы сделать контрольный мазок? Подходит ли для такого случая микроскопия?

По словам эксперта, микроскопия предпочтительна. Но контроль

следует осуществлять не ранее чем через неделю после окончания терапии. Нужно, чтобы препарат вывелся из очага, а микробиоценоз восстановился.

Нередко пациентки затрудняются ответить на вопрос, отмечались ли у них случаи вагинальных инфекций за последний год. Как можно заподозрить хронический вагинит или рецидивирующий бактериальный вагиноз на основании результатов лабораторного исследования? Имеется ли ключевой маркер?

Профессор А.М. Савичева пояснила, что никаких ключевых лабораторных маркеров нет. Но следует ориентироваться на выписки и заключения лечащих врачей.

Завершая выступление, профессор А.М. Савичева констатировала, что темп жизни современной женщины требует использования быстрых и качественных методов диагностики и кратковременных курсов терапии: «Это правильная микроскопия плюс методы амплификации нуклеиновых кислот, а также трехдневный курс лечения комбинированным препаратом Гайномакс».

Нюансы терапии вульвовагинальных инфекций. Взгляд гинеколога

Как известно, вагинальные выделения – один из самых частых поводов для обращения женщин за медицинской помощью. Но, как отметила Ирина Геннадьевна ШЕСТАКОВА, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования МИ РУДН, увеличение объема выделений не всегда служит признаком заболевания и не требует незамедлительного лечения, поскольку речь может идти о проявлении физиологической лейкореи. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению вульвовагинальных

заболеваний (The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) 2023 г., изменения влагалищной микробиоты в отсутствие симптомов не требуют лечения. Микроскопия влагалищного мазка – один из первых шагов диагностики вагинитов.

Есть диагноз – есть лечение. При выборе алгоритма лечения следует учитывать его влияние на микробиом и возможность добиться устойчивого восстановления нормоценоза при минимальном риске рецидива. Между тем ошибки диагностики приводят к ятрогении. Поэтому врачу следует помнить о том, что вагинальная микрофлора здоровых

женщин репродуктивного возраста содержит свыше 1000 видов бактерий.

Врач лечит больную, а не анализ. На что необходимо ориентироваться при выборе терапии ВВИ? На клинический (симптомы) и микробиологический диагноз, анамнез (острый процесс или рецидив), лечение в прошлом, планирование беременности или наличие беременности в настоящее время, сопутствующие заболевания и терапию, предстоящие обследования/манипуляции/операции, наличие факторов риска рецидивирования.

Как уже отмечалось, пациентки ожидают от лекарственного средства положительного эффекта и максимально быстрого купирования симптомов (в идеале

¹⁰ Lefler E., Stevens D.A. Inhibition and killing of *Candida albicans* in vitro by five imidazoles in clinical use. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1984; 25 (4): 450–454.

на второй-третий день лечения). Этим требованиям соответствует Гайномакс плюс – комбинированный препарат для интравагинального применения, действие которого обусловлено входящими в его состав тинидазолом (300 мг), тиоконазолом (200 мг), лидокаином (100 мг). Гайномакс плюс показан к применению при вульвовагинитах – бактериальном, кандидозном, трихомонадном и/или в ассоциации со смешанной флорой, чувствительной к компонентам препарата, неспецифическом вагините¹¹. Способ применения: по одному суппозиторию на ночь в течение трех дней.

По оценкам, до 20% случаев КВВ носят рецидивирующий характер. Согласно рекомендациям IUSTI (2018), препаратами первой линии терапии признаны азолы. Лечение азолами приводит к облегчению симптомов и микробиологической эффективности у 80–90% пациентов, завершивших терапию. Краткосрочные препараты для местного применения (1–3 дня) эффективны при неосложненном КВВ. Большинство эпизодов рецидивирующего КВВ, вызванного *C. albicans*, хорошо отвечают на кратковременную пероральную или местную терапию азолами (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

Во время беременности используются только топические препараты.

Показано, что при поражении *C. albicans* тиоконазол по сравнению с клотримазолом, эконазолом, кетоконазолом и миконазолом наиболее активен и вызывает гибель всех изолятов в течение восьми часов¹⁰.

Осложненный, или рецидивирующий, КВВ (три и более эпизода в год) или тяжелый КВВ на фоне *C. non-albicans* является

Гайномакс плюс – комбинированный препарат для интравагинального применения, действие которого обусловлено входящими в его состав тинидазолом (300 мг), тиоконазолом (200 мг), лидокаином (100 мг). Гайномакс плюс показан к применению при вульвовагинитах – бактериальном, кандидозном, трихомонадном и/или в ассоциации со смешанной флорой, чувствительной к компонентам препарата, неспецифическом вагините. Способ применения: по одному суппозиторию на ночь в течение трех дней

показанием для проведения микробиологического посева на грибы. Важно также исключить факторы риска (сахарный диабет, иммунодефицит, применение глюкокортикостероидов, частое использование антибиотиков). Поддерживающая терапия должна проводиться часто, но оптимальный интервал неясен.

В большинстве случаев СВ обусловлен сочетанием КВВ и БВ. Другие типичные комбинации обусловлены *T. vaginalis* на фоне БВ, а также АВ и КВВ. СВ обычно сопровождается образованием полимикробных биопленок.

СВ и АВ относятся к группе заболеваний, сопровождающихся воспалительными процессами в слизистой оболочке влагалища, вызванными патогенной микрофлорой. Частыми причинами АВ являются стрептококковая и энтерококковая инфекции. АВ нередко сопровождается грибковой инфекцией. Тиоконазол, входящий в состав препарата Гайномакс, сочетает в себе противогрибковое действие против дерматофитов с антибактериальным эффектом в отношении грамположительных бактерий.

По оценкам, после лечения БВ пероральным метронидазолом в течение семи дней частота рецидивов через месяц составляет

23%, через три месяца – 43%, через 12 месяцев – 58%. Между тем терапия комбинацией метронидазола и миконазола в форме вагинальных суппозиториях позволяет достигать сразу нескольких целей: уничтожения максимума возбудителей при БВ, КВВ, АВ и СВ, предотвращения рецидивирования, разрушения биопленки, увеличения содержания лактобацилл^{12, 13}.

Завершая выступление, И.Г. Шестакова представила основные принципы подхода к выбору терапии пациенток с вагинальными инфекциями, которыми следует руководствоваться практическому врачу. Например, пациенткам с первым эпизодом инфекции или БВ за последний год, настроенным на быстрое излечение и планирующим беременность, выполнение ПАП-теста, операции или манипуляций, рекомендуется назначать терапию коротким трехдневным курсом. Пациенткам с третьим эпизодом кандидоза за последний год, рецидивом СВ или БВ, результатами чувствительности к антимикотикам (миконазол), с последним курсом лечения 1–3 дня назад, принимающим или планирующим применять антибиотики длительное время, показана терапия в течение 7–14 дней.

¹¹ Инструкция по применению препарата Гайномакс плюс. ЛПИ-007796.

¹² Инструкция по применению препарата Нео-Пенотран Форте. ЛСР-005559/09.

¹³ Оразов М.Р., Бриль Ю.А. О чем молчат женщины. Диспареуния и репродуктивное здоровье. Информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2019.

Дефициты эпохи изобилия: парадоксы гинекологической практики

На симпозиуме, посвященном актуальным проблемам женского здоровья, ведущие российские эксперты рассмотрели широкий круг вопросов, касающихся нарушений здоровья женщин, обсудили эффективные методы лечения и профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом витаминов, микроэлементов, гормонов, в частности в периоде менопаузы. Открывая дискуссию, председатель симпозиума, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, д.м.н., профессор Виктор Евсеевич РАДЗИНСКИЙ отметил, что на здоровье женщин влияет множество факторов, связанных с образом жизни. Важным условием эффективного ведения пациенток является индивидуальный подход к диагностике, профилактике и лечению с учетом возраста и периода жизни.

Баланс вагинальной микробиоты – фундамент женского здоровья. Чего не хватает для устойчивого равновесия

По словам Алевтины Михайловны САВИЧЕВОЙ, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, состояние здоровья женщины напрямую связано с гормональным балансом. Уровень эстрогена влияет на общее состояние, внешний вид, эмоциональность женщины. Сегодня хорошо известен эубиотический эффект эстрогенов и лактобацилл во влагалищной среде. Снижение уровня эстрогенов приводит к нарушению состава микробиоты и изменениям тканей влагалища. В частности, состояние многослойного плоского эпителия влагалища зависит от уровня эстрогенов. Их низкий уровень способствует развитию вагинальных симптомов, таких как сухость, раздражение, болезненность и диспареуния. При недостатке эстрогенов возрастает количество клеток парабазального и базального слоя^{1,2}.

Изменение уровня эстрогенов в организме женщины обуславливает количественные и качественные изменения микробиоты влагалища. Значение имеют возрастные особенности вагинального биотопа. Основу микробиоты влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста составляют лактобациллы, тогда как у женщин в пери- и постменопаузе наблюдаются истощение лактофлоры, увеличение количества представителей смешанной микрофлоры³. R.M. Brotman и соавт. определяли процентное содержание бактериальных таксонов, обнаруженных в бактериальных сообществах влагалища женщин в пери- и постменопаузе. Установлено, что состояние бактериального сообщества с низким содержанием лактобацилл связано с постменопаузой у пациенток с вульвовагинальной атрофией⁴. В исследовании L. Geng и соавт. показано, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) существенно

влияет на состав микробиоты влагалища. У пациенток в менопаузе на фоне МГТ разнообразие микробиоты влагалища уменьшается, а количество лактобацилл значительно увеличивается⁵.

Влагалищная микрофлора здоровой женщины характеризуется преимущественным наличием лактобацилл, продуцирующих молочную кислоту и перекись водорода. На фоне дисбиоза влагалища лактобациллы перестают доминировать, увеличивается микробное разнообразие, могут формироваться биопленочные синдромы.

Профессор А.М. Савичева отметила, что при нарушении вагинальной микробиоты, в том числе бактериальном вагинозе (БВ), терапия не всегда эффективна. Так, после антибиотикотерапии с купированием жалоб и симптомов иногда возникает реинфекция, персистенция полимикробных биопленок. Неэффективность лечения также может быть связана с наличием или формированием микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам. Именно поэтому при выборе метода

¹ Lauper U., Schlatter C. Adnexitis and pelvic inflammatory disease. Gynakol. Geburtshilfliche Rundsch. 2005; 45 (1): 14–18.

² Mac Bride M.B., Rhodes D.J., Shuster L.T. Vulvovaginal atrophy. Mayo Clin. Proc. 2010; 85 (1): 87–94.

³ Abou Chacra L., Fenollar F. Exploring the global vaginal microbiome and its impact on human health. Microb. Pathog. 2021; 160: 105172.

⁴ 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.

⁵ Geng L., Huang W., Jiang S., et al. Effect of menopausal hormone therapy on the vaginal microbiota and genitourinary syndrome of menopause in Chinese menopausal women. Front. Microbiol. 2020; 11: 590877.

10-я Общероссийская конференция «Репродуктивный потенциал России: весенние контрарверсии – 2025»

лечения пациенток с БВ следует учитывать факторы риска недостижения терапевтического эффекта и использовать новые, дополнительные стратегии⁶.

Как известно, БВ характеризуется нарушением микробиоценоза влагалища, снижением уровня *Lactobacillus* spp. или их полным отсутствием и увеличением микробного разнообразия во влагалище, прежде всего ассоциаций анаэробов и *Gardnerella vaginalis*. При БВ формируются бактериальные биопленки, оказывающие разрушающее действие на лактобациллы и другую нормальную микрофлору. Происходят адгезия вирулентных *G. vaginalis* на вагинальный эпителий, репликация и образование биопленки за счет потребления белков эпителия влагалища⁷.

Образование бактериальных биопленок и персистенция БВ-ассоциированных бактерий являются ведущими факторами развития рецидивов БВ. Кроме того, к факторам риска рецидивов БВ относят реинфекцию от непролеченного партнера, измененный иммунный ответ, отсутствие вагинальных лактобацилл после лечения и неэффективность лечения антибиотиками⁸.

Нередко БВ протекает бессимптомно. При наличии достоверных диагностических критериев БВ и отсутствии субъективных жалоб и симптомов терапии не требуется. Беременным с бессимптомным БВ рекомендуется проводить обследование и лечение.

Другим распространенным видом нарушений биоценоза влагалища

является кандидозный вульвовагинит (КВВ), вызываемый грибами рода *Candida*. Заболевание характеризуется длительным течением и частым рецидивированием, обусловленным формированием биопленок дрожжеподобных грибов и резистентностью возбудителей к антимикотическим препаратам.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют об эффективности пробиотических препаратов в комплексном лечении пациенток с рецидивирующим КВВ. Показано, что длительное использование пробиотиков, в состав которых входят лактобациллы, способствует формированию здоровой микробиоты влагалища, что снижает вероятность рецидива⁹.

Сегодня для применения в клинической практике доступен новый пероральный пробиотический комплекс MRM Nutrition Женский пробиотик. Он содержит эффективную дозу двух полезных штаммов *Lactobacillus* для восстановления и поддержания микрофлоры кишечника и иммунитета – *L. plantarum* и *L. paracasei*. В состав комплекса входят также D-манноза и экстракт клюквы, положительно влияющие на состояние женских мочевыводящих путей. Запатентованная формула MICROBAC™ повышает стабильность и доставку компонентов пробиотика, а также усиливает их действие. Взрослым рекомендовано принимать MRM Nutrition Женский пробиотик по две капсулы в день во время еды или в соответствии с указаниями врача.

Применение при БВ пробиотических препаратов, содержащих *L. plantarum* и *L. paracasei*, приводит к снижению рецидивов заболевания, положительно влияет на состав вагинальной и кишечной микробиоты¹⁰. Пероральный прием пробиотиков может быть эффективным методом для восстановления и сохранения вагинального эубиоза¹¹.

Показано, что пероральный прием пробиотика, в состав которого входит *L. plantarum*, улучшает колонизацию лактобактериями эпителиальных клеток влагалища и позволяет профилактировать рецидивы КВВ у женщин с рецидивирующим КВВ в анамнезе¹². Докладчик подчеркнула, что экстракт клюквы в комбинации с пробиотиками сегодня рассматривается как перспективная стратегия профилактики и лечения нарушений не только микробиоты влагалища, но и мочевого пузыря. Получены данные об эффективности применения лактобацилл, D-маннозы и экстракта клюквы в профилактике и терапии инфекций мочевыводящих путей, в частности при циститах, цистоуретритах, бактериурии¹³.

В исследовании с участием женщин в перименопаузе с неосложненным циститом прием комплекса, содержащего экстракт клюквы, D-маннозу, *L. plantarum* и *L. paracasei*, снижал частоту эпизодов цистита¹⁴.

Применение перорального пробиотика с экстрактом клюквы два раза в день в течение 26 недель способствует значительному снижению частоты рецидивирующих

⁶ Sousa L.G.V., Pereira S.A., Cerca N. Fighting polymicrobial biofilms in bacterial vaginosis. Microb. Biotechnol. 2023; 16 (7): 1423–1437.

⁷ Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2020; 19 (1): 5.

⁸ Vodstrcil L.A., Muzny C.A., Plummer E.L., et al. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. BMC Med. 2021; 19 (1): 194.

⁹ Wei G., Liu Q., Wang X., et al. A probiotic nanozyme hydrogel regulates vaginal microenvironment for *Candida* vaginitis therapy. Sci Adv. 2023; 9 (20): eadg0949.

¹⁰ Vicariotto F., Mogna L., Del Piano M. Effectiveness of the two microorganisms *Lactobacillus fermentum* LF15 and *Lactobacillus plantarum* LP01, formulated in slow-release vaginal tablets, in women affected by bacterial vaginosis: a pilot study. J. Clin. Gastroenterol. 2014; 48 Suppl 1: S106–S112.

¹¹ Koirala R., Gargari G., Arioli S., et al. Effect of oral consumption of capsules containing *Lactobacillus paracasei* LPC-S01 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. FEMS Microbiol. Ecol. 2020; 96 (6): fiae084.

¹² Vladareanu R., Mihu D., Mitran M., et al. New evidence on oral *L. plantarum* P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a randomized double-blind placebo-controlled study. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2018; 22 (1): 262–267.

¹³ Sihra N., Goodman A., Zakri R., et al. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. Nat. Rev. Urol. 2018; 15 (12): 750–776.

¹⁴ Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. J. Clin. Gastroenterol. 2014; 48 Suppl 1: S96–S101.

неосложненных инфекций мочевыводящих путей у женщин в пременопаузе¹⁵.

Более того, в исследованиях показано, что даже краткосрочный прием экстракта клюквы модулирует микробиоту кишечника человека и проявляет бифидогенный эффект¹⁶.

Российские ученые изучали биологическую активность и перспективы фармацевтического применения экстракта клюквы. Они установили, что биологически активные соединения клюквы имеют широкий спектр дей-

ствия, включая антиадгезивный эффект в отношении образования биопленки бактериальных штаммов¹⁷.

В заключение профессор А.М. Савичева подчеркнула, что исследования эффективности пробиотического комплекса, в состав которого входят экстракт клюквы, D-манноза, *L. plantarum* и *L. paracasei*, продолжаются. Полученные данные совместного культивирования различных микроорганизмов и пробиотических штаммов *L. plantarum* и *L. paracasei* показали, что лактобациллы обла-

дают высокой антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus agalactiae*, дрожжевых грибов рода *Candida*. Кроме того, *L. plantarum* и *L. paracasei* характеризуются высокой устойчивостью к большому числу антибиотиков. Именно поэтому пробиотик, содержащий в своем составе *L. plantarum* и *L. paracasei*, можно назначать в дополнение к антибиотикотерапии.

Когда гормоны в дефиците... От молодости до зрелости всего один «+»

Доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, к.м.н. Ольга Ивановна КЛИМОВА подробно рассмотрела вопросы эффективности альтернативных (негормональных) способов коррекции климактерических расстройств. Она подчеркнула, что современные женщины в возрасте старше 45 лет опровергают устаревшие представления о среднем возрасте. Они сохраняют активность, стремление к саморазвитию, желание жить полноценной жизнью, быть сексуальными и привлекательными. В профессиональном плане этот возраст можно определить как возраст высокого плато, или поколения руководителей. Накопленный опыт позволяет женщинам свободно принимать решения, самореализовываться. Женщин характеризует глобальная информированность,

неформальность взглядов, поиск эмоций, прагматизм.

Сегодня многие женщины старше 45 лет вынуждены одновременно заботиться о взрослеющих детях и пожилых родителях. Этот контингент называют «поколение сэндвич». Высокая финансовая и эмоциональная нагрузка приводит к тому, что представители «поколения сэндвич» не могут обеспечить собственные базовые потребности, не успевают заниматься здоровьем, что приводит к развитию хронических заболеваний¹⁸.

Как отметила докладчик, вопросы качества жизни женщин в этом периоде особенно актуальны. Женщины должны сохранить работоспособность, возможность полноценно функционировать, иметь свободу движений, здоровый сон и позитивное настроение. При этом важными направлениями поддержания качества жизни женщин в период менопаузального перехода являются профилактика и своевременное лечение возрастных изменений. Следует помнить, что у 65% женщин генитоуринарный

синдром возникает уже через год после начала менопаузы, у 84% женщин – через шесть лет¹⁹. Женщины предъявляют жалобы не только на сухость влагалища, диспареунию, дизурию, нежелание секса, но и на навязчивые мысли о старости, заниженную самооценку. Такие симптомы существенно влияют на качество жизни и со временем прогрессируют.

Своевременно начатая МГТ в отсутствие противопоказаний способна предупредить развитие заболеваний, связанных с дефицитом половых гормонов у женщин. Так, МГТ, начатая в первые десять лет постменопаузы, позволяет замедлить или исключить возраст-ассоциированные состояния и заболевания, в частности ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, нарушение обмена липидов, остеопороз, снижение мышечной массы и когнитивной функции, астеноневротический синдром, депрессию, генитоуринарный менопаузальный синдром²⁰. Тем не менее в России сохраняется крайне низкий уровень приема МГТ среди женщин – 1,3%. Гормонофобия среди врачей и пациентов остается нерешенной проблемой отечественной гинекологии.

¹⁵ Koradia P., Kapadia S., Trivedi Y., et al. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. Expert Rev. Anti. Infect. Ther. 2019; 17 (9): 733–740.

¹⁶ Lessard-Lord J., Roussel C., Lupien-Meilleur J., et al. Short term supplementation with cranberry extract modulates gut microbiota in human and displays a bifidogenic effect. NPJ Biofilms Microbiomes. 2024; 10 (1): 18.

¹⁷ Яшин А.Я., Яшин Я.И., Липеева А.В. Клюква: химический состав, биологическая активность и перспективы фармацевтического применения. Лаборатория и производство. 2022; 3–4: 56–59.

¹⁸ Lei L., Leggett A.N., Maust D.T. A national profile of sandwich generation caregivers providing care to both older adults and children. J. Am. Geriatr. Soc. 2023; 71 (3): 799–809.

¹⁹ Brady P.H., Gin G.T., Rosenblum E., Wilkinson L.D. Female pelvic conditions: genitourinary syndrome of menopause. FP Essent. 2022; 515: 32–42.

²⁰ Lobo R.A., Davis S.R., De Villiers T.J., et al. Prevention of diseases after menopause. Climacteric. 2014; 17 (5): 540–556.



10-я Общероссийская конференция «Репродуктивный потенциал России: весенние контраргументы – 2025»

По словам О.И. Климовой, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, стратегии профилактики и наблюдение при менопаузе и климактерических состояниях у женщин прежде всего включают модификацию образа жизни (снижение массы тела, отказ от вредных привычек, умеренные физические нагрузки), а также немедикаментозную терапию (когнитивно-поведенческую терапию, клинический гипноз, акупунктуру и др.). По желанию женщинам показаны занятия йогой, медитацией, релаксацией и дыхательной гимнастикой²¹.

Кроме того, в современной клинической практике активно применяется фитотерапия. В частности, фитоэстрогены давно используются в гинекологии, в том числе в качестве альтернативы МГТ у женщин в перименопаузе. Фитоэстрогены способствуют нормализации менструального цикла, устранению дисменореи и снижению выраженности симптомов предменструального синдрома (ПМС), уменьшению мастодинии и частоты приливов. Ряд авторов указывают на эффективность фитоэстрогенов в облегчении симптомов менопаузы²².

NOW Менопауза Саппорт – уникальный комплекс натуральных растительных компонентов для поддержания здоровья женщин в климактерическом периоде. В состав добавки включены экстракты таких растений, как дикий ямс, клевер луговой, дягиль лекарственный, витекс священный, клопогон кистевидный

(цимицифуга), солодка гладкая, малина обыкновенная, а также изофлавоны сои, экстракт имбиря аптечного и 5-гидрокситриптофан (5-НТР). Препараты, в состав которых входят фитоэстрогены и другие активные вещества растительного происхождения, могут быть полезны для профилактики и лечения не только типичных симптомов менопаузы, но и сопутствующих ей проявлений старения организма: снижения упругости кожи, остеопороза, неврологических и метаболических нарушений. Сегодня хорошо изучено влияние фитоэстрогенов на кожу. Выделяют эстрогеноподобное и негормональное действие фитоэстрогенов. К эстрогеноподобному относят активизацию работы фибробластов и синтеза коллагена (повышение эластичности кожи, предотвращение морщин), стимуляцию деления клеток базального слоя эпидермиса, интенсивное увлажнение (повышение уровней гиалуроновой кислоты и керамидов). Антиоксидантное, противовоспалительное действие, защита от ультрафиолетового облучения считаются негормональными эффектами фитоэстрогенов²³. Содержащиеся в NOW Менопауза Саппорт имбирь аптечный и 5-гидрокситриптофан воздействуют на центральную нервную систему: улучшают внимание, когнитивные способности и настроение, нормализуют сон, корректируют психоэмоциональные нарушения, а также оказывают тонизирующее действие²². В исследованиях последних лет показаны дополнительные эффекты

препаратов, включающих растительные экстракты с содержанием фитоэстрогенов, в профилактике ремоделирования костной ткани и снижении риска развития остеопороза. Фитоэстрогены активно участвуют в обменных процессах костной ткани, стимулируют развитие остеобластов, снижают резорбцию костной ткани²².

Докладчик отметила, что пациенткам с симптомами генитоуринарного менопаузального синдрома, такими как сухость, жжение и раздражение во влагалище, диспареуния, уретральный дискомфорт, можно рекомендовать масло бурачника лекарственного (огуречника). В состав NOW Масло огуречника (NOW Borage Oil) входит масло бурачника – источник жирных кислот, из которых полиненасыщенные жирные кислоты составляют 55%. В состав масла бурачника входит гамма-линоленовая кислота, уменьшающая синтез метаболитов окисления арахидоновой кислоты, активирующих воспалительную реакцию. NOW Масло огуречника характеризуется нейропротекторным, антиоксидантным, ранозаживляющим, противовоспалительным и антидепрессивным эффектами. Использование масла бурачника у женщин способствует улучшению лубрикации и поддержанию нормального уровня эстрогенов при ПМС, вазомоторных симптомах климактерия, масталгии, а также при заболеваниях кожных покровов (экземе, псориазе)^{22, 24}.

Существует ли таргетная терапия доброкачественной дисплазии молочной железы? Знаний много не бывает

Тему женского здоровья продолжила президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов, д.м.н., профессор Ирина

Всеволодовна КУЗНЕЦОВА. Она отметила, что, несмотря на все достижения в области диагностики, профилактики и лечения, проблема заболеваний молочной железы

остается актуальной во всем мире, поскольку распространенность как доброкачественных, так и злокачественных новообразований молочной железы неуклонно растет.

Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) является фактором риска рака молочной железы (РМЖ). При непролиферативной

²¹ Клинические рекомендации «Менопауза и климактерические состояния у женщины». Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2023.

²² Радзинский В.Е., Климова О.И., Орлова С.В. и др. Лекарственные растения в репродуктивной медицине. М.: Статус Презенс, 2023.

²³ Miadoková E. Isoflavonoids – an overview of their biological activities and potential health benefits. Interdiscip. Toxicol. 2009; 2 (4): 211–218.

²⁴ Yattoo M.I., Gopalakrishnan A., Saxena A., et al. Anti-inflammatory drugs and herbs with special emphasis on herbal medicines for countering inflammatory diseases and disorders – a review. Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 2018; 12 (1): 39–58.

форме ДДМЖ риск развития злокачественного процесса повышается незначительно (0,9%), при эпителиальной пролиферации без атипии – на 2%, а у пациенток с ДДМЖ с эпителиальной пролиферацией с атипией – до 31%.

У пациенток с РМЖ в семейном анамнезе в перименопаузе повышается риск развития всех форм ДДМЖ. В перименопаузе возрастает риск развития эпителиальной пролиферации без атипии, образования фиброаденомы, кист, в постменопаузе – риск развития фиброаденомы. При ведении пациенток с РМЖ в семейном анамнезе и различными заболеваниями молочной железы необходимо учитывать наличие взаимных факторов риска. Внешняя среда и стиль жизни – общий фактор риска возникновения доброкачественной и злокачественной патологии молочной железы. В качестве значимых модифицируемых факторов риска выделяют психосоциальный дистресс, злоупотребление алкоголем, курение, нарушение биологических ритмов, включая режим «сон – бодрствование», низкую физическую активность и особенности питания (переедание жиров животного происхождения, продуктов с высоким содержанием холестерина, сахара, недостаток потребления овощей, фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов).

Результаты исследований свидетельствуют о ключевой роли эпигенетики в развитии воспалительных и неопластических заболеваний. На эпигеном человека на протяжении всей жизни, начиная с внутриутробного периода, влияют разнообразные факторы окружающей среды (питание, токсины, лекарства, болезни и др.). Под воздействием внешних и генетических

факторов в процессе старения формируются хронические заболевания и злокачественные процессы²⁵. В репродуктивном периоде в эпителиальных клетках молочной железы происходят регуляторные процессы, которые позволяют сохранять правильное соотношение между пролиферацией и апоптозом.

На сегодняшний день определена ведущая роль эстрогена и прогестерона в процессах пролиферации эпителия молочной железы. Изменения синтеза и метаболизма эстрогенов и прогестерона влияют на формирование процессов канцерогенеза.

По данным профессора И.В. Кузнецовой, повлиять на процессы метаболизма гормонов можно с помощью эпигенетической регуляции, направленной на экспрессию ферментной системы цитохрома P450. Таргетная терапия воздействует на лиганды, сигнальные пути, а эпигенетическая терапия – на ядро, деметилируя ДНК, или, наоборот, налаживая ацетилирование гистонов, или действуя на микроРНК.

Среди известных соединений растительного происхождения с доказанным влиянием на сигнальные пути и эпигенетическую регуляцию можно выделить индол-3-карбинол. Согласно данным исследований, индол-3-карбинол меняет соотношение метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1 и 16-альфа-ОНЕ1 – биомаркера развития патологической клеточной пролиферации в эстрогенчувствительных тканях. В настоящее время повышенное содержание 16-альфа-ОНЕ1 рассматривается как фактор риска развития РМЖ. Индол-3-карбинол экспрессирует ферментную систему, которая смещает соотношение между метаболитами эстрогенов

в сторону 2-ОНЕ1, характеризующегося антипролиферативной (антиэстрогенной) активностью, и снижает пролиферативный потенциал в тканях²⁶.

Индол-3-карбинол не только контролирует метаболизм эстрогенов, но и обладает эпигенетической активностью. В частности, индол-3-карбинол способен вызывать деметилирование ДНК, останавливать деацетилирование гистонов, модифицировать микроРНК. Таким образом, индол-3-карбинол возвращает нормальный баланс пролиферации и апоптоза, что способствует сдерживанию процессов избыточного воспаления и снижению риска роста опухолевых клеток.

Многочисленные исследования последних лет подтверждают антиканцерогенный потенциал индол-3-карбинола. Показано, что индол-3-карбинол обладает широким спектром противоопухолевой активности в сочетании с низкой токсичностью. Это делает его ценным методом профилактики РМЖ^{27, 28}.

Еще одним из биологически активных соединений, давно используемых в медицине, являются фитоэстрогены – лигнаны льна. Лигнаны характеризуются полезными эффектами – антиоксидантным, антипролиферативным, противовоспалительным, кардиопротективным. Они положительно влияют на метаболизм, улучшают когнитивные функции, сокращают частоту приливов и снижают риск РМЖ у женщин в пре- и постменопаузе. К основным терапевтическим мишеням лигнанов прежде всего относят возраст-ассоциированные состояния, включая менопаузальные симптомы, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания,

²⁵ Wilson A.G. Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases. J. Periodontol. 2008; 79 (8 Suppl): 1514–1519.

²⁶ Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б. и др. Уровень баланса эстрагенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. Опухоли женской репродуктивной системы. 2015; 3: 22–29.

²⁷ Karimabad M.N., Mahmoodi M., Jafarzadeh A., et al. Molecular targets, anti-cancer properties and potency of synthetic indole-3-carbinol derivatives. Mini Rev. Med. Chem. 2019; 19 (7): 540–554.

²⁸ Weng J.R., Tsai C.H., Kulp S.K., Chen C.S. Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anti-cancer agent. Cancer Lett. 2008; 262 (2): 153–163.



10-я Общероссийская конференция «Репродуктивный потенциал России: весенние контраргументы – 2025»

психосоциальные нарушения, нарушения обмена липидов²⁹.

Ряд проведенных исследований показал выраженные противовоспалительные свойства лигнанов^{30,31}. Молекулярные механизмы лигнанов основаны на ингибировании воспалительных сигналов – снижении активности сигнального пути NF-κB. В то же время антиоксидантное действие лигнанов связано с увеличением активности супероксиддисмутазы и каталазы, играющих значимую роль в защите организма человека от воздействия мутагенных факторов. Подтвержденное противовоспалительное и антиоксидантное действие лигнанов позволяет рассматривать их применение с позиций профилактики ДДМЖ и РМЖ²⁹. Опубликованы результаты работы, в которой 113 природных лигнанов исследовались на клеточных линиях человека. Авторы сделали вывод, что в ближайшем будущем лигнаны могут стать эффективным лекарственным средством для лечения рака³². По данным метаанализа, у женщин в постменопаузе на фоне высокого уровня потребления растительного лигнана снижается риск развития РМЖ³³.

NOW Супер индол-3-карбинол с лигнанами – негормональная пищевая добавка на основе натуральных ингредиентов. В состав комплекса входят индол-3-карбинол 200 мг и флаволигнаны из семян льна посевного 200 мг. Добавление лигнанов – фитоэстрогенов к индол-3-карбинолу способствует нормализации соотношения метаболитов эстрогена, стимуляции и поддержанию нормального баланса микрофлоры кишечника. Синергичное действие компонентов NOW Супер индол-3-карбинол с лигнанами обеспечивает выраженное антиоксидантное и антипролиферативное действие, подтверждающее его эффективность в отношении профилактики ДДМЖ, РМЖ, остеопороза, а также менопаузальных симптомов.

В исследовании с участием женщин с гиперпролиферативными заболеваниями молочной и щитовидной желез, заболеваниями женских половых органов изучали ультразвуковую динамику патологического процесса на фоне приема биологически активной добавки, состоящей из индол-3-карбинола

200 мг и лигнанов льна 200 мг (NOW Супер индол-3-карбинол с лигнанами). Показано, что NOW Супер индол-3-карбинол с лигнанами снижает уровень перекисного окисления липидов и повышает общую антиоксидантную активность плазмы, что способствует нормализации окислительно-восстановительного баланса в организме и является залогом профилактики злокачественных образований. Назначение NOW Супер индол-3-карбинол с лигнанами больным с сочетанной патологией молочной и щитовидной желез показало его высокую эффективность в отношении уменьшения или полного регресса доброкачественных новообразований, включая ДДМЖ³⁴.

В заключение профессор И.В. Кузнецова подчеркнула необходимость дальнейших исследований применения комплексов, в состав которых входят природные компоненты с высокой антиоксидантной и противовоспалительной активностью (индол-3-карбинол и лигнаны), при различных патологических состояниях и заболеваниях.

«Тихий вор»: борьба с остеопорозом. Парадоксы и закономерности

О профилактике и лечении остеопороза у женщин рассказала президент Российской ассоциации по остеопорозу, профессор кафедры семейной медицины Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Ольга Михайловна

ЛЕСНЯК. Она отметила, что здоровье костной ткани – важная проблема среди женщин, находящихся в пери- и постменопаузе. Остеопороз – распространенное хроническое заболевание костей скелета, причем у женщин после 50 лет остеопороз встречается чаще, чем у мужчин. Данные

исследований свидетельствуют о том, что начиная с этого возраста одна из трех женщин впоследствии переносит остеопоротический перелом. У женщин риск перелома проксимального отдела бедренной кости превышает суммарный риск рака молочной железы, яичников и матки.

Согласно эпидемиологическим данным, в России из-за остеопороза каждую минуту происходит

²⁹ Jang W.Y., Kim M.Y., Cho J.Y. Antioxidant, anti-inflammatory, anti-menopausal, and anti-cancer effects of lignans and their metabolites. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23 (24): 15482.

³⁰ Pan A., Yu D., Demark-Wahnefried W., et al. Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. Am. J. Clin. Nutr. 2009; 90 (2): 288–297.

³¹ Pruthi S., Thompson S.L., Novotny P.J., et al. Pilot evaluation of flaxseed for the management of hot flashes. J. Soc. Integr. Oncol. 2007; 5 (3): 106–112.

³² Mukhija M., Joshi B.C., Bairy P.S., et al. Lignans: a versatile source of anticancer drugs. Beni Suef. Univ. J. Basic. Appl. Sci. 2022; 11 (1): 76.

³³ Buck K., Zaineddin A.K., Vrieling A., et al. Meta-analyses of lignans and enterolignans in relation to breast cancer risk. Am. J. Clin. Nutr. 2010; 92 (1): 141–153.

³⁴ Крикунова Л.И., Мкртчян А.С., Замулаева И.А. и др. Окислительный стресс у женщин с гиперпролиферативными заболеваниями: негормональные возможности коррекции. Акушерство и гинекология. 2024; 10: 138–146.

семь переломов позвонков, каждые пять минут – перелом проксимального отдела бедренной кости (шейки бедра).

По словам докладчика, важно выявлять пациентов с факторами риска остеопороза и переломов для организации мер профилактики. К современным методам определения повышенного риска переломов относят прежде всего денситометрию, определяющую плотность костной ткани. Кроме того, доступным методом считается калькулятор FRAX, который подсчитывает десятилетний риск переломов на основании клинических факторов риска остеопороза и переломов.

Профилактика остеопороза у женщин предполагает правильное питание с достаточным потреблением минералов, обеспеченность витамином D, отказ от вредных привычек и достаточную физическую активность.

Кальций – основной минерал костной ткани. Этот минерал играет важную роль в процессах, происходящих в организме человека: регуляции нервно-мышечной проводимости и мышечных сокращений, дифференцировке клеток, коагуляции крови, уменьшении проницаемости сосудов, активации ферментов и эндокринных желез, характеризуется противовоспалительным, десенсибилизирующим действием и др.

Единственным источником кальция для человека служат продукты питания, в частности молочные

продукты. Кальций накапливается в костях. Кости – «банк» кальция. В них кальций содержится в основном в виде гидроксиапатита кальция. Кальций, входящий в состав гидроксиапатита, обеспечивает жесткость и механическую стойкость скелета.

Исходя из современных представлений, человек должен потреблять примерно 1000 мг кальция в сутки. При этом в кишечнике всасывается только 200 мг. Всасывание кальция напрямую зависит от уровня витамина D в организме. Низкое содержание витамина D может привести к недостаточному всасыванию кальция. При дефиците витамина D и недостаточном поступлении кальция снижаются абсорбции кальция в кишечнике и уровень кальция во внеклеточной жидкости. В результате повышается секреция паратгормона, что приводит к ускорению костного обмена, потере костной ткани и, как следствие, остеопорозу и переломам.

В нашей стране разработаны нормы потребления кальция. Женщины и мужчины в возрасте до 65 лет должны потреблять 1000 мг кальция в сутки. Для возрастной группы старше 65 лет ежедневная потребность в кальции составляет 1200 мг. В 100 мл молока, кефира или йогурта содержится примерно 100 мг кальция. Обеспечить дневную потребность в кальции можно, только выпивая литр молока, кефира, съедая килограмм творога или 100 г твердого сыра в день³⁵.

В отечественном исследовании показано, что ежедневно молочные продукты употребляют только 45,5% опрошенных всех возрастных групп³⁶.

По другим данным, в РФ дети в возрасте 10–15 лет пьют менее одного стакана молока или других молочных продуктов в день³⁷. В московской популяции подростков только 6% мальчиков потребляют кальций в нормальных пределах, чего нельзя сказать о девочках³⁸.

У студентов-медиков, женщин-врачей репродуктивного возраста и женщин в постменопаузальном периоде существенно снижено потребление кальция с пищей. При этом самый низкий уровень потребления кальция отмечается во время православного поста^{39, 40}.

По словам профессора О.М. Лесняк, компенсировать недостаточное поступление кальция с продуктами питания можно с помощью активных добавок. Сегодня для обеспечения суточной потребности в кальции применяются добавки на основе кальция карбоната, кальция цитрата и комбинированные препараты. Можно также использовать препараты, в которых кальций содержится в виде гидроксиапатита. В исследованиях показано, что гидроксиапатит кальция по сравнению с карбонатом кальция оказывает более существенное влияние на костный метаболизм и минеральную плотность кости у женщин

³⁵ Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утвержденные Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.

³⁶ Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Шаруха Г.В. Оценка уровня потребления кальция и витамина D с рационом питания в популяции взрослого населения Тюменского региона. Вопросы питания. 2019; 88 (5): 45–52.

³⁷ Осипенко О.В., Вахлова И.В., Трифонова Е.Б. Клинические и лабораторные признаки дефицита кальция у подростков. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8 (4): 42–48.

³⁸ Михайлов Е.Е., Короткова Т.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Потребление кальция и минерализация кости у подростков. Тезисы II Российского конгресса по остеопорозу. Ярославль: Литера. 2005; 138–139.

³⁹ Шилин Д.Е., Шилин А.Д. Алиментарное потребление кальция среди студентов-медиков Москвы. Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу с международным участием. Екатеринбург: Издательский дом «Алфавит+», 2008.

⁴⁰ Шилин Д.Е., Шилин А.Д., Адамьян Л.В. Потребление кальция женщинами репродуктивного возраста: пилотное исследование в 27 субъектах Российской Федерации. Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу с международным участием. Екатеринбург: Издательский дом «Алфавит+», 2008.

ЖЕНСКИЙ ПРОБИОТИК

MRM
NUTRITION

для нормального
микробиоценоза
влагалища

при рецидивах
бактериального
вагиноза и кандидоза

при хронических
циститах

при ГУМС



AM.01.04.01.003.R.000019.01.24

Регистра

Взрослым принимать по 2 капсулы в день во время еды, запивая водой. Продолжительность приема — 1 месяц. При необходимости прием можно повторять в течение года.

1. Li Y, Jiang Y, Lessing DJ et al. Exploring of probiotic potential vaginal lactobacillus isolates from healthy women against Gardnerella vaginalis and Caenorhabditis elegans model testing. Journal of Applied Microbiology. 2022;133(3):1392–1401. 2. Liu P, Lu Y, Li R et al. Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: In vitro and in vivo investigations. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1153894. doi: 10.3389/fcimb.2023.1153894. 3. Белый Л.Е. Перспективы применения D-маннозы в профилактике и лечении инфекции мочевых путей у женщин. Акушерство и гинекология. 2023;5:21-28. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.295> 4. Koirala R, Gargari G, Arioli S et al. Effect of oral consumption of capsules

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

с постменопаузальным остеопорозом⁴¹.

Для поддержания структуры костной ткани необходимы и другие микроэлементы, такие как магний, медь, цинк. В частности, магний играет важную роль в минерализации костной ткани, репаративном потенциале костей, участвует в формировании костей и влияет на деятельность остеобластов и остеокластов, а также концентрацию регуляторов костного обмена (активной формы витамина D и паратиреоидного гормона).

Витамин К – жирорастворимый витамин, существующий в различных формах (витамины K₁ и K₂). Витамин К играет определенную роль в метаболизме костей. Витамин K₂ (менахинон) усиливает остеобластогенез, снижает образование и функцию остеокластов – клеток, разрушающих костную ткань.

Витамин К активирует поступление кальция в кости, стимулирует дифференцировку остеобластов, модулирует переход остеобласта в остеоцит и одновременно тормозит созревание остеокластов. Этот эффект реализуется через активацию витамин-К-зависимых костных Gla-белков – остеокальцина и матриксного Gla-протеина. Остеокальцин – ключевой белок для синтеза костного матрикса. Дефицит витамина К сопровождается отложением кальция в стенках кровеносных сосудов и снижением плотности костей⁴².

При нарушении баланса кальция и магния кровь насыщается кальцием, который вымывается из костей и затем откладывается в виде солей на стенках кровеносных сосудов, мышцах, суставах и внутренних органах. Витамин К препятствует

кальцинозу сосудов, участвует в правильном распределении кальция в организме, связывает кальций в костях, а также помогает транспортировать его из мягких тканей. Восстановление нормального уровня магния и витамина К приводит к растворению кальциевых отложений, выведению избытка кальция из организма, а также к его усвоению в костях.

В обзорах последних лет показано, что витамин K₂, регулируя кальциевый гомеостаз, играет важную роль в поддержании состояния сердечно-сосудистой системы. Повышение потребления витамина K₂ может замедлить прогрессирование кальцификации сосудов и клапанов, снизить артериальную ригидность, заболеваемость сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний⁴³.

Источниками витамина K₁ служат зеленые листовые овощи (шпинат, белокочанная и брюссельская капуста, брокколи и др.), зеленые фрукты (киви, виноград, авокадо), травы (кинза, петрушка), зеленые и травяные чаи, а также растительные масла (соевое, оливковое, рапсовое). Витамин K₂ содержится в ферментированных продуктах (масло, сыр), яичном белке, творожном сыре, говяжьей печени. Некоторые метаболиты витамина К синтезируются микробиотой кишечника.

Все препараты для лечения остеопороза рекомендуются назначать в сочетании с препаратами кальция и витамина D. При назначении препаратов кальция также важно принимать витамин K₂ и магний для профилактики кальциноза сосудов и тканей⁴⁴.

Сегодня на российском рынке представлен комплекс MRM

Nutrition Бон Максимайзер, в состав которого входят витамины С, D₃, K₁, K₂, кальций, фосфор, магний, цинк, бор, а также минеральный комплекс ConcenTrace. Комплексная формула этого продукта позволяет обеспечить синергичное действие в устранении дефицита кальция, магния, витамина K₂, а также предотвратить кальциноз сосудов. Минеральный комплекс ConcenTrace состоит из 72 микроэлементов, образовавшихся естественным образом в соленом озере (штат Юта, США) и необходимых для поддержания здоровья.

Таким образом, MRM Nutrition Бон Максимайзер содержит все необходимые для костной системы компоненты:

- ✓ кальций в форме гидроксиапатита и витамин D₃ для его лучшего усвоения;
- ✓ магний и витамин К для укрепления кальция в костях, растворения кальциевых отложений, выведения избытка кальция из организма;
- ✓ остеогенные микронутриенты (цинк, бор) – участвуют в механизмах остеогенеза, нормализуют обмен кальция в организме;
- ✓ витамин С для образования коллагена.

Подводя итог, профессор О.М. Лесняк отметила, что в целях подготовки женщины к старшему возрасту, предупреждения потери костной ткани и развития остеопороза наряду с другими методами профилактики, такими как физическая активность, отказ от вредных привычек, можно рассматривать применение комбинированных препаратов, содержащих витамины и микроэлементы, необходимые для здоровья костной системы. 📌

⁴¹ Ciria-Recasens M., Blanch-Rubió J., Coll-Batet M., et al. Comparison of the effects of ossein-hydroxyapatite complex and calcium carbonate on bone metabolism in women with senile osteoporosis: a randomized, open-label, parallel-group, controlled, prospective study. Clin. Drug Investig. 2011; 31 (12): 817–824.

⁴² Ших Е.В., Махова А.А. Витамин К-менахинон: перспективы применения в комплексной терапии остеопороза с позиции доказательной медицины. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (2): 114–121.

⁴³ Hariri E., Kassis N., Iskandar J.P., et al. Vitamin K2-a neglected player in cardiovascular health: a narrative review. Open Heart. 2021; 8 (2): e001715.

⁴⁴ Клинические рекомендации «Остеопороз». Утверждены Минздравом России. М., 2021.



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>

Гайномакс®

Тиоконазол 100 мг и Тинидазол 150 мг¹



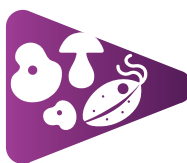
ЛЕЧИТЕ БИЗНЕС-КЛАССОМ^{1,3,4}

РЕКЛАМА

3 ДНЯ
В ЛЕЧЕНИИ
ИНФЕКЦИЙ^{1*}

№1

Единственная вагинальная
форма тинидазола в России²



Антибактериальное, противогрибковое,
противопаразитарное действие¹

3 дня
курс лечения^{1*}

Короткий курс повышает
комплаентность к терапии³

1. Инструкция по применению Гайномакс® ЛП-000007 от 20.10.2015.
2. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a2%d0%b8%d0%bd%d0%b8%d0%b4%d0%b0%d0%b7%d0%be%d0%bb&F=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1®type=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> 17.10.2022.
3. Адаптировано из: А. Л. Тихомиров. Эффективная локальная терапия вагинальных болей // Гинекология. – 2015. – № 4. – С. 54–55
4. Guidelines Centers for Disease Control and Prevention «Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021», Recommendations and Reports / Vol. 70 / No. 4 July 23, 2021.

Торговое название: Гайномакс®. **Регистрационный номер:** ЛП-000007 от 20.10.2015. **МНН:** тинидазол + тиоконазол. **Лекарственная форма:** суппозитории вагинальные. **Состав:** каждый суппозиторий содержит активные вещества – тинидазол 150 мг и тиоконазол 100 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство комбинированное (противогрибковое и противопаразитарное средство + противогрибковое средство). **Код АТХ:** G01AF20. **Показания к применению:** лечение вагинита, вызванного возбудителями родов Candida, Trichomonas и Gardnerella (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит), а также микст-инфекцией. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тинидазолу, тиоконазолу и другим компонентам препарата; органические заболевания нервной системы в настоящее время или в анамнезе; лейкоз, нарушение гемопоэза; при беременности в I триместре, во II и III триместрах применение препарата возможно, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода; грудное вскармливание; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** интравагинально. Препарат применяют по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней. Альтернативная схема применения: по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день (утром и на ночь) в течение 3 дней. **Побочные действия.** Местные реакции: редко – отек, раздражение слизистой оболочки влагалища, чувство жжения, зуд влагалища. Со стороны нервной системы: редко – головная боль, утомляемость. Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, крапивница, очень редко – ангионевротический отек. **Форма выпуска:** суппозитории вагинальные 150 мг + 100 мг. **Срок годности:** 2 года. Условия отпуска: по рецепту. **Производитель:** Эмбил Илач Сан. Лтд. Шти., Турция.

GM/RU/112023/754

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

ООО «Алцея», РФ, 129110, г. Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 5, помещение I. Тел. +7 (495) 502-92-47
E-mail: medinfo@alceapharma.ru, safety@alceapharma.ru, quality@alceapharma.ru. www.alceapharma.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ