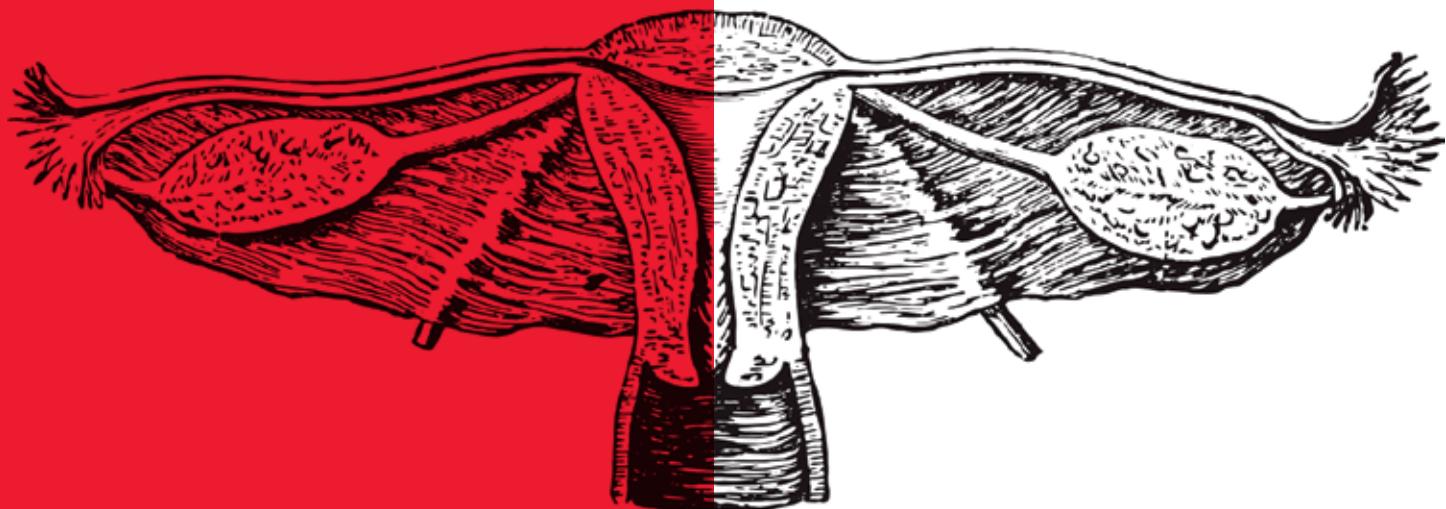


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№
45 ТОМ 21
2025



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 4

Как снизить
частоту рецидивов
бактериального вагиноза
у беременных

Скрининг
рака молочной железы:
эффективность
современных методик

Подходы к ведению
пациенток с цервикальной
интраэпителиальной
неоплазией



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Донасерт® Уно
ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ

Донасерт® Уно¹ – внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел.

Показания:

- Контрацепция
- Лечение идиопатической меноррагии

Простота установки ВМС*

Донасерт® Уно позволяет врачу выполнять процедуру без помощи ассистента.

*Уверенность
изнутри*

ДОНАСЕРТ® УНО

РЕКЛАМА

KEDP/DAFRPC

* ВМС – внутриматочная система.

1. Донасерт® Уно. Общая характеристика лекарственного препарата. Рег. номер ЛП-№ (001235) (RG-RU) 23.04.2025.

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

ГЕДЕОН РИХТЕР
Здоровье — наша миссия

Эффективная фармакотерапия. 2025.
Том 21. № 45.
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© 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
[\(o.gorshkova@medforum-agency.ru\)](mailto:(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. (Санкт-Петербург)
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. РАН, 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 45.
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586 (Print)
ISSN 3033-6236 (Online)

© 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
[\(o.gorshkova@medforum-agency.ru\)](mailto:(o.gorshkova@medforum-agency.ru))

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. VASUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
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. СИНОГАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМИРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРШИКОВА, 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,
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

Дermатовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

М.М. АБДУРАХМАНОВ, Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ,
Б.Г. АЛЕКЯН, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,
М.Г. БУБНОВА, С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
М.И. ВОЕВОДА, Я.Л. ГАБИНСКИЙ, Э.Н.Э. ГАЛАЛ, М.Г. ГЛЕЗЕР,
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,
В.Н. ЛАРИНА, Ю.М. ЛОПАТИН, А.Н. ЛИЩУК,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТИК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,
В.В. СКИБИЦКИЙ, Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ЩЕРБАКОВА

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

M.M. ABDURAKHMANOV, E.Z. OGLY ALEKPEROV,
B.G. ALEKYAN, Yu.I. BUZIASHVILI,
M.G. BUBNOVA, S.V. VILLEVALDE,
M.I. VOEVODA, Ya.L. GABINSKY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSSTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,
I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,
V.N. LARINA, Yu.M. LOPATIN, A.N. LISHCHUK,
O.M. MASLENNIKOVA, D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV,
O.D. OSTROUMOVA, A.Sh. REVISHVILI, T.Z. SEISEMBEKOV,
V.V. SKIBITSKY, E.V. SHLYAKHTO, M.Yu. SHCHERBAKOVA

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. KOTOOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAJA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEEVA, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPENKO,
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. ФУРСОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНЫЙ, 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. КОТЕНКО,
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, Е. СЕРГЕЕВА, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры К. БОРОДИНА, О. ГЛАЗКОВА, Е. МОРОЗОВА
Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

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.

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. BEREZHNAIA, 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. SIMONOV

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. KOTENKO,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors

N. RAMOS, Ye. SERGEEVA, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVTAFYeva

Correctors K. BORODINA, O. GLAZKOVA, Ye. MOROZOVA

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

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

С.Г. ЦАХИЛОВА, И.Р. САФАРЯН, Р.Р. АРУСТАМЯН, Ф.А. ПАНДИ
Комплексный подход к снижению частоты рецидивов
бактериального вагиноза у беременных 6

З.В. ЗЮКИНА, С.В. АПРЕСЯН, М.Б. ХАМОШИНА,
И.Н. КОСТИН, Н.М. СТАРЦЕВА, Л.Б. ТАМАЗОВА
Ранние ультразвуковые маркеры поздних
преждевременных спонтанных родов 12

Ретроспективные исследования

С.Г. ФОМИНЫХ, Л.Е. КРАЙНОВА, А.В. ЛОХМАЧЕВА
Streptococcus pneumoniae: оценка количественных
и качественных свойств в трехлетней динамике
с учетом ответа возбудителя на спирамицин 18

Проспективные исследования

О.А. ПУСТОТИНА, В.В. ДЕМКИН, М.А. ТЕРЕХОВ,
Ф.М. ОДИНАЕВА, Е.А. ВЕРШИНИНА, А.А. КАЗАКОВ
Оценка лактобактериального профиля после лечения бактериального
вагиноза вагинальными суппозиториями Мирамистин 26

И.А. БАБЕНЧУК, Н.В. ПОНОМАРЦЕВ, В.А. ГАЛЛЯМОВА,
А.Р. СМОЛЬЯНИНОВА, Ю.А. ТАТИЩЕВА, Н.А. СЛОМИНСКАЯ,
Н.А. КУЗЬМИНЫХ, Д.А. ГЕРКУЛОВ, Н.И. ЕНУКАШВИЛИ,
А.С. КАЛУГИНА
Оценка экспрессии генов – регуляторов созревания ооцитов
в кумулюсных клетках у пациенток с повторными неудачами
имплантации в анамнезе 34

Анкетирование

А.В. КОЛСАНОВА, И.Е. ДУФИНЕЦ, В.С. МАТЮШИНА
Оценка медико-гигиенической информированности девушек,
обучающихся в средних профессиональных образовательных
учреждениях городского округа Самары 40

Лекции для врачей

О.С. ЗОЛОТОВИЦКАЯ, О.Ю. КОЗЛОВА, Н.А. ПОЛЯКОВА,
И.Г. ЯСЬКО, И.Н. АСТАШИНА, И.А. СЕЛЕЗНЕВА, Е.Е. ПОТЯКИНА
Методология и стандартизация цитологических исследований
при гинекологическом скрининге рака шейки матки 46

Обзор

Е.В. СИБИРСКАЯ, М.Н. ИВАНОВА
Скрининг рака молочной железы в первичном
амбулаторном звене 52

Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН,
Е.Д. НАХАПЕТЯН, А.Т. ШАМСУТДИНОВА, Т.С. ХАЧАТУРЯН
Биологические маркеры эндометриоза в эутональном
эндометрии 60

Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН, Е.А. ЗАРОВА,
М.Ш. САЛАНОВА, С.Л. БАРСЕГЯН, Т.С. ХАЧАТУРЯН
Микробиота кишечника и репродуктивная система 68

Клиническая практика

Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА, И.А. МЕЛЕНЧУК,
М.С. ШИРИНЯНЦ, Р.П. БИЛЬЧЕНКО
Перекрут придатков матки у детей:
диагностические сложности «заболевания-хамелеона» 78

Медицинский форум

Стратегия ведения пациенток с CIN различной степени тяжести 86
Возможности коротких схем терапии вульвовагинальных инфекций.
Данные нового неинвазионного исследования ANGARA 94

Contents

Clinical Studies

S.G. TSAKHILOVA, I.R. SAFARYAN, R.R. ARUSTAMYAN, F.A. PAENDI
A Comprehensive Approach to Reducing the Frequency
of Bacterial Vaginosis Recurrences in Pregnant Women

Z.V. ZYUKINA, S.V. APRESYAN, M.B. KHAMOSHINA,
I.N. KOSTIN, N.M. STARTSEVA, L.B. TAMAZOVA
Early Ultrasound Markers of Late Spontaneous
Preterm Birth

Retrospective Studies

S.G. FOMINYKH, L.Ye. KRAINOVА, A.V. LOKHMACHEVA
Streptococcus pneumoniae: an Assessment of Quantitative
and Qualitative Characteristics over a Three-Year Period,
and the Response of the Pathogen to Spiramycin

Prospective Studies

O.A. PUSTOTINA, V.V. DEMKIN, M.A. TEREKHOV,
F.M. ODINAЕVA, Ye.A. VERSHININA, A.A. KAZAKOV
Assessment of the Lactobacillus Profile after Treatment
of Bacterial Vaginosis with Miramistin Vaginal Suppositories

I.A. BABENCHUK, N.V. PONOMARTSEV, V.A. GALLYAMOVA,
A.R. SMOLYANINOVA, Yu.A. TATISHCHEVA, N.A. SLOMINSKAYA,
N.A. KUZMINYKH, D.A. GERCULOV, N.I. YENUKASHVILI,
A.S. KALUGINA
Evaluation of the Expression of Genes Regulating Oocyte
Maturation in Cumulus Cells in Patients with a History
of Repeated Implantation Failures

Survey

A.V. KOLSANOVA, I.Ye. DUFINETS, V.S. MATYUSHINA
Assessment of the Medical and Hygienic Awareness of Girls
Studying in Secondary Vocational Educational Institutions
of the Samara City District

Clinical Lectures

O.S. ZOLOTOVITSKAYA, O.Yu. KOZLOVA, N.A. POLYAKOVA,
I.G. YASKO, I.N. ASTASHINA, I.A. SELEZNEVA, Ye.Ye. POTYAKINA
Methodology and Standardization of Cytological Studies
in Gynecological Screening of Cervical Cancer

Review

Ye.V. SIBIRSKAYA, M.N. IVANOVA
Breast Cancer Screening in the Primary Outpatient
Setting

L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN,
Ye.D. NAKHAPETYAN, A.T. SHAMSUTDINOVA, T.S. KHACHATURYAN
Biological Markers of Endometriosis in the Eutopic
Endometrium

L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN, Ye.A. ZAROVA,
M.Sh. SALANOVA, S.L. BARSEGYAN, T.S. KHACHATURYAN
Intestinal Microbiota and Reproductive System

Clinical Practice

Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA, I.A. MELENCHUK,
M.S. SHIRINYANTS, R.P. BILCHENKO
Adnexial Torsion in Children:
Diagnostic Complexities of a ‘Chameleon Disease’

Medical Forum

Management Strategy for Patients with CIN of Varying Severity
The Possibilities of Short Treatment Regimens for Vulvovaginal
Infections. Data from a New Non-Interventional ANGARA Study



ГлавВрач Онлайн

Полезная информация
для принятия управленческих
решений

Обзоры рынка, экспертные мнения, обучающие программы,
юридические и кадровые аспекты управления клиникой

Присоединяйтесь к сообществу профессионалов!

Реклама





¹ Российский
университет
медицины

² Городская
клиническая
больница № 15
им. О.М. Филатова,
Москва

Комплексный подход к снижению частоты рецидивов бактериального вагиноза у беременных

С.Г. Цахилова, д.м.н., проф.¹, И.Р. Сафарян, к.м.н.¹,
Р.Р. Арутамян, д.м.н., доц.¹, Ф.А. Паенди²

Адрес для переписки: Ирма Романовна Сафарян, safairma@yandex.ru

Для цитирования: Цахилова С.Г., Сафарян И.Р., Арутамян Р.Р., Паенди Ф.А. Комплексный подход к снижению частоты рецидивов бактериального вагиноза у беременных. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-6-11

Цель – оценить снижение частоты рецидивирующего бактериального вагиноза (БВ) на фоне применения комбинированной терапии у беременных.

Материал и методы. В исследование были включены 50 беременных в возрасте 19–42 лет на сроке гестации 12–36 недель с лабораторно подтвержденным диагнозом БВ. Первую группу составили 25 пациенток, которым проводилась терапия клиндамицином, вторую – 25 пациенток, применявших клиндамицин на первом этапе и крем дозированный Ацилакт Duo, содержащий лактобактерии ацидофильные и комплекс «Суперлимфлайф», – на втором. Эффективность лечения оценивали на основании анализа клинических проявлений и лабораторных данных, включавших микроскопическое исследование вагинального отделяемого, ПЦР-диагностику методом «Фемофлор» и pH-метрию влагалищного содержимого через один и три месяца.

Результаты. На фоне проведенного лечения в обеих группах отмечалось снижение клинических проявлений, однако у 5 (20%) пациенток первой группы наблюдался рецидив БВ через три месяца после завершения лечения. При этом ни у одной пациентки второй группы не был выявлен рецидив БВ через три месяца. Установлены значимые различия в составе микробиоценоза влагалища у беременных через три месяца после окончания лечения. Лучшие результаты отмечались у пациенток второй группы – низкая общая бактериальная масса с преобладанием высоких титров лактобактерий. Нормальный микробиоценоз через три месяца после завершения лечения зафиксирован у 15 (60%) пациенток первой и 22 (88%) пациенток второй группы.

В первой группе преждевременные роды на сроке 31–32 и 34–36 недель произошли у 2 (8%) и 6 (24%) пациенток соответственно. При этом во второй группе ни одного случая преждевременных родов не зарегистрировано.

Заключение. Комплексная терапия БВ у беременных с помощью ацидофильных лактобактерий не сопровождается рецидивом БВ, что способствует восстановлению нормальной микрофлоры и купированию воспалительной реакции. Комплексная терапия БВ является эффективной и позволяет снизить частоту рецидива БВ у беременных, а также риск преждевременных родов.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, лактобактерии ацидофильные, беременность, клиндамицин, «Суперлимфлайф»

Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) – одна из наиболее распространенных причин инфекций нижних отделов репродуктивной системы при беременности [1]. Обычно БВ ассоциируется с такими осложнениями при беременности, как преждевременные роды, самопроизвольный выкидыш, синдром задержки плода, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, истмико-цервикальная недостаточность, инфекции мочевыделительной системы [2–6]. В некоторых исследованиях подтверждается связь между БВ и бесплодием, вызванным непроходимостью маточных труб, что подтверждает вероятность развития восходящей инфекции [7, 8].

БВ характеризуется изменением качественного и количественного соотношения вагинальной микрофлоры. Частота БВ при беременности составляет 15–40% [6]. При этом у 50–60% беременных БВ протекает бессимптомно [4]. БВ характеризуется снижением общего количества лактобактерий и увеличением концентрации условно-патогенных микробов. Микробиоценоз влагалища подвержен изменениям, в частности гормональным. В связи с этим у беременных наблюдается резкое снижение разнообразия и численности микроорганизмов влагалища [9].

В норме микрофлора влагалища представлена в основном лактобактериями, вырабатывающими различные противомикробные соединения – молочную кислоту,



перекись водорода (H_2O_2) и специфические белки (бактериоцины), которые подавляют рост патогенной микрофлоры. Так поддерживается нормальная микрофлора влагалища и обеспечивается защита от патогенных микроорганизмов [9]. Лактобактерии расщепляют гликоген эпителиальных клеток с образованием L-молочной и D-молочной кислот, которые поддерживают уровень pH 3,8–4,5 [9, 10].

Факторами, предрасполагающими к развитию БВ у беременных, являются возраст, социально-экономический статус, срок гестации 14–26 недель, самопроизвольные аборты в анамнезе, неконтролируемые спринцевания влагалища, отягощенный гинекологический анамнез, включающий наличие инфекций, передаваемых половым путем [10].

Клинические проявления БВ у беременных такие же, как и у небеременных: гомогенные беловато-серые выделения из половых путей, часто с неприятным запахом, зуд и/или жжение в области половых органов, болезненность при мочеиспускании (дизурия) [11, 12].

Диагностика БВ основана на клинических критериях Амселя и лабораторной диагностике – микроскопических исследованиях влагалищного содержимого с оценкой по шкале Ньюджента. Диагноз БВ ставится на основании трех из четырех критериев Амселя: серо-белые, жидкые и однородные выделения из половых путей, уровень pH во влагалище выше 4,5, аминный запах, наличие клеток-маркеров – ключевых клеток при микроскопическом исследовании. Окрашивание мазков по Граму позволяет определить индекс Ньюджента, базирующийся на определении уровней лактобактерий, *Gardnerella vaginalis*, грам-положительных и грамотрицательных бактерий [12, 13]. Высокая распространенность БВ требует всестороннего подхода к лечению данного заболевания, предусматривающего, в частности, определение факторов риска для здоровья матери и плода, выбор эффективной тактики ведения беременных в целях снижения частоты рецидивов БВ. Цель – оценить снижение частоты рецидивирующего БВ на фоне применения комбинированной терапии во время беременности.

Материал и методы

В исследование были включены 50 беременных на сроке 12–36 недель с лабораторно подтвержденным диагнозом БВ. Участницы исследования были разделены поровну на две группы. Первую группу составили 25 пациенток, которым проводилась терапия клиндамицином, вторую – 25 пациенток, применявших клиндамицин на первом этапе и крем дозированный, содержащий лактобактерии ацидофильные и витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс «Суперлимфлайф», – на втором. В соответствии с клиническими рекомендациями, стандартом терапии БВ являются метронидазол и клиндамицин. Лечение беременных с БВ клиндамицином допустимо на любом сроке гестации, тогда как метронидазол разрешен к применению со второго триместра [12]. Неслучайно препаратом выбора стал клиндамицин. Клиндамицин назначали в виде основной терапии вагинально по 100 мг (один полный аппликатор крема) непосредственно перед сном в течение 3–7 дней в зависимости от выраженности дисбиоза. Во второй группе на втором этапе назначали

крем дозированный Ацилакт Duo (Россия, «Ланафарм») один раз в сутки в преддверие влагалища в течение десяти дней. В состав крема Ацилакт Duo входят живые ацидофильные лактобактерии, которые характеризуются антигистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий (включая стафилококки, протей, энтеропатогенную кишечную палочку), улучшают обменные процессы, способствуют восстановлению естественного иммунитета, метаболизируют гликоген вагинального эпителия до молочной кислоты, поддерживающей pH влагалища на уровне 3,8–4,2. Витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс «Суперлимфлайф», входящий в состав Ацилакт Duo, способствует бережному восстановлению местного иммунитета слизистой оболочки, сохранению собственных способностей локальных защитных функций, а также снижению частоты развития воспалительных реакций [14].

Критерии включения беременных в исследование:

- возраст 19–42 года;
- лабораторно подтвержденный диагноз БВ.

Критерии исключения:

- тяжелая экстрагенитальная патология;
- высокий риск развития акушерской патологии, такой как преэклампсия, гестационный сахарный диабет, преждевременные роды на основании акушерского анамнеза;
- ранее выявленные аллергические реакции при использовании препаратов.

Забор материала из влагалища осуществлялся до бимануального исследования, после введения зеркал Куско. За 24–48 часов до проведения осмотра исключались все влагалищные манипуляции. Осмотр проводился в день включения в исследование, через один и три месяца после окончания лечения.

Лабораторная диагностика предусматривала микроскопическое исследование мазка, диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), определение pH-метрии влагалищного содержимого.

Микроскопическое исследование мазков выполнялось окрашиванием мазков по Граму. Забор материала осуществлялся из заднего свода влагалища ватным тампоном с последующим нанесением на предметное стекло и высушиванием.

Количественный и качественный состав микробиоты определяли методом ПЦР в режиме реального времени с помощью теста «Фемофлор-16». Данным методом определяли количество лактобацилл, условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *G. vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp., *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Mycoplasma hominis*, *Atopobium vaginae*, *Candida* spp., *Mycoplasma genitalium*), а также общей бактериальной массы. Полученный материал помещали в пробирку типа Эппендорф, содержащую транспортную среду. Для pH-метрии влагалища применяли индикаторные pH-полоски «Кольпо-Тест». Нормальными считали значения pH в диапазоне от 3,8 до 4,5. Отклонение



от нормальных значений свидетельствует о дисбиозе влагалища. Определяли pH нанесением влагалищного содержимого на тест-полоску с сенсорным индикатором. Через одну-две секунды удаляли избыток жидкости на сенсорном индикаторе чистой фильтровальной бумагой. Через 15 секунд сравнивали окраску сенсорного индикатора с эталонной цветовой шкалой на этикетке комплекта при хорошем освещении [15].

Статистический анализ проводили с использованием пакета Statistica 13.3, рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение. Различие между выборками считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основными критериями включения пациенток в исследование были наличие жалоб и лабораторно подтвержденный диагноз БВ во время беременности. БВ диагностировали на основании жалоб и критерии Амселя. В таблице представлены основные жалобы пациенток до начала лечения: зуд, жжение, дискомфорт во влагалище, патологические выделения из половых путей, аминный запах, дизурия.

При проведении микроскопического исследования влагалищного отделяемого до начала лечения у всех пациенток отмечалось значительное количество лейкоцитов – более 30 (84 и 88% в первой и второй группе соответственно). Основным критерием постановки диагноза при микроскопическом исследовании было наличие ключевых клеток, которые выявлялись у 12 (48%) пациенток первой и 13 (52%) пациенток второй группы. Дрожжеподобные грибы и мицелии обнаружены у 9 (36%) пациенток первой и 7 (28%) пациенток второй группы.

До начала терапии в обеих группах показатели pH влагалищного отделяемого характеризовались сдвигом в щелочную зону (от 4,9 до $5,4 \pm 0,3$). Нормальные показатели pH влагалищного отделяемого находятся в пределах 3,7–4,5.

Жалобы пациенток до лечения, абс.

Жалобы	Первая группа	Вторая группа
Зуд, жжение, дискомфорт во влагалище	18	19
Патологические выделения из половых путей	24	22
Аминный запах	16	18
Дизурия	15	16

Микробиоценоз влагалища определяли с помощью ПЦР-диагностики методом «Фемофлор». На рисунке 1 представлены результаты микробиоценоза в обеих группах до начала лечения.

В первой группе назначали клиндамицин по одному аппликатору (вагинально) на ночь от трех до семи дней. Количество дней лечения определялось выраженнойностью нарушения микробиоценоза. Во второй группе на первом этапе назначали клиндамицин по аналогичной схеме, на втором этапе – ацидофильные лактобактерии. Средством выбора стал Ацилакт Duo, содержащий помимо ацидофильных лактобактерий витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс «Суперлимфлайф». Контроль за клиническими проявлениями выполняли через один и три месяца.

В первой группе жалобы на дискомфорт во влагалище, патологические выделения из половых путей с аминным запахом сохранялись у 2 (8%) пациенток через месяц после окончания лечения. Дизурические проявления имели место у 1 (4%) пациентки через месяц после завершения лечения. Через три месяца рецидивирующий БВ (на основании клинических проявлений и лабораторной диагностики) наблюдался у 5 (20%) пациенток.

Во второй группе патологические выделения из половых путей с аминным запахом сохранялись у 1 (4%) пациентки через месяц после проведенного лечения. Дизурических проявлений через месяц после лечения не зафиксировано ни у одной пациентки. Рецидивирующего БВ через три месяца наблюдений не отмечалось.

Аналогичные результаты были получены и при определении pH влагалищного отделяемого. Показатели pH влагалищного отделяемого через месяц после лечения составили $4,7 \pm 0,4$ у 3 (12%) и 1 (4%) пациенток первой и второй группы соответственно. Через три месяца на фоне рецидивирующего БВ у 5 (20%) пациенток первой группы pH влагалищного отделяемого составил $4,6 \pm 0,5$. Во второй группе pH-метрия через три месяца находилась в пределах нормы, что связано с отсутствием рецидива БВ.

При микроскопическом исследовании через месяц после окончания лечения уровень лейкоцитов был в пределах 15–25 у 5 (20%) пациенток первой и 3 (12%) пациенток второй группы. Через три месяца повышение количества лейкоцитов до 15–25 отмечалось у 3 (12%) беременных второй и 6 (24%) пациенток первой группы. Ключевые

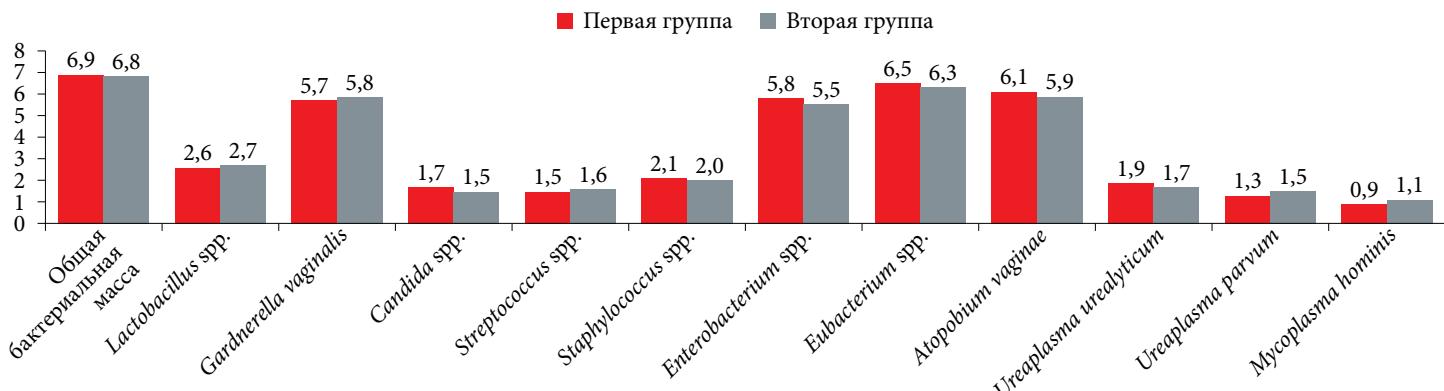


Рис. 1. Показатели микробиоценоза у пациенток до начала лечения



клетки выявлены у 2 (8%) пациенток первой и 1 (4%) пациентки второй группы через месяц после окончания лечения. Через три месяца ключевые клетки не обнаружены ни у одной пациентки второй группы и выявлены у 5 (20%) пациенток первой группы на фоне рецидивирующего БВ. Дрожжеподобные грибы обнаружены через месяц после лечения у 3 (12%) и 1 (4%) пациентки первой и второй группы, через три месяца – у 6 (24%) и 3 (12%) пациенток соответственно.

На рисунках 2 и 3 представлены показатели микробиоценоза влагалища по данным ПЦР-диагностики через один и три месяца после окончания лечения.

У пациенток первой группы наблюдалось улучшение показателей общей бактериальной массы через месяц после лечения, однако через три месяца этот показатель находился практически на том же уровне, что и до лечения. Наблюдалось повышение содержания лактобактерий через месяц после лечения. Через три месяца этот показатель снизился, что связано с повышением уровня общей бактериальной массы. В этой же группе наблюдалось повышение количества *G. vaginalis* через три месяца, что обусловлено рецидивом БВ. Изменилось и количество дрожжеподобных грибов *Candida spp.*, что подтверждено микроскопическим анализом у 3 (12%) и 6 (24%) пациенток через один и три месяца после лечения соответственно. При этом уровни *Mycoplasma* и *U. urealyticum* через три месяца находились практически в том же диапазоне, что и через месяц после окончания лечения.

Во второй группе отмечались снижение общей бактериальной массы и значительное повышение количества

лактобактерий через месяц. Практически такими же показатели оставались и через три месяца. Подобные изменения связаны с назначением Ацилакт Duo на втором этапе. Дрожжеподобные грибы *Candida spp.* выявлены лишь у 3 (12%) пациенток через три месяца после завершения лечения.

Через три месяца нормальные показатели микробиоценоза наблюдались у 15 (60%) и 22 (88%) пациенток первой и второй группы соответственно.

Выявлены значимые различия в составе микробиоценоза влагалища у беременных через три месяца после окончания лечения. Лучшие результаты отмечались у пациенток второй группы – низкая общая бактериальная масса с преобладанием высоких титров лактобактерий.

Значимым фактором в развитии преждевременных родов являются инфекции, в том числе БВ. БВ связан с повышенным риском преждевременных родов. Нарушение микрофлоры влагалища негативно влияет на состояние плаценты, плодных оболочек и матки [1, 16]. В первой группе преждевременные роды на сроке 31–32 и 34–36 недель произошли у 2 (8%) и 6 (24%) пациенток соответственно. При этом во второй группе преждевременных родов не случилось ни у одной пациентки. Полученные данные подтверждают необходимость своевременного и обоснованного двухэтапного лечения БВ с восстановлением микрофлоры, благоприятно влияющего на течение беременности и ее исход.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить эффективность комплексной терапии БВ

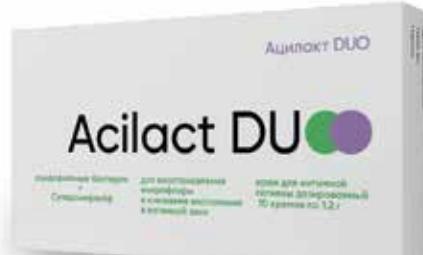
АЦИЛАКТ DUO

Крем для интимной гигиены дозированный
ЗДОРОВАЯ СЛИЗИСТАЯ – НОРМАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА!

Lactobacillus acidophilus

Ацидофильные бактерии + витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс

- Заселению лактобактериями³
- Восстановлению мукозального иммунитета слизистой^{1,2}
- Заживлению и восстановлению слизистой³



СГР: KG.11.01.09.001.R.002537.07.20 от 17.07.2020

**Баланс
и поддержка!**

1. А.Т. Уруймагова, В.Н. Прилепская с соавт., «Эффективность и приемлемость двухэтапной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза» Акушерство и Гинекология, №11 2021.
2. Ю.Э. Добротолюбова, Е.И. Боровкова, С.А. Залесская «Атрофический вагинит у пациенток репродуктивного возраста» Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, №3 2021.
3. Аннотация к крему дозированному «Ацилакт Дуо»

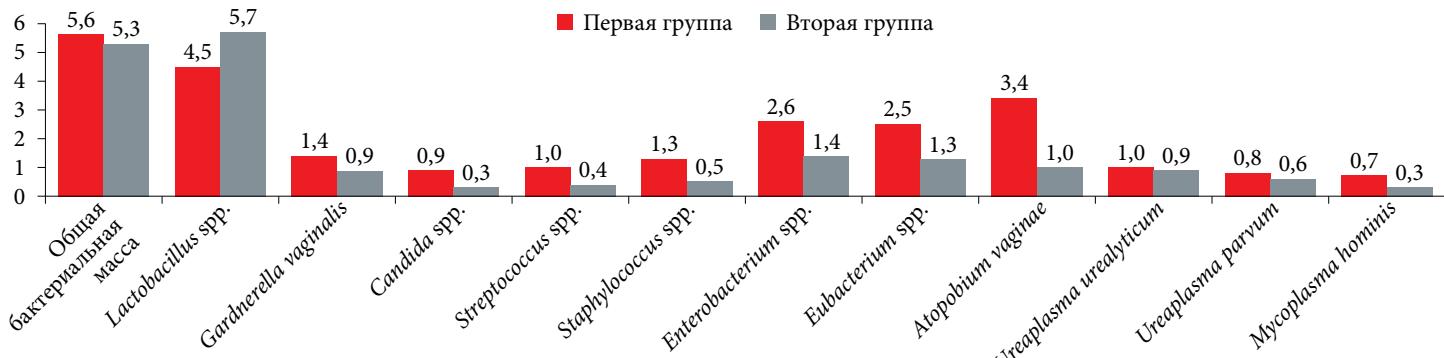


Рис. 2. Показатели микробиоценоза у пациенток через месяц после окончания лечения

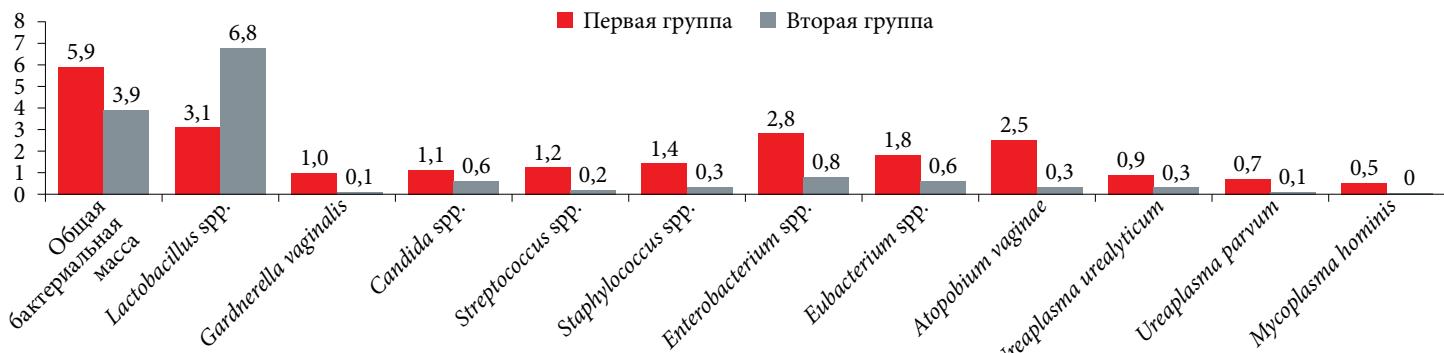


Рис. 3. Показатели микробиоценоза у пациенток через три месяца после окончания лечения

у беременных. Назначение ацидофильных лактобактерий значительно улучшает состояние микробиоценоза слизистой оболочки, а комплекс «Суперлимфлайф» участвует в ее восстановлении и поддержании лактобактерий на определенном уровне за счет регенерации слизистой оболочки. Полученные нами данные соглашаются с результатами других авторов [17–19], что лишний раз подтверждает эффективность комплексной двухэтапной терапии и необходимость восстановления микробиоценоза слизистой оболочки.

Заключение

Бактериальный вагиноз часто встречается у беременных, основную проблему представляет его рецидив. Воспалительные процессы нижних отделов репродуктивной системы могут отрицательно влиять на исход беременности, что подтверждает актуальность данного исследования.

Показано, что эффективность терапии БВ зависит от восстановления микробиоценоза у беременных. Терапия клиндамицином достаточно эффективна, однако рецидив заболевания в течение трех месяцев наблюдался в 20% случаев.

Комплексная терапия БВ у беременных с применением Ацилакт Duo исключает рецидив БВ в течение трех месяцев после окончания лечения, а также снижает риск преждевременных родов. В группе комплексной терапии преждевременных родов не зафиксировано ни у одной пациентки. Восстановление нормальной микрофлоры способствует купированию воспалительной реакции, что является профилактикой рецидива данного заболевания и улучшает исход беременности.

Таким образом, комплексная терапия при БВ является эффективной и позволяет снизить частоту рецидива БВ у беременных. 🌸

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Larsson P.G., Fåhraeus L., Carlsson B., et al. Predisposing factors for bacterial vaginosis, treatment efficacy and pregnancy outcome among term deliveries; results from a preterm delivery study. *BMC Women's Health.* 2007; 7: 20.
2. Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Романова Л.А. др. Бактериальный вагиноз как фактор риска преждевременных родов. *Педиатр.* 2019; 10 (4): 97–101.
3. Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов. *Лечящий врач.* 2013; 6: 60.
4. 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.
5. Nori W, Akram W, Murshid R.M., et al. The implication of Chlamydia and bacterial vaginosis among low-risk pregnant women with preterm birth: a prospective multicentric cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025; 25 (1): 904.



6. Спиридонова Н.В., Каганова М.А., Девятова О.О., Беэркукова А.А. Бактериальный вагиноз и вульвовагинит у беременных при истмико-цервикальной недостаточности. Дифференцированный подход к медикаментозной терапии. Доктор.Ру. 2022; 21 (5): 81–86.
7. Муллагалина А.З. Роль бактериального вагиноза в возникновении патологии репродуктивных органов у женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 11 (5): 28–32.
8. Беликова Т.С. О влиянии бактериального вагиноза на снижение репродуктивной функции женщин. Актуальная инфектология. 2016; 3 (12): 106–108.
9. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021; 11: 631972.
10. Sethi N., Narayanan V., Saaid R., et al. Prevalence, risk factors, and adverse outcomes of bacterial vaginosis among pregnant women: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2025; 25 (1): 40.
11. Tidbury F., Brülhart G., Müller G., et al. Effectiveness and tolerability of lactic acid vaginal gel compared to oral metronidazole in the treatment of acute symptomatic bacterial vaginosis: a multicenter, randomized-controlled, head-to-head pilot study. BMC Women's Health. 2025; 25 (1): 7.
12. Синдром патологических выделений из половых путей женщины / под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2024.
13. Bhujel R., Mishra S.K., Yadav S.K., et al. Comparative study of Amsel's criteria and Nugent scoring for diagnosis of bacterial vaginosis in a tertiary care hospital, Nepal. BMC Infect. Dis. 2021; 21 (1): 825.
14. Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Кручинина Е.В. и др. Возможность применения крема дозированного Ацилакт Дуо при бактериальном вагинозе. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (7): 6–12.
15. Сибирская Е.В., Курмангалеева А.Ю., Никифорова П.О. и др. Роль pH-метрии в диагностике и профилактике гинекологических заболеваний: обзор литературы и анализ клинических случаев. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 48–55.
16. Okutucu G., Tanacan A., Bayraktar N., et al. The intersection of cervicovaginal microbiota and cervical length in predicting adverse perinatal outcomes at preterm birth risk. BMC Pregnancy Childbirth. 2025; 25 (1): 1011.
17. Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Кручинина Е.В. и др. Длительность безрецидивного периода после применения препарата Ацилакт Дуо в качестве второй линии терапии при бактериальном вагинозе. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (44): 10–16.
18. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тезиков Ю.В. и др. Комплексная терапия рецидивирующего вульвовагинального кандидоза при беременности. Акушерство и гинекология. 2023; 11: 150–156.
19. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Романовская В.В. Снижение частоты рецидивов бактериального вагиноза. Комплексное решение. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21 (2): 33–40.

A Comprehensive Approach to Reducing the Frequency of Bacterial Vaginosis Recurrences in Pregnant Women

S.G. Tsakhilova, PhD, Prof.¹, I.R. Safaryan, PhD¹, R.R. Arustamyan, PhD, Assoc. Prof.¹, F.A. Paendi²

¹ Russian University of Medicine

² City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov, Moscow

Contact person: Irma R. Safairyan, safairma@yandex.ru

The aim was to evaluate the reduction in the frequency of recurrent bacterial vaginosis (BV) against the background of the use of combination therapy in pregnant women.

Material and methods. The study included 50 pregnant women with a gestational age of 12 to 36 weeks and a confirmed diagnosis of BV. The first group consisted of 25 patients who received clindamycin therapy, the second group consisted of 25 patients who used clindamycin at the first stage and metered-dose Acilact Duo cream containing acidophilic lactobacilli and Superlymphlife complex at the second stage. The effectiveness of the treatment was assessed based on the analysis of clinical manifestations and laboratory data, including microscopic examination of vaginal discharge, PCR diagnostics using Femoflor, and pH-metry of vaginal contents.

Results. Against the background of the performed treatment, a decrease in clinical manifestations was noted in both groups, however, in 5/25 patients of the first group, a relapse of bacterial vaginosis was detected 3 months after treatment, while in no patient of the second group, a relapse of bacterial vaginosis was detected 3 months after treatment. Significant differences in the composition of the vaginal microbiocenosis in pregnant patients were revealed 3 months after the end of treatment. The best results were obtained in patients of the second group, which was characterized by a low total bacterial mass with a predominance of high titers of lactobacilli. Normal microbiocenosis was detected in 15 (60%) and 22 (88%) patients of the first and second groups, respectively, 3 months after treatment.

Conclusion. Complex therapy of BV in pregnant women using acidophilic lactobacilli does not lead to a recurrence of BV, promoting the restoration of normal microflora and the disappearance of the inflammatory reaction. Therefore, the use of complex therapy for bacterial vaginosis is effective and helps to reduce the frequency of BV recurrence in pregnant women.

Keywords: bacterial vaginosis, Lactobacillus acidophilus, pregnancy, clindamycin, Superlymphlife



¹ Российский
университет
дружбы народов
им. Патрика Лумумбы

² Городская
клиническая
больница
им. А.К. Ерамишанцева,
Москва

Ранние ультразвуковые маркеры поздних преждевременных спонтанных родов

З.В. Зюкина¹, С.В. Апресян, д.м.н., проф.^{1,2}, М.Б. Хамошина, д.м.н., проф.¹,
И.Н. Костин, д.м.н., проф.¹, Н.М. Старцева, д.м.н., проф.¹, Л.Б. Тамазова¹

Адрес для переписки: Зоя Викторовна Зюкина, zoya.zukina@yandex.ru

Для цитирования: Зюкина З.В., Апресян С.В., Хамошина М.Б. и др. Ранние ультразвуковые маркеры поздних преждевременных спонтанных родов. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 12–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-12-17

Актуальность. Поздние преждевременные спонтанные роды (ППСР) на сроке 34,0–36,6 недели, занимающие значительную долю в структуре преждевременных родоразрешений, связаны с высокой частотой перинатальных осложнений. Одной из причин ППСР считается преждевременное ремоделирование шейки матки (ШМ), нередко развивающееся до клинического укорочения. При этом традиционные методы диагностики, в частности трансвагинальная цервикометрия, демонстрируют низкую чувствительность в первом триместре. В связи с этим особую значимость приобретает поиск структурных ультразвуковых (УЗ) маркеров цервикальной нестабильности на ранних сроках гестации. Цель – выявить ранние УЗ-маркеры ППСР.

Материал и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование типа «случай – контроль» были включены 42 беременные, пришедшие на первый прием в женскую консультацию № 12 Городской клинической больницы им. А.К. Ерамишанцева. Пациентки были поровну разделены на две группы: случай – ППСР (34,0–36,6 недели) и контроль – своевременные спонтанные роды (37,0–41,6 недели). Всем женщинам выполнены трансвагинальное ультразвуковое исследование ШМ (оценка структуры и цервикометрия) и цитологический скрининг. При статистическом анализе использованы U-критерий Манна – Уитни, χ^2 Пирсона/точный критерий Фишера ($p < 0,05$).

Результаты. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и паритету. Воспаление эндоцервика, согласно результатам цитологического исследования микропрепарата ШМ, чаще встречалось у женщин с последующим ППСР: 61,9 против 19,0% ($p = 0,011$). УЗ-признаки анатомо-функциональных изменений ШМ регистрировались чаще при ППСР: 95,2 против 61,9% ($p < 0,002$). Наиболее значимыми были множественные кисты (≥ 5): 81,0 против 14,3% ($p < 0,001$), кисты эндоцервика: 81,0 против 9,5% ($p < 0,001$), кисты перешейка: 66,7 против 0% ($p < 0,001$), кисты стромы: 81,0 против 23,8% ($p < 0,001$). Максимальный размер кист был выше при ППСР: 7,0 мм (Q1–Q3: 5,0–8,0) против 3,0 мм (0,0–5,0) ($p < 0,001$). Преждевременные роды в анамнезе встречались чаще при ППСР: 38,1 против 4,8% ($p = 0,020$). Показатели пренатального скрининга FMF/ASTRAIA высокого риска преждевременных родов (23,8 против 14,3%; $p = 0,684$) и длина ШМ в первом триместре (35,2 против 37,0 мм; $p = 0,063$; доля ≤ 30 мм: 38,1 против 19,0%; $p = 0,306$) статистически не различались.

Заключение. УЗ-признаки хронического эндоцервицита и раннего ремоделирования ШМ в первом триместре, прежде всего множественные и крупные кисты с вовлечением эндоцервика, перешейка и стромы, ассоциированы с риском ППСР. Их целенаправленный поиск при первом визите дополняет стандартный скрининг и может служить основой для патогенетически обоснованной тактики ведения беременности.

Ключевые слова: поздние преждевременные роды, шейка матки, первый триместр, ультразвуковое исследование, хронический эндоцервицит, цервикометрия



Актуальность

Поздние преждевременные роды (34,0–36,6 недели гестации) представляют собой одну из наиболее актуальных проблем перинатологии, составляя до 70–80% всех случаев преждевременного родоразрешения, и ассоциированы с высоким риском пери- и постнатальных осложнений [1–6]. Ключевым фактором в патогенезе поздних преждевременных спонтанных родов (ППСР) является функциональная несостоятельность шейки матки (ШМ). Однако традиционные методы прогнозирования, например трансвагинальная цервикометрия во втором триместре, демонстрируют низкую чувствительность на ранних сроках гестации, что формирует диагностический пробел, когда превентивные мероприятия наиболее эффективны [7, 8]. В связи с этим научный фокус смешается в сторону поиска ранних, в том числе ультразвуковых, маркеров ремоделирования ШМ, идентифицируемых уже в первом триместре беременности [8, 9].

Особое внимание уделяется анатомо-функциональной организации внутреннего зева ШМ – критической с точки зрения ее ремоделирования зоны, богатой гладкомышечными клетками, соединительной тканью и сосудистыми сплетениями, отвечающей за механическое удержание беременности [9]. Предполагается, что аномальное ремоделирование данного сегмента, включающее деградацию внеклеточного матрикса и локальное воспаление, инициируется задолго до клинических проявлений. Именно поэтому обнаружение признаков дестабилизации ремоделирования на ранних сроках гестации имеет стратегическое значение для прогнозирования ППСР.

Согласно опубликованным данным, ультразвуковое исследование (УЗИ) в первом триместре позволяет выявить морфологические маркеры, ассоциированные с последующим развитием ППСР: множественные эхонегативные (ретенционные) кисты желез ШМ; неоднородность эхоструктуры стромы; очаговые зоны гиперэхогенности, указывающие на структурные изменения соединительной ткани; признаки локального воспаления, включая утолщение слизистой оболочки, нечеткость и асимметрию контуров внутреннего зева [10–13].

Таким образом, УЗ-маркеры первого триместра рассматриваются в качестве не просто косвенных признаков, а ранних предикторов биологической нестабильности ШМ. Их своевременная диагностика делает возможным переход от тактики реактивного вмешательства (после выявления укорочения ШМ) к упреждающей, патогенетически обоснованной тактике ведения беременности.

Цель исследования, выполненного в формате «случай – контроль» (case – control), – выявить УЗ-маркеры ППСР в первом триместре беременности.

Материал и методы

Минимальный объем выборки был рассчитан исходя из клинически значимых различий в чувствительности существующего подхода (пренатального скрининга по FMF/ASTRAIA – 23%) и ожидаемой чувствительности предложенной методики прогнозирования (85%). При расчете использовались формулы Р. Лера и М. Бланда для относительных величин при уровне мощности исследования 90%. Согласно калькулятору Medstatistic.ru, минимальный

размер выборки составил 15 женщин по формуле Лера, 9 женщин – по формуле Бланда.

В исследовании участвовали 42 женщины, которые были поровну (соотношение «случай – контроль» 1:1) разделены на две группы. Первую группу (случай) составили женщины с ППСР по завершении беременности, вторую (контроль) – женщины со своевременными спонтанными родами (ССР).

Критерии включения в первую группу:

- подтвержденный диагноз поздних преждевременных родов (ППСР) на сроке 34,0–36,6 недели;
- спонтанный характер развития ППСР (в результате развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре либо в результате преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) с последующим развитием спонтанной родовой деятельности).

Критерии включения во вторую группу:

- подтвержденный диагноз своевременных родов (ССР) на сроке 37,0–41,6 недели;
- спонтанный характер развития ССР (в результате развития регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре либо в результате ПРПО с последующим развитием спонтанной родовой деятельности).

Общими для двух групп критериями включения были:

- УЗ-признаки хронического эндоцервицита в первом триместре при первой явке в женскую консультацию (ЖК) № 12 Городской клинической больницы (ГКБ) им. А.К. Ерамишанцева;
- наличие снимков УЗИ ШМ в первом триместре при первой явке беременной в ЖК № 12 ГКБ им. А.К. Ерамишанцева;
- родоразрешение в родильном отделении № 1 ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ»;
- живорождение.

Критерии исключения:

- многоплодная беременность;
- индуцированные роды по медицинским показаниям со стороны матери и/или плода;
- состояние беременной и/или плода, требующее родоразрешения путем кесарева сечения до начала родовой деятельности (тяжелая преэклампсия, эклампсия, отказ женщины от родов через естественные родовые пути, дистресс-синдром плода);
- гестационный сахарный диабет;
- применение вспомогательных репродуктивных технологий;
- аномалии развития плода, несовместимые с жизнью;
- декомпенсация хронических экстрагенитальных заболеваний.

Выборка исследования была сплошной: включались только пациентки, удовлетворявшие всем критериям.

Статистический анализ выполнен в программной среде StatTech v. 4.8.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные данные проверяли на нормальность распределения на основании критерия Шапиро – Уилка. В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение групп по количественному показателю,



Таблица 1. Сравнительная характеристика участниц исследования по возрасту и индексу массы тела, Me (Q1–Q3)

Параметр	Первая группа (ППСР; n = 21)	Вторая группа (CCP; n = 21)	p*
Возраст, лет	32 (28–36)	31 (27–35)	0,638
Индекс массы тела, кг/м ²	24,9 (22,5–27,0)	24,3 (23,0–26,0)	0,641

* U-критерий Манна – Уитни.

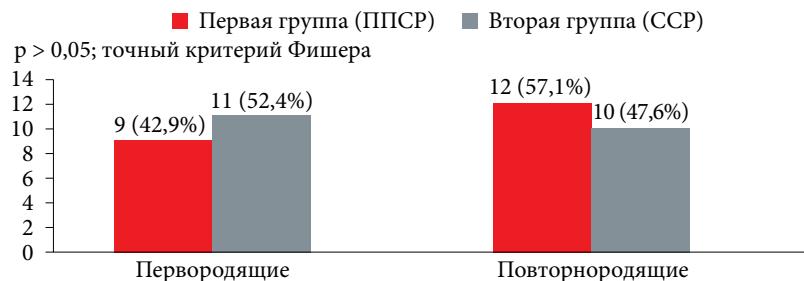


Рис. 1. Распределение исследуемых женщин по паритету

Таблица 2. Характеристика репродуктивного анамнеза, abs. (%)

Показатель	Первая группа (ППСР; n = 21)	Вторая группа (CCP; n = 21)	p
Привычное невынашивание в анамнезе	2 (9,5)	1 (4,8)	< 0,001*
Поздний самопроизвольный выкидыши в анамнезе	2 (9,5)	1 (4,8)	1,000*
Преждевременный разрыв плодных оболочек в анамнезе	5 (23,8)	1 (4,8)	0,184*
Преждевременные роды в анамнезе	8 (38,1)	1 (4,8)	0,020*
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	17 (81,0)	4 (19,0)	< 0,001**

* Точный критерий Фишера.

** Критерий χ^2 Пирсона.

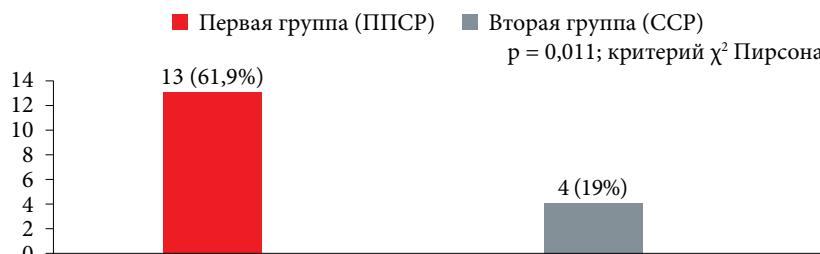


Рис. 2. Частота воспаления эндометрия (умеренного или выраженного)

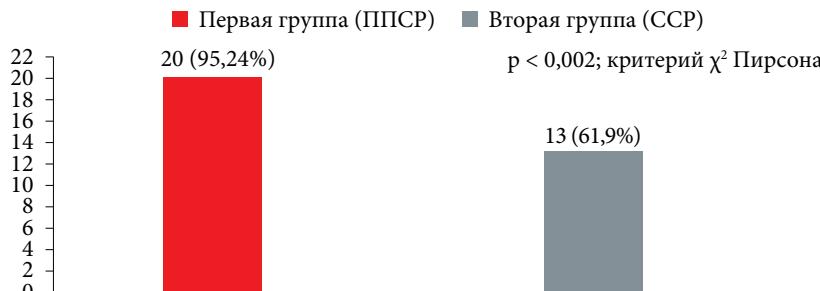


Рис. 3. Частота анатомо-функциональных изменений структуры шейки матки при первой явке

распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни, сравнение процентных долей при анализе четырехполочных таблиц сопряженности – с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления ≥ 10) или точного критерия Фишера (при значении ожидаемого явления < 10). Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Женщины обеих групп были сопоставимы по возрасту и ростовесовым показателям (табл. 1). Медиана возраста в первой группе (ППСР) составила 32 года (Q1–Q3: 28–36), во второй (CCP) – 31 год (Q1–Q3: 27–35). Различия статистически незначимы ($p = 0,638$; U-критерий Манна – Уитни). Медианы индекса массы тела также были сопоставимы: 24,9 кг/м² (Q1–Q3: 22,5–27,0) в первой группе и 24,3 кг/м² (Q1–Q3: 23,0–26,0) – во второй ($p = 0,641$; U-критерий Манна – Уитни).

Распределение пациенток по паритету также показало отсутствие статистически значимых различий: первородящих в первой группе было 9 (42,9%), во второй – 11 (52,4%) ($p = 0,565$; точный критерий Фишера), повторнородящих – 12 (57,1%) и 10 (47,6%) соответственно ($p = 0,564$; точный критерий Фишера) (рис. 1).

Анализ репродуктивного анамнеза показал статистически значимые различия по ряду показателей. Преждевременные роды (ПР) в анамнезе выявлены у 8 (38,1%) женщин первой группы и у 1 (4,8%) женщины второй группы ($p = 0,020$). Оценка факторов, ассоциированных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, показала достоверное преобладание этого показателя в первой группе – 81,0 против 19,0% ($p < 0,001$). Остальные параметры, такие как привычное невынашивание беременности, ПРПО и поздний самопроизвольный выкидыши, продемонстрировали различия, не достигшие статистической значимости (табл. 2).

Цитологическое исследование микропрепарата ШМ (рис. 2), выполненное при первой явке беременных в ЖК, показало статистически значимое преобладание признаков воспаления эндометрия (умеренного или выраженного) у женщин первой группы – 61,9%. Во второй группе этот показатель составил 19,0% ($p = 0,011$; критерий χ^2 Пирсона). При первой явке в ЖК всем 42 беременным было выполнено трансвагинальное УЗИ, в ходе которого оценивалась в том числе структура ШМ (рис. 3). Анатомо-функциональные изменения структуры ШМ выявлены у 20 (95,24%) женщин первой группы и у 13 (61,9%) – второй. Различия статистически значимы ($p < 0,002$; критерий χ^2 Пирсона).

Схематически УЗ-признаки хронического эндометриита представлены на рис. 4 [14]. Аналогичным образом они выглядят на УЗ-снимке, сделанном при первой явке беременной в ЖК (рис. 5).

Данные УЗ-оценки структуры ШМ (табл. 3) продемонстрировали выраженные межгрупповые различия: разнообразие кист по их локализации и количеству фиксировалось значительно чаще у пациенток первой группы.

Так, множественные кисты (≥ 5) диагностированы у 81,0% пациенток первой и 14,3% пациенток второй группы ($p < 0,001$; критерий χ^2 Пирсона), кисты эндометрия – у 81,0 и 9,5% ($p < 0,001$; критерий χ^2 Пирсона), кисты стромы

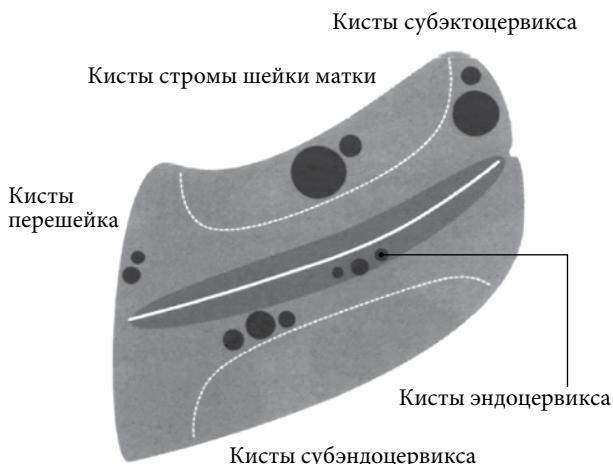


Рис. 4. Схематичное изображение анатомо-функциональных изменений структуры шейки матки как УЗ-признаков хронического эндоцервицита [15]

ШМ – у 81,0 и 23,8% ($p < 0,001$; критерий χ^2 Пирсона), кисты перешейка – у 66,7 и 0% соответственно ($p < 0,001$; критерий χ^2 Пирсона). Кисты субэктотервикаса диагностированы у 52,4% женщин первой группы и у 19,0% – второй ($p = 0,052$; критерий χ^2 Пирсона). Различия по субэндоцервикальным кистам оказались статистически незначимы ($p = 0,536$; критерий χ^2 Пирсона).

Максимальный размер выявленных кист, по данным УЗИ ШМ, также был статистически значимо выше в первой группе – 7,0 мм (Q1–Q3: 5,0–8,0). Во второй группе этот показатель составил 3,0 мм (Q1–Q3: 0,0–5,0) ($p < 0,001$; U-критерий Манна – Уйтни).

Нормальная анатомо-функциональная структура ШМ по результатам УЗИ, выполненного при первой явке беременной в ЖК, представлена на рис. 6.

Пренатальный скрининг первого триместра прошли все 42 беременные. Высокий риск ПР на основании результатов пренатального скрининга первого триместра установлен у 5 (23,8%) беременных первой группы и у 3 (14,3%) – второй ($p = 0,684$; точный критерий Фишера).

Результаты цервикометрии показали, что длина сокнутой части цервикального канала у пациенток первой группы варьировалась от 25,2 до 39,0 мм включительно ($Me = 35,2$; Q1–Q3: 30,0–37,0), у пациенток второй – от 28,0 до 42,0 мм включительно ($Me = 37,0$; Q1–Q3: 35,0–38,0). Различия между группами статистически незначимы ($p = 0,063$; критерий Манна – Уйтни). При этом длина сокнутой части цервикального канала $\leq 30,0$ мм наблюдалась у 8 (38,1%) женщин первой группы и у 4 (19,0%) – второй ($p = 0,306$; точный критерий Фишера).

Исследуемые группы были также сопоставимы по способу родоразрешения: экстренная операция кесарева сечения выполнена 11 (52,4%) женщинам первой группы и 10 (47,6%) – второй ($p = 0,084$; критерий χ^2 Пирсона).

Таким образом, у женщин первой группы достоверно чаще в анамнезе встречались ПР и ПРПО, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, воспалительные изменения ШМ и признаки ее ремоделирования. Указанные параметры могут рассматриваться как маркеры раннего прогнозирования ППСР.



Рис. 5. УЗ-картина хронического эндоцервицита у беременной

Таблица 3. Характеристика анатомо-функциональных изменений структуры шейки матки у беременных при первой явке, n (%)

Показатель	Первая группа (ППСР; n = 21)	Вторая группа (ССР; n = 21)	p*
Множественные кисты шейки матки (≥ 5)	17 (81,0)	3 (14,3)	< 0,001
Кисты эндоцервикаса	17 (81,0)	2 (9,5)	< 0,001
Кисты перешейка	14 (66,7)	–	< 0,001
Кисты стромы шейки матки	17 (81,0)	5 (23,8)	< 0,001
Кисты субэндоцервикаса	13 (61,9)	10 (47,6)	0,536
Кисты субэктотервикаса	11 (52,4)	4 (19,0)	0,052

* Критерий χ^2 Пирсона.



Рис. 6. Нормальная анатомо-функциональная структура шейки матки у беременной



Обсуждение

ППСР, составляя до 70–80% всех случаев преждевременного родоразрешения [1, 2], продолжают оставаться одной из наиболее сложных задач современной перинатологии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (2023), даже при родоразрешении на сроке 34,0–36,6 недели у новорожденных сохраняется высокий риск респираторных расстройств, неврологических нарушений и осложненного постнатального развития [3–6]. В этой связи особую значимость приобретают методы раннего прогнозирования риска ППСР, направленные на предотвращение или минимизацию последствий.

Одним из ключевых патогенетических механизмов ППСР служит преждевременное ремоделирование ШМ, начинающееся задолго до клинически значимого укорочения [7–9]. Этот процесс многоэтапный и включает деструкцию внеклеточного матрикса (в частности, коллагена I и III), изменение пространственной ориентации коллагеновых волокон, пролиферативно-воспалительные изменения в эндоцервиксе, локальное нарушение эпителиально-стромального взаимодействия, приводящее к ослаблению барьера функции [10–12].

Как показали исследования A. Cooley и соавт. (2023), уже на ранних сроках беременности под влиянием провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли альфа, происходят нарушения регенерации эпителия и деградация компонентов внеклеточного матрикса, критичные для стабильности ШМ [13]. При этом изменения в микросреде ШМ проявляются в виде эхографических феноменов: кист, неоднородности стромы, асимметрии контура внутреннего зева.

Особая роль отводится зоне внутреннего зева, богатой гладкомышечными клетками и структурным коллагеном, площадь которой начинает ремоделироваться раньше, чем появляются изменения длины цервикального канала [10–14]. Это подтверждается нашими результатами, согласно которым наиболее частыми эхографическими находками при ППСР были множественные кисты в области эндоцервикса, перешейка и стромы. Данные участки анатомически ближе всего к внутреннему зеву, что указывает на их ведущую роль в инициации ремоделирующих процессов.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными E. Hirayama и соавт. (2022), которые показали, что цервикальные новообразования, такие как кисты и полипы, сами по себе могут быть прогностически значимы: вероятность спонтанных ППСР и позднего выкидыша при их наличии возрастает в 2,4 раза [15]. Исследователи акцентируют внимание на локальной воспалительной активации и ее роли в перестройке тканей – факторе, который имел место в нашем исследовании у женщин с ППСР.

Особое внимание в обеих работах уделено морфологическим особенностям ШМ. В настоящем исследовании трансвагинальное УЗИ в первом триместре выявило признаки анатомо-функционального ремоделирования шейки у 95,2% женщин с ППСР и у 61,9% женщин с ССР. Множественные ретенционные кисты (≥ 5) диагностированы у 81% женщин с ППСР и у 14,3% с ССР. Установлены также значительные различия по локализации кист – в зоне эндоцервикса, перешейка и стромы ШМ. Однако в работе

E. Hirayama и соавт. [15] единственным морфологическим маркером служил полип ШМ, как правило визуализируемый при УЗИ или кольпоскопии, без анализа структуры и эхогенности стромы. При этом количественные и функциональные особенности образований (размер, плотность, количество) в исследовании не описаны. Несмотря на различный дизайн работ и размеры выборок, мы считаем, что наше исследование не только подтверждает, но и расширяет патогенетические механизмы преждевременного ремоделирования ШМ.

Наблюдаемая нами высокая частота признаков хронического эндоцервицита (выраженного воспаления эндоцервикса по цитологическим данным), множественных кистоподобных формирований и ремоделирования ШМ полностью вписывается в патогенетическую модель, представленную в современной литературе [13–15].

Кроме того, наши результаты подтверждают ограниченную прогностическую ценность изолированной цервикометрии в первом триместре [7, 8]. Несмотря на то что у женщин с ППСР длина ШМ не отличалась от таковой у женщин с ССР, признаки неспецифического морффункционального ремоделирования в ходе УЗИ выявлялись значительно чаще, что подчеркивает необходимость интеграции качественной оценки структуры ШМ в рутинный скрининг.

Принципиально важно, что все ключевые УЗ-маркеры ППСР в нашем исследовании были выявлены уже в первом триместре (11,0–13,6 недели) в рамках стандартного скрининга, что, несомненно, открывает «диагностическое окно» для внедрения более персонифицированного подхода к ведению беременности на самых ранних этапах.

С практической точки зрения такие признаки, как множественные кисты, повышенная эхогенность и асимметрия стенок канала, могут рассматриваться как ранние морфологические индикаторы нарушения стабильности ШМ, особенно на фоне воспалительных изменений. Их наличие в совокупности с отягощенным анамнезом (ППР, ПРПО и поздний выкидыш) может служить основанием для проведения более тщательного мониторинга и превентивных мероприятий по снижению неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Заключение

Количественный и структурный подход, реализованный в настоящем исследовании, позволяет не только уточнить морфологические особенности ШМ в первом триместре беременности, но и выделить ряд прогностически значимых признаков, в частности характер и локализацию кистозных образований, их размеры, а также степень выраженности воспалительных изменений и структурную однородность цервикальной стромы. Совокупность указанных параметров при условии стандартизации методики их оценки может быть положена в основу усовершенствованной программы первичного скрининга с возможностью раннего выявления и маршрутизации пациенток группы риска ППСР. В перспективе это позволит снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов.

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки и конфликта интересов.



Литература

- Всемирная организация здравоохранения. World Health Organization. Preterm birth. 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
- Радзинский В.Е., Оразмуродов А.А., Савенкова И.В. и др. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. Кубанский научный медицинский вестник. 2020; 27 (4): 27–37.
- Boyle E.M., Mielewczik F.J., Mulvaney C., et al. Late preterm and early term birth: challenges and dilemmas. Semin. Fetal. Neonatal. Med. 2024; 29 (6): 101564.
- Guellec I., Debillon T., Flamant C., et al. Management of respiratory distress in moderate and late preterm infants: clinical trajectories in the Neobs study. Eur. J. Pediatr. 2023; 182 (12): 5661–5672.
- Shah P.E., Poehlmann J., Weeks H.M., et al. Developmental trajectories in late preterm infants. Pediatr. Res. 2024; 95 (3): 684–691.
- Alonso-Lopez P., Arroyas M., Beato M., et al. Respiratory, cardio-metabolic and neurodevelopmental long-term outcomes of moderate to late preterm birth: not just a near term-population. A follow-up study. Front. Med. 2024; 11: 1381118.
- Wu Q., Zang R., Zhang Y. Predictive values of cervix length measurement based on transvaginal ultrasonography. Technol. Health Care. 2024; 32 (6): 3815–3827.
- Becerra-Mojica C.H., Parra-Saavedra M.A., Diaz-Martinez L.A., et al. Cohort profile: Colombian Cohort for the Early Prediction of Preterm Birth (COLPRET): early prediction of preterm birth based on personal medical history, clinical characteristics, vaginal microbiome, biophysical characteristics of the cervix and maternal serum biochemical markers. BMJ Open. 2022; 12 (5): e060556.
- Tantengco O.A.G., Menon R. Breaking down the barrier: the role of cervical infection and inflammation in preterm birth. Front. Glob. Womens Health. 2022; 2: 777643.
- Félix J., Matias A., Bartosch C. Cellular dynamics of cervical remodelling: insights from preterm and term labour. Arch. Gynecol. Obstet. 2025; 311 (6): 1553–1560.
- Félix J., Bartosch C., Matias A. Unlocking the cervix: biological mechanisms and research gaps in preterm birth. Cureus. 2024; 16 (11): e72835.
- Oh H., Park S.B., Park H.J., et al. Ultrasonographic features of uterine cervical lesions. Br. J. Radiol. 2021; 94 (1121): 20201242.
- Cooley A., Madhukaran S., Stroebel E., et al. Dynamic states of cervical epithelia during pregnancy and epithelial barrier disruption. iScience. 2023; 26 (2): 105953.
- Умаров Т.М., Хамирова Л.Т. Атлас по ультразвуковой диагностике в гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2020.
- Hirayama E., Ebina Y., Kato K., et al. Cervical polyps in early pregnancy are a risk factor for late abortion and spontaneous preterm birth: a retrospective cohort study. Int. J. Gynecol. Obstet. 2022; 156 (1): 64–70.

Early Ultrasound Markers of Late Spontaneous Preterm Birth

Z.V. Zyukina¹, S.V. Apresyan, PhD, Prof.^{1,2}, M.B. Khamoshina, PhD, Prof.¹, I.N. Kostin, PhD, Prof.¹, N.M. Startseva, PhD, Prof.¹, L.B. Tamazova¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia

² City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev, Moscow

Contact person: Zoya V. Zyukina, zoya.zukina@yandex.ru

Actuality. Late spontaneous preterm birth (sPTB) at 34.0–36.6 weeks accounts for a substantial share of preterm deliveries and is associated with high rates of perinatal complications. One etiological pathway is premature cervical remodeling that often precedes clinical shortening. Traditional diagnostic tools, such as transvaginal cervicometry, show low sensitivity in the first trimester. This underscores the need to identify structural ultrasound markers of early cervical instability.

Purpose. To identify early ultrasound markers of late sPTB.

Material and methods. Single-center 'case – control' study; 42 pregnant women enrolled at their first visit to Antenatal Clinic No. 12, City Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev: 21 cases of late sPTB (34.0–36.6 weeks) and 21 controls with term spontaneous delivery (37.0–41.6 weeks). All participants underwent transvaginal cervical ultrasound (structural assessment and cervicometry) and cytological screening. Statistical analysis: Mann – Whitney U test, Pearson's χ^2 test/Fisher's exact test ($p < 0.05$).

Results. The groups were comparable in age, BMI, and parity. Cytology-proven endocervical inflammation was more frequent among women who subsequently had late sPTB: 61.9 vs 19.0% ($p = 0.011$). Ultrasound signs of anatomical functional cervical alterations were more common in the sPTB group: 95.2 vs 61.9% ($p < 0.002$). The most informative findings were multiple cysts (≥ 5): 81.0 vs 14.3% ($p < 0.001$), endocervical cysts: 81.0 vs 9.5% ($p < 0.001$), isthmic cysts: 66.7 vs 0% ($p < 0.001$), stromal cysts: 81.0 vs 23.8% ($p < 0.001$). The maximum cyst diameter was greater in the sPTB group: 7.0 mm (Q1–Q3: 5.0–8.0) vs 3.0 mm (0.0–5.0) ($p < 0.001$). A history of preterm birth was also more frequent: 38.1 vs 4.8% ($p = 0.020$). The proportion classified as high risk for preterm birth by FMF/ASTRAIA first-trimester screening (23.8 vs 14.3%; $p = 0.684$) and first-trimester cervical length (35.2 vs 37.0 mm; $p = 0.063$; proportion ≤ 30 mm: 38.1 vs 19.0%; $p = 0.306$) did not differ significantly.

Conclusion. First-trimester ultrasound signs of chronic endocervicitis and early cervical remodeling, particularly multiple and larger cysts involving the endocervix, isthmus, and stroma, are associated with an increased risk of late sPTB.

Targeted assessment for these markers at the first prenatal visit can complement standard screening and may underpin a pathophysiology-based approach to pregnancy management.

Keywords: late preterm birth, cervix, first trimester, ultrasound, chronic endocervicitis, cervicometry



¹ Омский
государственный
медицинский
университет

² Городская
клиническая
больница
скорой
медицинской
помощи № 1,
Омск

³ Государственная
Новосибирская
областная
клиническая
больница

Streptococcus pneumoniae: оценка количественных и качественных свойств в трехлетней динамике с учетом ответа возбудителя на спирамицин

С.Г. Фоминых, д.м.н., доц.^{1,2}, Л.Е. Крайнова³, А.В. Лохмачева, к.фарм.н., доц.¹

Адрес для переписки: Алена Валерьевна Лохмачева, asaltuk@mail.ru

Для цитирования: Фоминых С.Г., Крайнова Л.Е., Лохмачева А.В. *Streptococcus pneumoniae: оценка количественных и качественных свойств в трехлетней динамике с учетом ответа возбудителя на спирамицин*. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-18-24

Цель – оценить количественные и качественные свойства *Streptococcus pneumoniae* в трехлетней динамике с учетом ответа возбудителя на спирамицин.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе многопрофильного стационара неотложной помощи Омска с дополнительным анализом данных, полученных из Новосибирска. Дизайн исследования включал ретроспективный анализ структуры респираторных патогенов за период 2004–2024 гг. и проспективную оценку чувствительности *S. pneumoniae* к антимикробным препаратам. Основными объектами исследования стали 169 изолятов *S. pneumoniae*, выделенных из мокроты пациентов в 2024 г. Чувствительность оценивалась диско-диффузионным методом. Полученные показатели сравнивали с данными мультицентрового исследования *Status praesens*, охватившего 16 городов России.

Результаты. Доля *S. pneumoniae* в структуре респираторных патогенов составила 14,10% в 2022 г., 10,50% в 2023 г. и 8,68% в 2024 г., что соответствовало прогнозным значениям с погрешностью $\pm 2,38\%$. Чувствительность к бета-лактамам (цефтриаксон, карбапенемы), фторхинолонам и анти-MRSA-препаратам (ванкомицин, линезолид) оставалась высокой. Для спирамицина медиана диаметра зоны торможения в Омске составила 24 мм ($n = 75$), в Новосибирске – 29,5 мм ($n = 52$), что свидетельствует о высокой потенциальной эффективности препарата. Данные согласуются с результатами исследования *Status praesens*.

Выводы. Исследование подтверждает целесообразность использования бета-лактамных антибиотиков (цефтриаксон, карбапенемы) в качестве терапии первой линии при внебольничной пневмонии, фторхинолонов – при аллергии или подозрении на наличие атипичных возбудителей. Продемонстрирована высокая эффективность спирамицина. Препарат безопасен для беременных и детей, не вызывает нефро- и хондротоксичности. Полученные данные расширяют возможности выбора антимикробной терапии с учетом профиля безопасности и антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, антимикробные препараты, макролиды, спирамицин, антибиотикорезистентность, внебольничная пневмония

Введение

Основным возбудителем внебольничной пневмонии является *Streptococcus pneumoniae* [1], чувствительность которого к противомикробным средствам, применяемым эмпирически в качестве препаратов первой линии, во многом определяет течение и исход заболевания. Широкое использование противомикробных

препарата во время пандемии новой коронавирусной инфекции 2019–2022 гг. могло существенно повлиять на качественные свойства *S. pneumoniae* [2–5], особенно в отношении бета-лактамных антибиотиков, макролидов и респираторных фторхинолонов. Эти противомикробные средства чаще всего назначают при внебольничной пневмонии. Сказанное в большей



степени касается препаратов двух последних групп с учетом их влияния на внутриклеточных возбудителей, доля которых в структуре возбудителей внебольничной пневмонии может достигать 40% [6]. Особый интерес представляют исследования чувствительности *S. pneumoniae* к 16-членному макролиду спирамицину. Это связано с частым и не всегда обоснованным применением 15-членного макролида азитромицина [7], отсутствием рутинной практики исследования чувствительности *S. pneumoniae* к макролидам в многопрофильных стационарах, работающих в режиме неотложной помощи, а также необходимостью актуализировать сведения о противомикробном потенциале спирамицина на текущий момент на территории РФ. Результаты применения стандартного диско-диффузационного метода для оценки качественных свойств *S. pneumoniae* важно сравнить с данными исследования, полученными методом серийных разведений в лаборатории МАКМАХ Смоленска [8].

Цель – оценить количественные и качественные свойства *S. pneumoniae* в трехлетней динамике с учетом ответа возбудителя на спирамицин.

Задачи исследования:

- 1) сравнить реальную долю *S. pneumoniae* в структуре респираторных патогенов за последние три года с расчетными величинами его долей по данным интервального прогнозирования;
- 2) оценить качественные свойства *S. pneumoniae* в динамике (с 2022 по 2024 г.) с демонстрацией его чувствительности к спирамицину по данным 2024 г.;
- 3) сравнить данные, полученные в ходе оценки качественных свойств *S. pneumoniae* в отношении спирамицина, в медицинских организациях Омска и Новосибирска на основании результатов настоящего исследования и опубликованных данных российского исследования Status praesens *in vitro*.

Материал и методы

Исследование проведено на базе больницы скорой медицинской помощи, рассчитанной на 660 коек, оказывающей неотложную медицинскую помощь жителям Омска. Дополнительно качественные свойства *S. pneumoniae* в отношении спирамицина изучали за аналогичный период (2024) в Новосибирске. Бактериологическое исследование мокроты осуществляли стандартным диско-диффузационным методом [9]. Эпидемиологический контроль над респираторными патогенами выполняли пассивным способом на среднем уровне, предполагающим исследование мокроты у госпитализированных пациентов в определенный промежуток времени (за год) на протяжении 2004–2024 гг. Для оценки качественных свойств микроорганизмов использовали метод построения гистограмм с использованием прикладного пакета компьютерных программ Statistica 10 [1]. Для удобства сравнения результатов акцент делали на среднем значении диаметра зоны торможения роста тестируемых колоний микроорганизма (d) под воздействием исследуемого препарата, а также медиане (M), нижнем (V_{25}) и верхнем квартилях (V_{75}), свидетельствующих о 50%-ной частоте встречаемости признака,

25 и 75% соответственно. Результаты чувствительности интерпретировали в соответствии с российскими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2024-02 [10]. Статистическим методом строили интервальный прогноз доли *S. pneumoniae* в этиологической структуре респираторных патогенов на основании непрерывного 14-летнего наблюдения. Для построения интервального прогноза качественных свойств *S. pneumoniae* из совокупности статистических параметров выбирали среднее значение диаметра зоны торможения роста колоний цефтриаксоном, рифампицином, ванкомицином, линезолидом, левофлоксацином, моксифлоксацином, имипенемом/циластатином, меропенемом, в 2024 г. – спирамицином как наиболее часто применяемыми у госпитализированных пациентов с пневмонией средствами этиотропной терапии.

Результаты

На основании изучения структуры респираторных патогенов на базе БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» на протяжении длительного периода времени (2004–2021 гг.) стало возможным построение интервального прогноза с выявлением потенциальной доли *S. pneumoniae* на ближайшие три года (табл. 1, рисунок).

Согласно результатам прогнозирования, в 2022 г. потенциальная доля *S. pneumoniae* составила 14,07%, в 2023 г. – 10,15%, в 2024 г. – 10,74% с ошибкой прогноза $\pm 2,38\%$. Важным доказательством эффективности

Таблица 1. Доля *Streptococcus pneumoniae* в структуре респираторных патогенов в период с 2004 по 2021 г. с обозначением прогнозных величин его представительства на период с 2022 по 2024 г.

Год	Доля, %
2004	0,26
2005	0,17
2006	0
2007	0,15
2008	0,66
2009	0,69
2010	0,34
2011	1,67
2012	4,12
2013	7,38
2014	7,60
2015	5,70
2016	7,60
2017	5,70
2018	3,10
2019	2,60
2020	8,30
2021	9,70
2022	14,07
2023	10,15
2024	10,74



$$y = 0,0031x^3 - 0,077x^2 + 1,0413x - 2,0741$$

$$R^2 = 0,6973$$



Построение интервального прогноза величины доли *Streptococcus pneumoniae* в структуре респираторных патогенов на период 2022–2024 гг.

Таблица 2. Структура респираторных патогенов за период 2014–2024 гг., %

Возбудитель	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42,0	30,9	25,2	34,7	34,8	29,4	27,2	32,4	33,8	35,8	42,27
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,5	7,3	14,8	13,1	15,2	10,0	10,8	5,6	6,9	9,4	5,62
<i>Candida</i> spp.	1,7	10,9	8,5	8,0	10,8	14,9	19,8	27,3	18,1	19,5	4,34
<i>Acinetobacter</i> spp.	2,6	1,8	5,1	2,3	9,3	7,9	7,8	6,5	7,8	3,9	3,11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15,0	9,8	14,3	8,9	7,1	6,5	7,8	5,7	5,7	3,6	3,37
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8,4	12,7	6,9	7,4	7,0	9,3	5,3	6,0	7,2	7,7	17,56
<i>Proteus mirabilis</i>	3,8	4,1	5,1	4,0	4,4	3,4	0,2	0,4	1,0	0,8	2,86
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7,6	5,7	7,6	5,7	3,1	2,6	8,3	9,7	14,1	10,5	8,68
<i>Escherichia coli</i>	5,9	4,3	4,7	4,6	3,8	7,0	7,4	4,5	4,6	0,7	9,65
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7,6	1,8	5,0	3,4	1,7	0,5	2,0	0,7	0,8	0,1	0,31
Другие	0	10,7	2,8	7,9	2,8	8,5	3,4	1,2	0	0	2,23

применения интервального прогнозирования для создания больничного формуляра противомикробных средств и протоколов стартовой эмпирической антибактериальной терапии является соотношение прогнозных долей возбудителей и реально полученных впоследствии значений. Так, в 2022 г. прогнозное значение доли *S. pneumoniae* составило $14,07 \pm 2,38\%$, реальное – $14,10\%$, в 2023 г. – $10,15 \pm 2,38$ и $10,50\%$ соответственно, в 2024 г. – $10,74 \pm 2,38$ и $8,68\%$ соответственно (табл. 2).

В структуре респираторных патогенов многопрофильного стационара, оказывающего преимущественно неотложную хирургическую помощь и не располагающего пульмонологическим отделением, а значит, не имеющего большого потока пациентов с внебольничной пневмонией, лидирующее положение занимает *Klebsiella pneumoniae*. На ее долю в 2024 г. пришлось 42,27%. При этом наименьшей доля лидера была в 2016 г. – 25,2%. Показатель 2014 г. (42%) практически совпал со значением 2024 г. (табл. 2).

С учетом цели исследования проанализированы качественные свойства *S. pneumoniae* относительно зон торможения роста в 2024 г. методом построения гистограмм [1]. Установлено, что цефтриаксон, несмотря на широчайшее использование в эмпирической

терапии внебольничной пневмонии, особенно в период пандемии новой коронавирусной инфекции [5, 8, 11], сохранил высокую потенциальную эффективность в отношении *S. pneumoniae*. Так, в 2024 г. на основании изучения 169 образцов мокроты получены следующие показатели: $d = 23,91$ мм, $M = 24$ мм, $V_{25} = 23$ мм, $V_{75} = 26$ мм при контрольном значении 20 мм (табл. 3). Еще более убедительны в плане потенциальной эффективности карбапенемы, вызывающие интерес в аспекте старта лечения внебольничной пневмонии тяжелого течения. Показатели гистограммы в отношении имипенема/циластатина, изученного 28 раз, оказались равными: $d = 24,29$ мм, $M = 24$ мм, $V_{25} = 23$ мм, $V_{75} = 25,5$ мм при контрольном значении 20 мм. По меропенему при количестве исследований 31 получены следующие показатели: $d = 23,65$ мм, $M = 24$ мм, $V_{25} = 23$ мм, $V_{75} = 26$ мм при том же контрольном значении (табл. 3). При этом в трехлетней динамике значимого снижения чувствительности *S. pneumoniae* к бета-лактамным антибиотикам не наблюдалось. В 2022 г. по отношению к цефтриаксону (239 исследованных случаев) показатели составили: $d = 24,22$ мм, $M = 24$ мм, $V_{25} = 23$ мм, $V_{75} = 26$ мм (табл. 3). Традиционно в рутинной клинической практике изучается чувствительность представителей грамположительной флоры к респираторным фторхинолонам.



Это важно для пациентов с непереносимостью бета-лактамных антибиотиков или при подозрении на наличие в качестве возбудителя заболевания внутриклеточных, атипичных возбудителей [5, 7]. В настоящем исследовании показатели чувствительности *S. pneumoniae* в отношении левофлоксацина, изученного 94 раза, составили: $d = 23,15$ мм, $M = 25,5$ мм, $V_{25} = 23$ мм, $V_{75} = 27$ мм при контролльном значении чувствительности 50 мм и чувствительности при увеличенной экспозиции ≥ 16 мм. В отношении моксифлоксацина, протестированного 67 раз, показатели гистограммы выглядели так: $d = 24,99$ мм, $M = 25$ мм, $V_{25} = 23$ мм, $V_{75} = 27$ мм при контролльном значении 22 мм (табл. 3). В нашем исследовании не выявлено существенного изменения чувствительности изолятов *S. pneumoniae* к респираторному фторхинолону левофлоксацину и респираторному фторхинолону с антианаэробной активностью моксифлоксацину. При оценке чувствительности к левофлоксацину, протестированному 104 раза, в 2022 г. установлено, что $d = 23,97$ мм, $M = 24$ мм, $V_{25} = 23$ мм, $V_{75} = 25$ мм. Аналогичные показатели к моксифлоксацину, исследованному 109 раз, составили: $d = 24,68$ мм, $M = 25$ мм, $V_{25} = 24$ мм, $V_{75} = 26$ мм (табл. 3).

Кроме того, колонии *S. pneumoniae* изучали на чувствительность к препаратам, стратегически важным в отношении MRSA. Так, в 73 случаях показатели гистограммы по линезолиду были такими: $d = 28,70$ мм, $M = 30$ мм, $V_{25} = 28$ мм, $V_{75} = 30$ мм при контролльном значении 22 мм. По ванкомицину (19 случаев) определены следующие значения: $d = 23,53$ мм, $M = 24$ мм, $V_{25} = 20$ мм, $V_{75} = 25$ мм при контролльном значении 16 мм. По рифампицину, исследованному 87 раз, данные составили: $d = 26,02$ мм, $M = 25$ мм, $V_{25} = 24$ мм, $V_{75} = 30$ мм при контролльном значении 22 мм (табл. 3). Такими же чувствительными к MRSA-активным препаратам были колонии *S. pneumoniae* в 2022 г. Например, показатели чувствительности к ванкомицину анализировали 42 раза: $d = 21,86$ мм, $M = 20$ мм, $V_{25} = 20$ мм, $V_{75} = 24$ мм при контролльном значении 16 мм. Линезолид анализировали в 42 случаях: $d = 27,60$ мм, $M = 27,50$ мм, $V_{25} = 26$ мм, $V_{75} = 30$ мм при контролльном значении 22 мм, рифамицин – в 239 случаях: $d = 21$ мм, $M = 25$ мм, $V_{25} = 24$ мм, $V_{75} = 27$ мм при контролльном значении 22 мм (табл. 3). Из-за противопоказаний к применению фторхинолонов у беременных и детей до 18 лет, потенциальной токсичности [7] важно помнить о возможности назначения макролидных антибиотиков пациентам с внебольничной пневмонией.

Особый интерес вызывает определение чувствительности *S. pneumoniae* к спирамицину, 16-членному макролиду. Последняя информация о его чувствительности датирована концом 1990-х гг. [12]. В настоящем исследовании установлено, что в 2024 г. на 75 изолятах *S. pneumoniae* показатели гистограммы составили: $d = 23,26$ мм, $M = 24$ мм, $V_{25} = 23$ мм, $V_{75} = 27$ мм. В аналогичном исследовании 52 образцов мокроты, проведенном в Новосибирске, получены следующие значения: $d = 25,5$ мм, $M = 29,5$ мм, $V_{25} = 19$ мм, $V_{75} = 32$ мм (табл. 3). Мы столкнулись с трудностями интерпретации результатов исследования чувствительности

Таблица 3. Показатели гистограммы признаков чувствительности к противомикробным препаратам колоний *S. pneumoniae*, полученных из мокроты в 2022 г. (первое значение) и 2024 г. (второе значение) (БУЗО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1», Омск, частичные данные ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», 2024 г.)

Лекарственный препарат	п	м	М	V_{25}	V_{75}	К
Цефтриаксон	239/169	24,22/23,91	24/24	23/23	26/26	20
Рифамицин	239/87	21,00/26,02	25/25	24/24	27/30	22
Ванкомицин	42/19	21,86/23,53	20/24	20/20	24/25	16
Линезолид	42/73	27,60/28,70	27,50/30	26/28	30/30	22
Левофлоксацин	104/94	23,97/23,15	24/25,5	23/23	25/27	50
Моксифлоксацин	109/67	24,68/24,99	25/25	23/23	25/27	22
Имипенем/циластатин	8/28	24,88/24,29	24/24	24/23	26/25,5	20
Меропенем	-/31	-/23,65	-/24	-/23	-/26	20
Спирамицин (Омск)	-/75	-/23,26	-/24	-/23	-/27	24
Спирамицин (Новосибирск)	-/52	-/25,50	-/29,50	-/19	-/32	24

Примечание. п – количество исследований. м – среднее значение диаметра торможения зоны роста колоний исследуемого микроорганизма тестируемым препаратом (мм). М – медиана (мм). V_{25} – нижний quartиль (мм). V_{75} – верхний quartиль (мм). К – контрольное значение (мм).

S. pneumoniae к спирамицину, поскольку в данный момент официально критерии интерпретации отсутствуют [8]. Для оценки эффективности спирамицина к *S. pneumoniae* мы руководствовались критериями чувствительности Французского общества микробиологов 2013 г. ($\text{Ч} \geq 24$ мм, $P < 19$ мм) [13]. Исходя из этого, и омские, и новосибирские результаты свидетельствуют о высокой потенциальной эффективности спирамицина в случае его выбора в качестве этиотропного средства при внебольничной пневмонии.

Данные чувствительности *S. pneumoniae*, полученные в ходе всероссийского мультицентрового исследования Status praesens (2024), продемонстрировали высокую, хотя и меньшую чувствительность *S. pneumoniae* к спирамицину. Важно, что 200 изолятов колоний в исследовании Status praesens получены в 16 городах России, но Омск и Новосибирск в этом исследовании не были задействованы. Образцы включали материал, полученный из мокроты, среднего уха и синусов (в нашем исследовании – только мокроты). Кроме того, во всероссийском исследовании чувствительность к спирамицину уточняли дополнительно по оценке изолятов *S. pneumoniae*, устойчивых к эритромицину, полученных за период с 2010 по 2022 г. И самое главное: исследования проводили методом серийных микроразведений в бульоне в соответствии с рекомендациями EUCAST-2024 и стандартом ИСО 20776-1 [14, 15]. Несмотря на дефиниции формата исследований, в обоих случаях диапазон потенциальной чувствительности *S. pneumoniae* к спирамицину находится в пределах 75,5–100%.

Обсуждение

Крайне важно микробиологическое подтверждение высокой потенциальной эффективности спирамицина. Спектр действия макролидных антибиотиков в отличие от респираторных фторхинолонов не распространяется на грамотрицательные возбудители, представителей кишечной индигенной микрофлоры



человека, что исключает возникновение антибиотик-ассоциированной диареи, гипомагниемии (в отличие от моксифлоксацина) и предопределяет большую безопасность спирамицина в отношении негативного влияния на интервал QT [12, 16]. Кроме того, спирамицин, как и другие макролиды, безопасен в отношении суставов и связочного аппарата. Спирамицин не обладает какой-либо значимой гепатотоксичностью. В отличие от антибиотиков цефалоспоринового ряда, особенно третьего поколения, спирамицин не демонстрирует нефротоксичности, так как характеризуется преимущественно печеночной элиминацией. Важно, что макролиды, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [7], назначаются пациентам с внебольничной пневмонией не только вместо бета-лактамных антибиотиков, в случае аллергической реакции на них, но и вместе с ними, если предполагается, что возможные возбудители респираторной инфекции относятся к атипичным, внутриклеточно локализованным бактериям (*Chlamydia pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.*). В крупных населенных пунктах (свыше 1 млн жителей) доля респираторных патогенов атипичной локализации может достигать 40% [6]. Следует подчеркнуть, что показания к применению спирамицина не ограничиваются внебольничной пневмонией. Спирамицин может назначаться и при других стрептококковых процессах, включая острый синусит, острый и хронический фарингит, острый и хронический тонзиллит, рожистое воспаление [12]. Спирамицин активен в отношении стафилококка, включая пенициллинорезистентный (PRSA), гемофильной палочки, что позволяет рекомендовать препарат больным острым бронхитом после перенесенных острых респираторных вирусных инфекций, при обострении хронического бронхита, для профилактики генерализованной инфекции при заболеваниях периодонта и инфекциях костно-мышечной системы [12]. При идентификации индуцибелных метилаз как детерминантов резистентности *S. aureus* к 14-членным макролидам (эритромицин, кларитромицин) сохраняется эффективность 16-членных препаратов, к которым относится и спирамицин [8]. Безусловно, имеет значение постантбиотическое действие спирамицина и его проникновение в фагоциты, что активизирует хемотаксическую функцию полиморфоядерных лейкоцитов и опосредует иммуномодулирующее влияние [12]. Спирамицин можно назначать беременным, в том числе для лечения токсоплазмоза [17].

Литература

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.
2. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: возможности диагностики, лечения и вакцинопрофилактики в условиях пандемии COVID-19. Практическая пульмонология. 2020; 1: 14–21.
3. Синопальников А.И. COVID-19 и внебольничная пневмония. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 269–274.
4. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. и др. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 4: 99–105.

В структуре респираторных патогенов больных, находящихся на лечении в стационаре неотложной медицинской помощи, в 2022, 2023 и 2024 гг. на долю *S. pneumoniae* приходилось 14,10, 10,50 и 8,68% соответственно, что совпадает с прогнозными значениями в пределах допустимой статистической погрешности. Оценка качественных свойств *S. pneumoniae* показала высокую, сохранившуюся неизменной в период 2022–2024 гг. чувствительность в отношении цефтриаксона, имипенема/циластатина, меропенема, ванкомицина, линезолида, рифамицина, левофлоксацина (при увеличенной экспозиции) и моксифлоксацина. По результатам оценки чувствительности изолятов *S. pneumoniae*, полученных из мокроты рутинным диско-диффузионным методом в условиях реальной клинической практики Омска и Новосибирска, к спирамицину установлена его высокая потенциальная эффективность в лечении пациентов с внебольничной пневмонией. Полученные данные не противоречат результатам многоцентрового российского исследования Status praesens по оценке качественных свойств *S. pneumoniae* [8], а расширяют их за счет еще двух регионов России.

Заключение

Результаты изучения качественных свойств *S. pneumoniae* подтверждают целесообразность назначения бета-лактамных антибиотиков в качестве средства первого выбора эмпирической терапии при внебольничной пневмонии, цефтриаксона – при средней степени тяжести и карбапенемов – при тяжелом течении заболевания. При необходимости дополнительного назначения противомикробных средств, воздействующих на атипичных возбудителей, и/или при наличии аллергической реакции на бета-лактамные антибиотики с высокой вероятностью эффективности может применяться респираторный фторхинолон левофлоксацин или респираторный фторхинолон с антианаэробной активностью моксифлоксацин. Впервые за последние 25 лет показана высокая потенциальная эффективность 16-членного макролида спирамицина, который в отличие от фторхинолонов можно назначать беременным и детям. Спирамицин характеризуется лучшим профилем безопасности в отношении потенциального удлинения интервала QT, отсутствием риска нефро-, гепато-, хондро- и артритоксичности. Следует отметить, что с 2021 г. на российском фармацевтическом рынке доступен спирамицин под торговым названием Дорамитцин ВМ (3 000 000 МЕ), что повышает доступность данного класса антибиотиков при необходимости клинического применения. ♡

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ДОРАМИТЦИН ВМ

Спирамицин 3 млн МЕ
10 таблеток



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дорамитцин ВМ (в сокращении)*:

Международное непатентованное наименование: спирамицин. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: действующее вещество: спирамицин - 3 000 000 МЕ (630,84 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** антибиотик-макролид.

Показания к применению: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к спирамицину микроорганизмами:
- острый и хронический фарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком А (в качестве альтернативы лечению бета-лактамными антибиотиками, особенно в случае противопоказаний к их применению);
- острый синусит (учитывая чувствительность наиболее часто вызывающих эту патологию микроорганизмов, применение препарата Дорамитцин ВМ показано в случае противопоказаний к применению бета-лактамных антибиотиков);
- острый и хронический тонзиллиты, вызванные чувствительными к спирамицину микроорганизмами;
- острый бронхит, вызванный бактериальной инфекцией, развившейся после острого вирусного бронхита;
- обострение хронического бронхита;
- внебольничная пневмония у пациентов без факторов риска неблагоприятного исхода, тяжелых клинических симптомов и клинических признаков пневмококковой этиологии пневмонии;
- пневмония, вызванная атипичными возбудителями (такими как Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Legionella spp.),

Способ применения и дозы: препарат Дорамитцин ВМ принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды. Взрослым с нормальной функцией почек назначают 2-3 таблетки по 3 000 000 МЕ (т.е. 6 000 000 – 9 000 000 МЕ) в сутки. Суточную дозу делят на 2 или 3 приема. Максимальная суточная доза составляет 9 000 000 МЕ. Для профилактики менингококкового менингита взрослым назначают по 3 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней. Пациентам с нарушениями функции почек в связи с незначительной почечной экскрецией спирамицина коррекция дозы не требуется.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: препарат Дорамитцин ВМ может назначаться, при необходимости, во время беременности. Большой опыт применения спирамицина во время беременности не выявил у него тератогенных или фетотоксических свойств. При назначении в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание, поскольку возможно проникновение спирамицина в грудное молоко.

Противопоказания: - повышенная чувствительность к спирамицину, другим компонентам препарата; - дефицит фермента глюкозо-б-фосфатдегидрогеназы (риск развития острого гемолиза);
- период грудного вскармливания; - детский возраст до 18 лет.

Побочные действия: частота побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%; частота неизвестна - не может быть оценена исходя из имеющихся данных. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранный колит; частота неизвестна - язвенный эзофагит и острый колит. Отмечена также возможность развития острого повреждения слизистой оболочки кишечника у пациентов со СПИД при применении спирамицина в высоких дозах по поводу криптоспоридиоза (всего 2 случая). Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – отдельные случаи преходящей парестезии; часто – преходящая дисгезия. Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: частота неизвестна – лейкопения,нейтропения; острый гемолиз. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна – желудочковая аритмия, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа «типуэт», которая может привести к остановке сердца; неизвестна – кративница, суд, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эндермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез. Нарушения со стороны пищеварения и желчевыводящих путей: частота неизвестна – холестатический/смешанный гепатит. **Прочие:** частота неизвестна – отложение функциональных проб печени от нормальных показателей, удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ).

Регистрационное удостоверение ЛП-007069 от 04.06.2021

Владелец регистрационного удостоверения:
«World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.»,
Турция

Адрес места производства: «World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.», Турция
15 Temmuz Mah., Dikmen İlyas J. Mah., Bağdatlar/İzmit, 14140, Turkey
Tunceli Mah., Çatı Tulu Cad. No:50 (Gunesli), Beşiktaş/İstanbul, Turkey.
Организации, принимающие препараты от потребителей:

*Перед назначением препарата необходимо ознакомится с полным текстом инструкции по медицинскому применению (на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) www.grls.rosminzdrav.ru), либо по QR-коду



ООО «ВОРЛД МЕДИЦИН» 141402, Московская область,
г. Щелково, ул. Спартаковская д. 3, корп. 1, офис 8.
телефон: 8-900-700-45-68; email: info@worldmedicine.ru

Контакт для сообщения
информации по
неожидательным явлениям:
тел: +7 955 142 24 67,
э-mail: reduktivkomplikacii@yandex.ru



5. Урясыев О.М., Шаханов А.В., Коршунова Л.В. Эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики. Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20 (4): 79–85.
6. Белобородов В.Б. Внебольничная пневмония и макролиды. РМЖ. 2009; 17 (19): 1209–1213.
7. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022; 32 (3): 295–355.
8. Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В. In vitro активность макролидных антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации: «Status praesens». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024; 26 (3): 318–326.
9. Стецюк О.У., Решедько Г.К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2001; 3 (4): 348–354.
10. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Российские рекомендации. Версия 2024-02. Смоленск: Межрегиональная ассоциация клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Смоленский государственный медицинский университет, 2024.
11. Лохмачева А.В., Фоминых С.Г. Интервальное прогнозирование доли *Streptococcus pneumoniae* в структуре респираторных патогенов с оценкой его качественных свойств в «постпандемический» период. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023; 25 (приложение 1): 37.
12. Яковлев С.В., Суворова М.П. Ренессанс спирамицина в клинической практике. Антибиотики и химиотерапия. 2023; 68 (7–8): 83–89.
13. Société Française de Microbiologie. CASFM 2013: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [Internet]. 2013. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/07/CASFM_2013.pdf.
14. Национальный стандарт ГОСТ Р ИСО 2077612022. Исследование чувствительности инфекционных агентов и оценка функциональных характеристик изделий для исследования чувствительности к антимикробным средствам. Часть 1. Референтный метод лабораторного исследования активности антимикробных агентов против быстрорастущих аэробных бактерий, вызывающих инфекционные болезни.
15. European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. V. 14.0, 2024. https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
16. Громова О.А., Торшин И.Ю. Хемоинформационное исследование спирамицина в сравнении с другими антибиотиками. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2025; 18 (1): 80–94.
17. Montoya J.G., Laessig K., Fazeli M.S., et al. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of observational studies. Eur. J. Med. Res. 2021; 26 (1): 143.

Streptococcus pneumoniae: an Assessment of Quantitative and Qualitative Characteristics over a Three-Year Period, and the Response of the Pathogen to Spiramycin

S.G. Fominykh, PhD, Assoc. Prof.^{1,2}, L.Ye. Krainova³, A.V. Lokhmacheva, PhD, Assoc. Prof.¹

¹ Omsk State Medical University

² Municipal Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 1, Omsk

³ Novosibirsk State Regional Clinical Hospital

Contact person: Alena V. Lokhmacheva, asaltuk@mail.ru

The aim is to evaluate the quantitative and qualitative properties of *Streptococcus pneumoniae* over a three-year period, taking into account the response of the pathogen to spiramycin.

Material and methods. The study was conducted in a multidisciplinary hospital in Omsk, with additional analysis of data from Novosibirsk. A retrospective analysis of respiratory pathogen structure from 2004 to 2024 was performed, as well as a prospective assessment of *S. pneumoniae* sensitivity to antimicrobial drugs. The main objects of the study were 169 *S. pneumoniae* isolates from patient sputum in 2024. Sensitivity was assessed using the disc diffusion method and compared with data from the multicenter 'Status praesens' study, which covered 16 cities of Russia.

Results. The share of *S. pneumoniae* in the respiratory pathogens structure was 14.10% in 2022, 10.50% in 2023, and 8.68% in 2024, corresponding to the forecast values within $\pm 2.38\%$ error. Sensitivity to β -lactams (ceftriaxone, carbapenems), fluoroquinolones and anti-MRSA agents (vancomycin, linezolid) remained high. For spiramycin, the median diameter of the zone of inhibition zone in Omsk amounted to 24 mm ($n = 75$), in Novosibirsk – 29.5 mm ($n = 52$), which indicates a high potential efficiency. The data are consistent with results of the study 'Status praesens'.

Conclusions. The study confirms the usefulness of beta-lactam antibiotics (ceftriaxone and carbapenems) for the initial treatment of community-acquired pneumonia and fluoroquinolones in cases of allergies or suspected atypical pathogens. Spiramycin has shown high efficacy and is safe for use in pregnant women and children, without causing nephrotoxicity or chondrotoxicity. These findings expand the options for antimicrobial therapy, considering both safety and antibiotic resistance profiles.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial agents, macrolides, spiramycin, antimicrobial resistance, community-acquired pneumonia

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines

elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

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



МЕДФОРУМ
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU

реклама



¹ Академия
медицинского
образования
им. Ф.И. Иноzemцева,
Санкт-Петербург

² ООО
«НаноДиагностика»,
Москва

³ Московский
многопрофильный
клинический центр
«Коммунарка»

⁴ Национальный
исследовательский
центр
«Курчатовский
институт»,
Москва

Оценка лактобактериального профиля после лечения бактериального вагиноза вагинальными суппозиториями Мирамистин

О.А. Пустотина, д.м.н., проф.¹, В.В. Демкин, к.м.н.², М.А. Терехов¹,
Ф.М. Одинаева³, Е.А. Вершинина⁴, А.А. Казаков^{2,4}

Адрес для переписки: Владимир Витальевич Демкин, vdemkin51@yandex.ru

Для цитирования: Пустотина О.А., Демкин В.В., Терехов М.А. и др. Оценка лактобактериального профиля после лечения бактериального вагиноза вагинальными суппозиториями Мирамистин. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 26–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-26-33

Цель – оценить эффективность терапии бактериального вагиноза (БВ) вагинальными суппозиториями Мирамистин и их влияние на лактобактериальный профиль (ЛБП) во влагалище.

Материал и методы. В проспективном наблюдательном исследовании участвовала 31 пациентка с диагнозом БВ, получавшая лечение вагинальными суппозиториями Мирамистин. Эффективность оценивали в течение недели и через 4–6 недель после лечения на основании клинических данных (отсутствие патологических выделений). Лактобактериальный индекс (ЛИ) (доля лактобактерий в общей бактериальной массе) и частоту встречаемости *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners* оценивали методом полимеразной цепной реакции до и после лечения БВ, через 4–6 недель после окончания терапии, а также в контрольной группе. Дополнительно определяли уровень вагинального рН. Группу контроля для сравнительной оценки ЛБП составили 25 здоровых женщин.

Результаты. Клиническое выздоровление было достигнуто у всех пациенток, завершивших полный курс лечения, и у 96,7% сохранялось в течение всего периода наблюдения. У всех пациенток исследуемых групп определялись вагинальные лактобактерии в количестве от 0,01 до 100% общей бактериальной массы. В группе контроля частота выявления исследуемых лактобактерий была относительно равномерной с небольшим доминированием *L. crispatus* и высоким ЛИ (> 70%) у 80% женщин. У 43,3% женщин с БВ ЛИ не превышал 30% и значительно доминировали *L. gasseri*. Применение Мирамистина сопровождалось транзиторным уменьшением количества *L. gasseri* с постепенным снижением *L. iners* при динамическом росте *L. crispatus* и *L. jensenii*, а также увеличением ЛИ и разнообразия лактобактерий в пробах. С улучшением ЛБП ассоциировалось снижение показателя рН. Тем не менее строгой корреляции ЛИ и отдельных видов лактобактерий в вагинальном отделяемом с наличием или отсутствием БВ не обнаружено.

Заключение. Показана высокая эффективность вагинальных суппозиториев Мирамистин в терапии БВ, а также их положительное влияние на видовой состав и количество лактобактерий в вагинальной микробиоте.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, лактобактерии, лактобактериальный индекс, вагинальные суппозитории Мирамистин

Введение

Исследования микробиома влагалища у здоровых женщин показали, что обычно он более чем на 70% состоит из лактобактерий [1]. Штаммы вагинальных лактобактерий играют важную роль в подавлении патогенных микроорганизмов, поэтому их доминирование часто ассоциируется со «здравьем» влагалища, тогда как снижение количества лактобактерий во влагалищном сообществе часто сочетается с бактериальным вагинозом (БВ) [2–5].

Наиболее распространенными лактобактериями являются *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners* [6]. Однако не все представленные виды способны поддерживать вагинальный микробиом в стабильном состоянии. Доминирование *L. crispatus* считается одним из факторов эубиоза, а *L. iners* часто встречаются в большом количестве у женщин с БВ [7, 8]. Кроме того, обнаружено, что *L. gasseri* и *L. jensenii* могут эффективно подавлять рост некоторых генитальных патогенов [9, 10] и часто выявляются у женщин



с так называемым промежуточным микробиоценозом [11, 12].

Большинство антибактериальных и местных антисептических препаратов для лечения БВ негативно влияют на содержание лактобактерий, необходимых для поддержания микробной экосистемы влагалища и профилактики рецидивов. Поэтому поиск новых средств, обладающих высоким противомикробным потенциалом в отношении микроорганизмов, ассоциированных с БВ, и при этом сохраняющих нормальное лактобактериальное сообщество, остается актуальным [13].

Одним из препаратов нового поколения, созданным в результате многочисленных лабораторных экспериментов, является Мирамистин. Мирамистин, относящийся к группе катионных поверхностно активных веществ (четвертичным аммониевым соединениям), оказывает выраженное бактерицидное действие против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, аэробных и анаэробных бактерий, в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам, а также противогрибковый и противовирусный эффекты. Кроме того, он активен против протейших [14]. Мирамистин, эффективно воздействуя на патогенные микроорганизмы, не оказывает при этом отрицательного влияния на ткани организма человека, стимулирует местный иммунитет, обладает противовоспалительным действием и усиливает местные процессы регенерации [15].

Цель нашего исследования – оценить эффективность вагинальных суппозиториев Мирамистин в лечении БВ и их влияние на лактобактериальный профиль (ЛБП) во влагалище с выделением и оценкой видового и количественного состава лактобактерий.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное контролируемое исследование проводилось на базе двух женских консультаций Москвы в период с 15 июля 2024 г. по 20 мая 2025 г. в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, законодательными и нормативными документами РФ и было одобрено Этическим комитетом ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева» (протокол № 1-2024 от 12 июля 2024 г.). В основную группу вошла 31 пациентка в возрасте от 18 до 45 лет с жалобами на патологические выделения из половых путей и установленным диагнозом БВ. Согласно рекомендациям ISSVD [16], диагноз БВ устанавливался на основании трех из четырех критериев Амселя [17]:

- 1) гомогенные жидкие выделения из половых путей бело-серого цвета;
- 2) аминный или рыбный запах выделений;
- 3) pH влагалища > 4,5;
- 4) обнаружение «ключевых клеток» при микроскопии нативного или окрашенного по Граму вагинального мазка.

Группу контроля составили 25 клинически здоровых пациенток без патологических выделений из половых путей.

Критерии невключения:

- онкологическое заболевание за последние три года;
- острое воспалительное заболевание органов малого таза;
- инфекции, передаваемые половым путем;
- урогенитальные расстройства, связанные с менопаузой;
- ВИЧ-инфекция в анамнезе;
- любые операции за последние три месяца;
- психиатрические заболевания в анамнезе;
- тяжелые соматические/гинекологические заболевания или любые факторы, которые, по мнению врача, могли препятствовать включению пациентки в исследование;
- гиперчувствительность к любому компоненту используемых препаратов;
- прием системных или местных antimикробных препаратов, глюкокортикоидов и иммуномодуляторов в течение месяца до включения в исследование.

Критерии исключения:

- отказ пациентки от участия в исследовании;
- возникновение одного из критериев невключения во время участия в исследовании;
- нарушение процедур протокола;
- развитие нежелательного явления (НЯ), сопряженного с высоким риском для здоровья пациентки.

После подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании пациенткам основной группы по усмотрению врача назначался лекарственный препарат Мирамистин в виде вагинальных суппозиториев, содержащих бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний 15 мг, один раз в сутки на ночь в течение семи дней. Дополнительно давались рекомендации по правилам интимной гигиены с применением специальных моющих и увлажняющих средств, поддерживающих нормальный уровень pH вульвы и не нарушающих микробиоту в интимной зоне.

Методы исследования

Выполнялись сбор анамнеза, жалоб, клинических данных, гинекологический осмотр, измерение pH влагалища, аминный тест, забор мазков из влагалища для лабораторного исследования. На каждом визите проводилась комплексная оценка состояния, симптомов НЯ, в том числе времени их возникновения и выраженности.

Лабораторная часть

Исследование ЛБП в вагинальных мазках проводилось в лаборатории ООО «Нанодиагностика» (Москва). Вагинальные мазки забирали в транспортную среду «Прямая ПЦР» для научного применения (ООО «Нанодиагностика»), что обеспечивало сохранность ДНК в течение по крайней мере 30 дней при температуре +4 °C. ДНК из клинического материала выделяли согласно протоколу: к объему биоматериала в транспортной среде добавляли равный объем лизирующего буфера «Прямая ПЦР» для научного применения (ООО «Нанодиагностика»). К смеси добавляли одну единицу протеиназы K, перемешивали на вортексе и термостатировали



при температуре 55 °C 15 минут и затем при температуре 95 °C еще 15 минут. После инкубации перемешивали на вортексе, центрифугировали две минуты при скорости 12 500 об/мин, и аликвоты по 5 мкл использовали в реакции ПЦР.

Общее содержание бактерий (общую бактериальную массу (ОБМ)) и общее содержание лактобактерий определяли методом мультиплексной количественной ПЦР в режиме реального времени в одной ячейке с использованием тест-системы «Лактоиндекс В rplK» для научного применения (ООО «Нанодиагностика»). Относительное содержание лактобактерий оценивали с помощью лактобактериального индекса (ЛИ), отражающего отношение общего количества лактобацилл к ОБМ. ЛИ в процентах рассчитывали по формуле:
$$ЛИ = 100 \times 2^{(K - (C_{q2} - C_{q1}))}$$
, при условии, что $C_{q2} > K$, где C_{q1} и C_{q2} – пороговые значения для лактобактериальной и панбактериальной линий флуоресценции соответственно;

$K = 3,36$ – эмпирически определенный коэффициент, учитывающий поправку на разницу копий генов *rplK* и 16S рrНК и различия в эффективности амплификации этих генов.

Детекцию и дифференциацию лактобактерий проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием тест-системы для научного применения «Лактоспектр 4_rplK» (ООО «Нанодиагностика»). Эта система позволяет определять четыре вида лактобактерий, потенциально способных колонизировать вагинальный микробиоценоз: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* и *L. gasseri/L. johnsonii*. Два последних вида данная тест-система определяет как один маркер. Поскольку в предыдущем исследовании распространения различных видов лактобактерий в вагинальных микробиотах российских женщин при тестировании с помощью «Лактоспектр rplK» все положительные пробы *L. gasseri/L. johnsonii* были идентифицированы другой системой типирования «Лактоспектр tuf», которая дифференцирует эти два вида исключительно как *L. gasseri* [18], в настоящей работе и статье мы интерпретируем положительные результаты *L. gasseri/L. johnsonii* как наличие только *L. gasseri*.

ПЦР проводили в объеме 30 мкл с использованием амплификатора BioRad CFX 96. Программа амплификации: 95 °C в течение 5 минут, затем 40 циклов по 15 секунд при 95 °C, 25 секунд при 60 °C, 10 секунд при 72 °C.

Общая схема исследования

Дизайном исследования было предусмотрено три визита:

- 1) 1-й день: скрининг, забор мазков из влагалища для исследований и назначение лечения;
- 2) в течение первой недели после лечения: оценка эффективности и безопасности лечения, забор мазков из влагалища для исследования;
- 3) через 4–6 недель после лечения: оценка частоты рецидивов БВ, забор мазков из влагалища для исследований.

Для пациенток контрольной группы предусматривался только один визит, на котором проводились скрининг,

определение pH и забор мазков из влагалища для исследований.

Критерии эффективности

Первичные конечные точки: доля (%) пациенток основной группы, у которых достигнуто клиническое выздоровление на визите 2 (в течение первой недели после лечения), и доля (%) пациенток с отсутствием рецидивов на визите 3 (через 4–6 недель после лечения). Клиническое выздоровление и отсутствие рецидивов: отсутствие клинических проявлений БВ (отсутствие патологических выделений и аминного запаха из половых путей).

Вторичные конечные точки: динамика ЛБП и показателя pH влагалища на визитах 1–3.

Оценивали также параметры безопасности у всех пациенток, получивших хотя бы одну дозу препарата.

Статистическая обработка

При статистической обработке результатов исследования использовали методы параметрического и непараметрического анализа. Для накопления, корректировки, систематизации исходной информации и фиксации полученных данных применяли электронные таблицы Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ выполняли в программе Statistica 13.3 (StatSoft Inc, США). При нормальном распределении значений количественные показатели в группах сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, применяли критерий Манна – Уитни. Для нормально распределенных показателей полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M (SD), в противном случае – в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q₁; Q₃). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка эффективности лечения.

Первичные конечные точки

Клиническое выздоровление. Клиническое выздоровление (отсутствие выделений и рыбного запаха из половых путей) достигнуто у всех пациенток, завершивших полный курс лечения БВ вагинальными свечами Мирамистин (табл. 1). Жалобы на выделения сохранились у одной пациентки, использовавшей Мирамистин четыре дня вместо семи, поэтому она была исключена из исследования. У 29 (96,7%) из 30 пациенток, завершивших исследование, не выявлено случаев рецидива БВ в течение всего периода наблюдения (4–6 недель) после терапии.

Оценка переносимости вагинальных свечей Мирамистин и удовлетворенности их применением. Оценка субъективных и клинических симптомов при использовании вагинальных свечей Мирамистин показала их хорошую переносимость и отсутствие субъективных и клинических неблагоприятных симптомов в течение всего периода наблюдения. После окончания исследования 29 (96,7%) пациенток были полностью удовлетворены использованием препарата, одна пациентка дала нейтральный отзыв.



Вторичные конечные точки

Динамика показателя рН. Уровень рН в группе здоровых женщин находился в пределах 4–5,5, в среднем – $4,41 \pm 0,39$ (табл. 2). В группе пациенток с БВ уровень рН был достоверно выше ($p < 0,001$) и всегда превышал значение 4,5. Сразу после лечения БВ показатель рН существенно не изменился, несмотря на клиническое выздоровление, отмеченное у всех пациенток, но к визиту 3 достоверно снизился ($p < 0,05$), продемонстрировав уровень, сопоставимый с уровнем в группе здоровых женщин.

Лактобактериальный профиль. Частота выявления *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* до и после лечения бактериального вагиноза вагинальными суппозиториями Мирамистин. Всего было исследовано 103 вагинальных образца: 25 из них получены у женщин без жалоб на выделения из половых путей (группа контроля), 30 – у пациенток перед лечением БВ (визит 1), 30 – в течение недели после лечения (визит 2) и 18 – через 4–6 недель после лечения (визит 3) (рис. 1). В 35,9% образцов содержался один вид лактобактерий, в 39,8% – два и в 24,3% – три. Не обнаружено проб, в которых не выявлялся хотя бы один из исследуемых видов (*L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri*).

В контрольной группе преимущественно встречались *L. crispatus* (56%). Частота остальных видов составила от 24 до 40%. Большинство проб содержали два (52%) или один (44%) вид лактобактерий (табл. 3).

В группе пациенток с БВ до лечения доминировали *L. gasseri* (70%), затем следовали *L. crispatus* (50%), *L. iners* (40%) и *L. jensenii* (23,3%). Сразу после лечения БВ (визит 2) количество проб с *L. crispatus* увеличилось, а с *L. gasseri* снизилось, при этом выявляемость *L. iners* и *L. jensenii* не изменилась. Через 4–6 недель после лечения частота встречаемости *L. iners* значительно уступала таковой остальных видов лактобактерий, которые обнаруживались в 66,7–77,8% полученных проб. При этом резко возросла ($p < 0,05$) частота *L. jensenii*. От визита к визиту увеличивалось также видовое разнообразие лактобактерий (табл. 3). Если на первом визите 40% проб содержали один вид и 36,7% – два, на втором уже половина содержала два вида, а на третьем в 66,7% проб выявлялись три вида лактобактерий.

Необходимо отметить, что у 53,3% пациенток видовой состав лактобактерий в пробах не изменился после лечения, тогда как через 4–6 недель 77,8% проб содержали ЛБП, отличный от первоначального. Подобная динамика отмечалась и в отношении вагинального рН, уровень которого сразу после лечения не изменился, а через месяц соответствовал показателю в группе здоровых женщин.

Лактобактериальный индекс и видовой состав лактобактерий до и после лечения бактериального вагиноза вагинальными суппозиториями Мирамистин. Общая доля лактобактерий к ОБМ колебалась в широком диапазоне – от 0,01 до 100%. Значение ЛИ = 100 не означало отсутствия других бактерий, а указывало на то, что их количество по сравнению с лактобактериями не выше 1%. Абсолютное большинство вагинальных проб (80%)

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей у пациенток с БВ до и после лечения вагинальными свечами Мирамистин, абс. (%)

Показатель	Визит 1 (n = 31)	Визит 2 (n = 30)	Визит 3 (n = 30)
Гомогенные жидкые выделения из половых путей бело-серого цвета	31 (100)	–	1 (3,3)
Аминный запах выделений	31 (100)	–	1 (3,3)
Ключевые клетки в вагинальном мазке	10 (32,3)	–	–
> 10 лейкоцитов в поле зрения в вагинальном мазке	3 (9,7)	–	–
Наличие дрожжеподобных грибов в вагинальном мазке	–	–	–
Зуд и жжение	9 (29)	–	1 (3,3)
Сухость	–	1 (3,3)	–

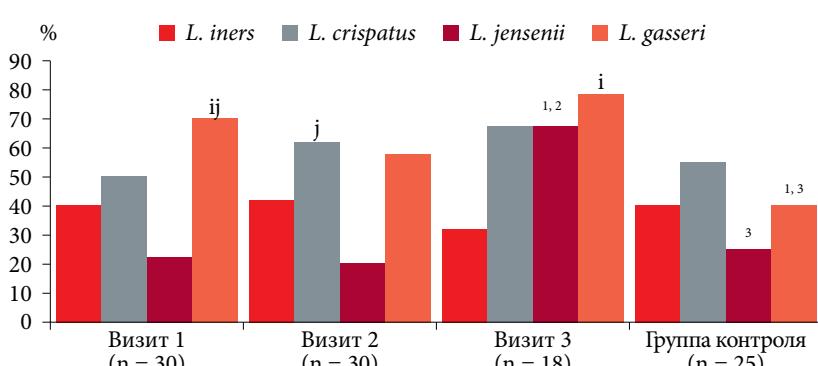
Таблица 2. Динамика уровня рН до и после лечения БВ вагинальными свечами Мирамистин

Уровень рН	Визит 1 (n = 31)	Визит 2 (n = 30)	Визит 3 (n = 30)	Группа контроля (n = 25)
Минимум; максимум	4,7; 6,5	4,5; 6	4; 5	4; 5,5
M (SD)	5,11 (0,49) ^{1,2}	4,94 (0,51) ^{2,3}	4,51 (0,32)	4,41 (0,39)

¹ $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля. ² $p < 0,05$ по сравнению с визитом 3.

³ $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Примечание. Статистическую значимость различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.



¹ $p < 0,05$ при сравнении с *L. iners*. ² $p < 0,001$ при сравнении с *L. jensenii*. ³ $p < 0,05$ при сравнении с визитом 1. ² $p < 0,05$ при сравнении с визитом 2. ³ $p < 0,05$ при сравнении с визитом 3.

Рис. 1. Частота выявления *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* в вагинальной микробиоте до и после лечения БВ вагинальными суппозиториями Мирамистин

Таблица 3. Характеристика лактобактерий при наличии одного, двух и трех видов в пробах, абс. (%)

Количество видов лактобактерий в пробе	Визит 1 (n = 30)	Визит 2 (n = 30)	Визит 3 (n = 18)	Группа контроля (n = 25)
Один вид:	12 (40,0)	10 (33,3)	4 (22,2)	11 (44,0)
■ <i>L. iners</i>	3 (10,0)	2 (6,7)	–	2 (8,0)
■ <i>L. crispatus</i>	3 (10,0)	3 (10,0)	2 (11,1)	6 (24,0)
■ <i>L. jensenii</i>	–	–	–	–
■ <i>L. gasseri</i>	6 (20,0)	5 (16,7)	2 (11,1)	3 (12,0)
Два вида:	11 (36,7)	15 (50,0)	2 (11,1) ^{1,2}	13 (52,0) ³
■ <i>L. iners</i>	5 (16,7)	6 (20,0)	2 (11,1)	7 (28,0)
■ <i>L. crispatus</i>	6 (20,0)	11 (36,7)	–	7 (28,0)
■ <i>L. jensenii</i>	3 (10,0)	6 (20,0)	–	6 (24,0)
■ <i>L. gasseri</i>	8 (26,7)	7 (23,3)	2 (11,1)	6 (24,0)
Три вида:	7 (23,3)	5 (16,7)	12 (66,7) ^{1,2}	1 (4,0) ⁴
■ <i>L. iners</i>	4 (13,3)	5 (16,7)	4 (22,2)	1 (4,0)
■ <i>L. crispatus</i>	6 (20,0)	5 (16,7)	10 (55,6) ^{1,2}	1 (4,0) ⁴
■ <i>L. jensenii</i>	4 (13,3)	–	12 (66,7) ^{1,2}	– ⁴
■ <i>L. gasseri</i>	7 (23,3)	5 (16,7)	10 (55,6) ^{1,2}	1 (4,0) ⁴

¹ $p < 0,05$ по сравнению с визитом 1. ² $p < 0,05$ по сравнению с визитом 2. ³ $p < 0,05$ по сравнению с визитом 3. ⁴ $p < 0,001$ по сравнению с визитом 3.



Проспективные исследования

Таблица 4. Виды лактобактерий при низком, умеренном и высоком ЛИ до и после лечения БВ вагинальными суппозиториями Мирамистин, абс. (%)

Лактобактериальный индекс	Визит 1 (n = 30)	Визит 2 (n = 30)	Визит 3 (n = 18)	Группа контроля (n = 25)
Низкий (< 30%)	13 (43,3)	10 (33,3)	6 (33,3)	5 (20,0)
Один вид лактобактерий:	8 (26,7) 3 (10,0) 1 (3,3) — 4 (13,3)	6 (20,0) 2 (6,7) 1 (3,3) — 3 (10,0)	2 (11,1) — — 2 (11,1)	4 (16,0) — 2 (8,0) — 2 (8,0)
Два вида лактобактерий:	3 (10,0) 2 (6,7) — — 4 (13,3)	1 (3,3) 1 (3,3) — — 1 (3,3)	2 (11,1) 2 (11,1) — — 2 (11,1)	1 (4,0) 1 (4,0) — — 1 (4,0)
Три вида лактобактерий:	2 (6,7) 2 (6,7) 2 (6,7) — 2 (6,7)	3 (10,0) 3 (10,0) 3 (10,0) — 3 (10,0)	2 (16,7) 2 (16,7) — 2 (16,7) 2 (16,7)	—
Умеренный (30–70%)	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (11,1)	—
Один вид лактобактерий:	1 (3,3) — 1 (3,3) — —	1 (3,3) — — — 1 (3,3)	2 (11,1) — 2 (11,1) — —	—
Два вида лактобактерий:	— — — — —	1 (3,3) 1 (3,3) — — 1 (3,3)	— — — — —	—
Три вида лактобактерий:	1 (3,3) 1 (3,3) 1 (3,3) — 1 (3,3)	— — — — —	— — — — —	—
Высокий (> 70%)	15 (50,0)	18 (60,0)	10 (55,6)	20 (80,0) ¹
Один вид лактобактерий:	3 (10,0) — 1 (3,3) — 2 (6,7)	3 (10,0) — 2 (6,7) — 1 (3,3)	— — — — —	7 (28,0) 2 (8,0) 4 (16,0) — 1 (4,0)
Два вида лактобактерий:	8 (26,7) 3 (10,0) 6 (20,0) 3 (13,3) 4 (10,0)	13 (43,3) 4 (10,0) 11 (36,7) 6 (20,0) 7 (23,3)	— — — — —	12 (48,0) ² 6 (24,0) 7 (28,0) 6 (24,0) 5 (20,0)
Три вида лактобактерий:	4 (13,3) 1 (3,3) 3 (10,0) 4 (13,3) 4 (13,3)	2 (6,7) 2 (6,7) 2 (6,7) — 2 (6,7)	10 (55,6) ^{1,3} 2 (11,1) 10 (55,6) ^{1,3} 10 (55,6) ^{1,3} 8 (44,4) ^{1,3}	1 (4,0) ⁴ 1 (4,0) 1 (4,0) 1 (4,0) 1 (4,0) ²

¹ p < 0,05 по сравнению с визитом 1. ² p < 0,05 по сравнению с визитом 3. ³ p < 0,05 по сравнению с визитом 2. ⁴ p < 0,001 по сравнению с визитом 3.

Таблица 5. Виды лактобактерий при лактобактериальном индексе < 30% и ≥ 30%, абс. (%)

Виды лактобактерий	Лактобактериальный индекс < 30% (n = 34)	Лактобактериальный индекс ≥ 30% (n = 69)	p
L. iners	18 (52,9)	24 (34,8)	0,082
L. crispatus	6 (17,7) ^{ig}	50 (72,5) ⁱⁱ	> 0,001
L. jensenii	2 (5,9) ^{ig}	29 (42,0)	> 0,001
L. gasseri	26 (76,5)	38 (55,1) ⁱ	0,025

ⁱ p < 0,05 при сравнении с L. iners. ^g p < 0,001 при сравнении с L. gasseri. ⁱⁱ p < 0,001 при сравнении с L. iners. ^j p < 0,05 при сравнении с L. jensenii. ^{jj} p < 0,001 при сравнении с L. jensenii.

в контрольной группе имели ЛИ > 70%, и только в 20% проб ЛИ был < 30% (табл. 4). У пациенток с БВ количество проб с низким ЛИ (< 30%) было в два раза больше, но уменьшилось сразу после лечения до 33,3%.

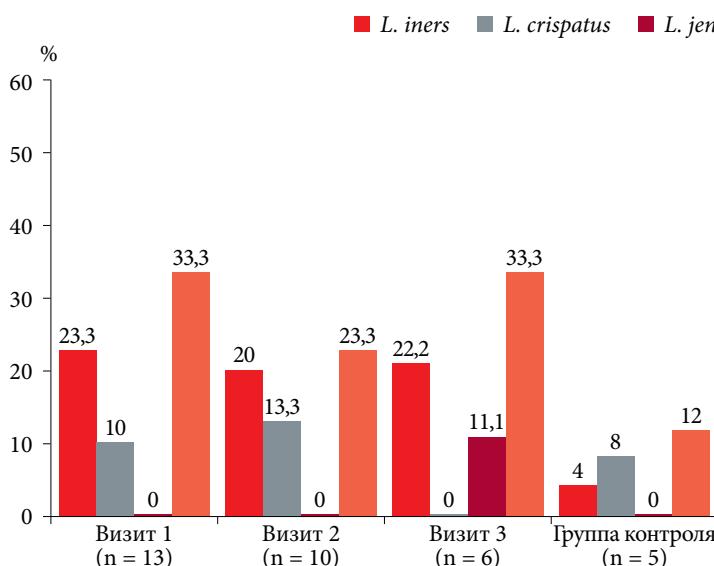
В пробах с низким ЛИ наиболее часто встречались L. gasseri (76,5%, 26/35), и в половине таких проб

выявлены L. iners (52,9%, 18/34) (табл. 5). L. crispatus и L. jensenii обнаруживались редко (17,7 и 5,9% соответственно). Доминирование L. gasseri сохранялось во всех исследуемых группах, тогда как вторыми по частоте в группе пациенток с БВ на всех визитах были L. iners (53,9, 60 и 66,7% соответственно), а в группе здоровых женщин – L. crispatus (40%) (рис. 2).

При умеренном (30–70%) и высоком (> 70%) ЛИ доминировали L. crispatus, которые выявлялись в 50 (72,5%) из 69 проб. В группе здоровых женщин при ЛИ ≥ 30% достоверных различий в частоте встречаемости исследуемых видов лактобактерий не обнаружено, тогда как в группе пациенток с БВ на всех визитах количество проб, содержащих L. crispatus и L. gasseri, значительно превосходило (p < 0,005, p < 0,001) число проб, содержащих L. iners. Кроме того, через месяц после лечения более чем в два раза увеличилась детекция L. jensenii.



А



Б

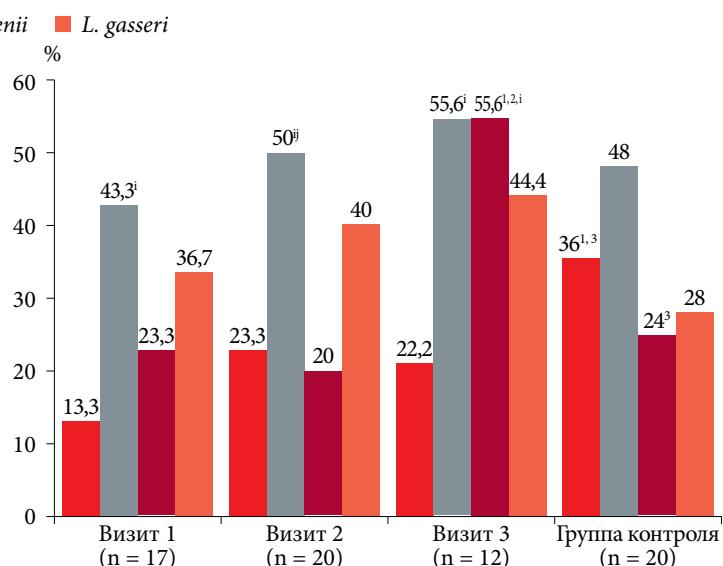
¹ p < 0,05 при сравнении с L. iners.^j p < 0,001 при сравнении с L. jensenii.^{ji} p < 0,05 при сравнении с визитом 1.^{1,2} p < 0,05 при сравнении с визитом 2.³ p < 0,05 при сравнении с визитом 3.

Рис. 2. Виды лактобактерий при лактобактериальном индексе < 30% (А) и ≥ 30% (Б) до и после лечения БВ

Следует отметить, что *L. gasseri* и *L. iners* значительно чаще встречались при низком ЛИ, тогда как *L. jensenii* и *L. crispatus* – при высоком.

Оценка безопасности

В группе пациенток с БВ, проходивших лечение вагинальными свечами Мирамистин, НЯ не зарегистрированы.

Обсуждение

Данная работа является продолжением ранее опубликованных нами исследований динамики ЛБП в реальной клинической практике у пациенток с БВ, получавших терапию антимикробными средствами [19, 20].

В настоящем исследовании мы оценили клиническую эффективность, частоту рецидивов и динамику ЛБП у пациенток с БВ после лечения вагинальными суппозиториями Мирамистин. Клиническое выздоровление (отсутствие патологических вагинальных выделений) наблюдалось у всех женщин, завершивших полный семидневный курс терапии, что подтверждает опубликованные ранее данные о высокой эффективности антисептического средства Мирамистин при вульвовагинальных инфекциях. Нами был зафиксирован только один случай рецидива БВ в течение всего периода последующего наблюдения. При этом 96,7% пациенток отметили высокую удовлетворенность использованием препарата.

Анализ уровня вагинального pH показал отсутствие четкой корреляции с характером выделений из влагалища. Несмотря на то что у пациенток с БВ он всегда превышал 4,5, у 12,0% женщин контрольной группы он

также был повышенным. Более того, сразу после лечения БВ, несмотря на достигнутое клиническое выздоровление, уровень pH снизился до 3,5–4,5 только у 20% пациенток. Достоверное снижение показателя до сравнимого с группой здоровых женщин мы отметили только спустя 4–6 недель после проведенного лечения, что коррелировало с динамикой ЛБП и результатами, полученными в наших предыдущих исследованиях [19, 20]. При исследовании ЛБП в 103 пробах с вагинальным содержимым, 25 из которых были взяты у женщин контрольной группы и 78 – в динамике лечения БВ, мы обнаружили хотя бы один из исследуемых видов лактобактерий, что соответствует данным об их высокой распространенности в популяции российских женщин [18]. В контрольной группе преимущественно встречались *L. crispatus* (56%), частота остальных видов составила от 24 до 40%.

Видовой состав лактобактерий у пациенток с БВ почти полностью соответствовал таковому в контрольной группе, за исключением значимо более высокой распространенности *L. gasseri* ($p < 0,05$). Частота выявления *L. gasseri* в 1,4 раза превышала выявляемость *L. crispatus*, в 1,75 раза ($p < 0,05$) – *L. iners* и в три раза ($p < 0,001$) – *L. jensenii*, что может свидетельствовать о патогенетической роли данного вида лактобактерий, нередко выявляемого при переходном состоянии мицобиоценоза [11, 12], в развитии клинического БВ.

В процессе лечения БВ динамически изменялся ЛБП. Так, от первого к третьему визиту снизилось количество проб, содержащих *L. iners*, на втором визите транзиторно уменьшилась и затем восстановилась частота *L. gasseri*, возросла частота обнаружения *L. crispatus*



и *L. jensenii*. Кроме того, к третьему визиту увеличилось видовое разнообразие лактобактерий. Если до лечения БВ у 40% женщин лактобактерии находились в монокультуре, то через 4–6 недель после лечения – в два раза реже. При этом в 66,7% проб обнаруживалось три вида лактобактерий.

Общая доля лактобактерий (лактобактериальный индекс) к ОБМ колебалась в широком диапазоне – от 0,01 до 100%. Как известно, доля лактобактерий в здоровой микробиоте обычно превышает 70% [1]. Высокий ЛИ имели 80% проб в группе здоровых женщин и 50% – в группе пациенток с БВ. Пробы с низким ЛИ (< 30%) встречались в обеих группах, но при БВ в два раза чаще. Лечение Мирамистином сопровождалось ростом ЛИ, что отразилось на увеличении количества проб с умеренным (30–70%) и высоким ЛИ (70%). При низком ЛИ (< 30%) во всех группах доминировали *L. gasseri* – 60–100% проб. Вторыми по частоте были *L. iners* (53,9–66,7%) – в группе пациенток с БВ и *L. crispatus* (40%) – в группе здоровых женщин. При ЛИ ≥ 30% во всех группах доминировали *L. crispatus* (60–83,3%). Таким образом, на основании полученных данных можно констатировать, что применение вагинальных свечей Мирамистин способствует улучшению ЛБП. Так, сразу после лечения увеличиваются доля лактобактерий в ОБМ и видовое разнообразие. Кроме того, изменяется видовой состав лактобактерий. Сразу после лечения снижается частота выявления *L. gasseri* и повышается – *L. crispatus*, а через 4–6 недель после лечения снижается и количество проб, содержащих *L. iners*. При этом значительно возрастает количество проб с *L. jensenii*. После эффективного лечения БВ, сопровождаемого уменьшением количества патогенных микроорганизмов, участвующих в развитии БВ, вагинальный микробиом самостоятельно заселяется здоровым лактобактериальным сообществом.

Заключение

В целом необходимо отметить, что, несмотря на демонстрируемые нами тенденции, ЛБП может иметь

значительные вариации как у здоровых пациенток, так и пациенток с БВ. Доминирование лактобактерий, в том числе полезных, не всегда препятствует развитию клинической картины БВ. В то же время крайне низкие показатели ЛИ, выявленные у ряда здоровых женщин, могут свидетельствовать о наличии другой микрофлоры, продуцирующей молочную кислоту (необходимое условие вагинального эубиоза), что полностью согласуется с современными представлениями о вагинальной микробиоте [21].

На основании полученных данных можно сделать вывод, что лабораторная характеристика ЛБП в оценке вагинального микробиома должна использоваться только совместно с клиническими данными. Следует также учитывать, что изменения ЛБП могут быть транзиторными и трансформироваться как в здоровый микробиом, так и в клинический БВ, нуждающийся в специфическом лечении.

Одним из высокоеффективных методов лечения БВ может быть применение вагинальных суппозиториев Мирамистин, которые продемонстрировали не только высокую клиническую эффективность, но и положительное влияние на видовой состав и количество лактобактерий в вагинальной микробиоте.

Для более полного понимания происходящих изменений в микробиоте влагалища до и после лечения БВ необходимы более масштабные исследования с более широким спектром тестирования представителей вагинальной микробиоты. ↗

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и гарантируют, что статья является оригинальной работой авторов.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке научно-образовательного проекта «Экспертология». Авторы сообщают об отсутствии финансирования при разработке и проведении исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также подготовке, рассмотрении или утверждении рукописи.

Литература

- Petrova M.I., Lievens E., Malik S., et al. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front. Physiol.* 2015; 6: 81.
- Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb. Cell Fact.* 2020; 19 (1): 203.
- Chen X., Lu Y., Chen T., Li R. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 631972.
- Kwon M.S., Lee H.K. Host and microbiome interplay shapes the vaginal microenvironment. *Front. Immunol.* 2022; 13: 919728.
- Abou Chakra L., Fenollar F., Diop K. Bacterial vaginosis: what do we currently know? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 672429.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (Suppl. 1): 4680–4687.
- Abdul-Rahim O., Wu Q., Price T.K., et al. Phenyl-lactic acid is an active ingredient in bactericidal supernatants of *Lactobacillus crispatus*. *J. Bacteriol.* 2021; 203 (19): e0036021.
- Zheng N., Guo R., Wang J., et al. Contribution of *Lactobacillus iners* to vaginal health and diseases: a systematic review. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11: 792787.
- Navarro S., Abla H., Colmer-Hamood J.A., et al. Under conditions closely mimicking vaginal fluid, *Lactobacillus jensenii* strain 62B produces a bacteriocin-like inhibitory substance that targets and eliminates *Gardnerella* species. *Microbiology.* 2023; 169 (11): 001409.



10. Scillato M., Spitale A., Mongelli G., et al. Antimicrobial properties of Lactobacillus cell-free supernatants against multidrug-resistant urogenital pathogens. *Microbiologyopen*. 2021; 10 (2): e1173.
11. Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н. и др. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66 (2): 24–32.
12. Костюк С.А., Шиманская И.Г., Полуян О.С., Руденкова Т.В. Особенности видового разнообразия *Lactobacillus* spp. при нормоценоze, мезоценоze и дисбиозе влагалища. *Медицинские новости*. 2015; 10 (253): 63–66.
13. Khedkar R., Pajai S. Bacterial vaginosis: a comprehensive narrative on the etiology, clinical features, and management approach. *Cureus*. 2022; 14 (11): e31314.
14. Инструкция к применению лекарственного препарата Мирамистин суппозитории вагинальные. Рег. номер: ЛП-008144 от 28.04.2022.
15. Мирамистин. Результаты клинических исследований в терапии, педиатрии, оториноларингологии. М.: ООО «Лига-Принт», 2012.
16. Bornstein J., Bradshaw C., Plummer E., et al. Bacterial vaginosis. In: P. Vieira-Baptista, C.K. Stockdale, J. Sobel (eds). International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023.
17. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am. J. Med.* 1983; 74 (1): 14–22.
18. Демкин В.В., Кошечкин С.И. Видовое разнообразие лактофлоры в вагинальном микробиоме российских женщин. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2024; 42 (2): 25–31.
19. Пустотина О.А., Демкин В.В., Терехов М.А. и др. Оценка лактобактериального профиля после лечения бактериального вагиноза комбинацией нифурател + нистатин. Многоцентровое проспективное наблюдательное контролируемое исследование. *Гинекология*. 2025; 27 (1): 27–36.
20. Пустотина О.А., Демкин В.В., Терехов М.А. и др. Эффективность применения вагинального геля с маслом чайного дерева после лечения бактериального вагиноза. *Эффективная фармакотерапия*. 2025; 21 (4): 14–24.
21. Lamont R.F., van den Munckhof E.H., Luef B.M., et al. Recent advances in cultivation-independent molecular-based techniques for the characterization of vaginal eubiosis and dysbiosis. *Fac. Rev.* 2020; 9: 21.

Assessment of the Lactobacillus Profile after Treatment of Bacterial Vaginosis with Miramistin Vaginal Suppositories

O.A. Pustotina, PhD, Prof.¹, V.V. Demkin, PhD², M.A. Terekhov¹, F.M. Odinaeva³, Ye.A. Vershinina⁴, A.A. Kazakov^{2,4}

¹ F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg

² NanoDiagnostics LLC, Moscow

³ Moscow Multidisciplinary Clinical Center 'Kommunarka'

⁴ National Research Center 'Kurchatov Institute', Moscow

Contact person: Vladimir V. Demkin, vdemkin51@yandex.ru

The aim is to evaluate the effectiveness of therapy for bacterial vaginosis (BV) with Miramistin vaginal suppositories and their effect on the lactobacillus profile (LBP) in the vagina.

Material and methods. A prospective observational study involved 31 patients diagnosed with BV who were treated with Miramistin vaginal suppositories. Efficacy was evaluated during the week and 4–6 weeks after treatment based on clinical data (absence of abnormal secretions). The Lactobacillus index (LI) (the proportion of lactobacilli in the total bacterial mass) and the frequency of occurrence of *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* and *L. iners* was evaluated by polymerase chain reaction before and after BV treatment, 4–6 weeks after the end of therapy, as well as in the control group. Additionally, the vaginal pH level was determined. The control group for the comparative assessment of LBP consisted of 25 healthy women.

Results. Clinical recovery was achieved in all patients who completed the full course of treatment, and in 96.7% it persisted throughout the follow-up period. Vaginal lactobacilli in the amount from 0.01 to 100% of the total bacterial mass were detected in all patients of the studied groups. In the control group, the detection rate of the studied lactobacilli was relatively uniform with a slight dominance of *L. crispatus* and a high prevalence (> 70%) in 80% of women. In BV in 43.3% of women, the LI did not exceed 30% and *L. gasseri* significantly dominated. The use of Miramistin was accompanied by a transient decrease in the number of *L. gasseri* with a gradual decrease in *L. iners* with the dynamic growth of *L. crispatus* and *L. jensenii*, as well as an increase in the number and diversity of lactobacilli in samples. A decrease in pH was associated with an improvement in LBP. Nevertheless, no strict correlation was found between the presence or absence of BV and individual types of lactobacilli in the vaginal discharge.

Conclusion. The high effectiveness of Miramistin vaginal suppositories in the treatment of BV has been shown, as well as their positive effect on the species composition and the number of lactobacilli in the vaginal microbiota.

Keywords: bacterial vaginosis, lactobacilli, lactobacillus index, Miramistin vaginal suppositories



¹ Клиника
«Скайферт»,
Санкт-Петербург

² Институт
цитологии РАН,
Санкт-Петербург

³ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. академика
И.П. Павлова

Оценка экспрессии генов – регуляторов созревания ооцитов в кумулюсных клетках у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе

И.А. Бабенчук¹, Н.В. Пономарцев², В.А. Галлямова², А.Р. Смольянинова²,
Ю.А. Татищева, к.б.н.¹, Н.А. Сломинская, к.б.н.¹, Н.А. Кузьминых¹,
Д.А. Геркулов, к.м.н.¹, Н.И. Енукашвили, к.б.н.², А.С. Калугина, д.м.н., проф.^{1,3}

Адрес для переписки: Ирина Александровна Бабенчук, babenchuk69@gmail.com

Для цитирования: Бабенчук И.А., Пономарцев Н.В., Галлямова В.А. и др. Оценка экспрессии генов – регуляторов созревания ооцитов в кумулюсных клетках у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 34–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-34-39

Цель – оценить уровень экспрессии генов AREG, STAR, PTGS2, HAS2 и SCD5 в кумулюсных клетках здоровых доноров и пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе.

Материал и методы. Проведено сравнительное пилотное проспективное исследование. В основную группу вошли 19 пациенток в возрасте 18–40 лет с повторными неудачами имплантации и уровнем антимюллерова гормона в крови в диапазоне от 0,8 до 3,5 нг/мл. Группу сравнения составили девять доноров ооцитов.

В кумулюсных клетках полученных ооцитов определяли экспрессию генов AREG, STAR, PTGS2, HAS2 и SCD5 (метод количественной полимеразной цепной реакции) с использованием CFX96 Real-Time System (Bio-Rad, США).

Результаты. Выявлена достоверная корреляция между количеством бластоцитов пятого дня развития и уровнем экспрессии гена амфирегулина в кумулюсных клетках женщин с повторными неудачами имплантации и у доноров ооцитов. Проведенный множественный регрессионный анализ показал зависимость количества полученных бластоцитов пятого дня от экспрессии генов AREG, SCD5 в кумулюсных клетках женщин с повторными неудачами имплантации и у доноров ооцитов.

Заключение. Предположительно уровень экспрессии генов AREG и SCD5 в кумулюсных клетках фолликулов женщин можно использовать в качестве перспективного неинвазивного показателя компетентности полученных ооцитов. Ограничениями данного исследования являются малая выборка и группа пациенток с неудачами имплантации в анамнезе.

Необходимы более репрезентативные исследования с оценкой экспрессии генов AREG и SCD5 в кумулюсных клетках получаемых ооцитов кумулюсных комплексов у большего количества женщин с различными факторами бесплодия.

Ключевые слова: ооциты, кумулюсные клетки, экспрессия генов в кумулюсных клетках, повторные неудачи имплантации, повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения

Введение

Бесплодие представляет собой состояние, характеризующееся нарушением репродуктивной функции у мужчин и женщин и проявляющееся в невозможности достижения беременности при регулярной половой жизни без применения методов контрацепции в течение 12 месяцев. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, проблема бесплодия затрагивает 17,5% взрослого населения.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) признаны самыми эффективными методами лечения бесплодия. Главные задачи преодоления бесплодия с помощью ВРТ – наступление беременности и рождение здорового ребенка. Основной путь достижения повышения частоты наступления беременности и живорождений – отбор эмбриона лучшего качества для переноса в матку, то есть эмбриона с высоким потенциалом имплантации и развития.



В клинической практике для снижения риска возникновения многоплодной беременности рекомендуется проводить селективный перенос только одного эмбриона в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [1]. Для выбора эмбриона используют как морфологические критерии (классификация бластоцист по Гарднеру), так и дополнительные инвазивные и неинвазивные методы (морфокинетика, преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии). Предпочтительны неинвазивные методы, не требующие биопсии эмбриона. Оценка качества ооцита, из которого получен эмбрион, представляется дополнительным высокоинформативным инструментом для выбора эмбриона с максимальным потенциалом имплантации.

Качество эмбрионов во многом определяется качеством гамет, использованных для оплодотворения, – ооцитов и сперматозоидов. Именно поэтому возможность оценки ооцита, использованного для получения эмбриона, может стать дополнительным инструментом выбора при селективном переносе. Для определения пригодности ооцитов к использованию в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/криоконсервации выполняют морфологическую оценку, включающую установление степени мейотической зрелости, а также выявление и фиксацию в протоколе морфологических дисморфизмов различных структур ооцита, которые существенно влияют на клинические исходы [1].

Во время фолликуло- и оогенеза между клетками ооциткумулюсного комплекса (ОКК) формируются тесные взаимосвязи посредством щелевых контактов [2]. В результате между ооцитом и кумулюсом происходит перенос питательных веществ и сигнальных молекул, что обеспечивает взаимное влияние при созревании ооцита. Избыточные кумулюсные клетки, окружающие ооцит, часто удаляют непосредственно при получении ОКК. Несколько слоев клеток вокруг ооцита оставляют для удобства дальнейших манипуляций.

В настоящее время появляется все больше исследований, в которых кумулюсные клетки используются в качестве дополнительного неинвазивного маркера качества яйцеклеток, поскольку можно контролировать, от какого ооцита получены кумулюсные клетки. Предлагаемые методы позволяют получить данные достаточно быстро. Таким образом, кумулюсные клетки служат мощным инструментом для получения информации о компетентности ооцита.

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) индуцируют быструю кратковременную экспрессию факторов, подобных эпидермальному фактору роста (EGF), – амфирегулина (AREG) и эпирегулина (EREG) – в пристеночных гранулезных и кумулюсных клетках. AREG и EREG индуцируют экспрессию простагландинсинтазы 2 (PTGS2, также называемой COX2) и HAS2, которые необходимы для синтеза и стабилизации внеклеточного матрикса кумулюсных клеток, экспансии кумулюса и последующей овуляции. Эти гены в исследованиях

методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (рПЦР) рассматривались как потенциальные биомаркеры для анализа транскриптома кумулюсных и гранулезных клеток [3, 4].

L.J. McKenzie и соавт., изучая связь между экспрессией генов в кумулюсных клетках и развитием эмбрионов *in vitro*, проанализировали уровень экспрессии HAS2, PTGS2 и GREM1 в ооцитах человека в зависимости от их зрелости, оплодотворения и качества эмбрионов [5]. P. Feuerstein и соавт. оценили транскрипцию генов, активность которых повышается в кумулюсных клетках в ответ на предовуляторный всплеск ЛГ, предшествующий экспансии кумулюса, – стероидогенный острый регуляторный белок STAR, PTGS2, AREG, две стеароил-коэнзим А-десатуразы SCD1 и SCD5 [4]. Уровни экспрессии всех изученных генов повышались после возобновления мейоза. Установлено, что созревание ядра связано с повышенной экспрессией STAR, PTGS2, AREG, SCD1 и SCD5 кумулюсными клетками.

Основываясь на данных литературы, для исследования мы отобрали гены AREG, STAR, PTGS2, HAS2 и SCD5. К сожалению, в указанных выше исследованиях детально не сопоставляли данные об экспрессии генов интереса с анамнезом пациенток. Однако исследование взаимосвязи данных анамнеза и молекулярных маркеров качества ооцита позволит скорректировать применяемый протокол с учетом индивидуальных особенностей и тем самым повысить эффективность применения ВРТ.

Цель данного исследования – оценить уровни экспрессии генов AREG, STAR, PTGS2, HAS2 и SCD5 в кумулюсных клетках здоровых доноров и пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе.

Материал и методы

В основную группу вошли 19 пациенток с повторными неудачами имплантации.

Критерии включения:

- наличие двух и более неудач имплантации после программы ЭКО;
- возраст 18–40 лет;
- нормальные показатели овариального резерва, уровень антимюллерова гормона (АМГ) – 0,8–3,5 нг/мл, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови на третий день ниже 12 МЕ/л;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- хронические соматические заболевания, препятствующие имплантации эмбрионов;
- получение сперматозоидов для оплодотворения оперативным доступом.

Группу сравнения представляли девять доноров ооцитов.

Получение клеток кумулюса

Всем участникам исследования осуществлялась контролируемая овариальная стимуляция препаратами ФСГ с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). В качестве триггера финального



созревания ооцитов использовался рекомбинантный ХГЧ 250 мкг (Овигрель, Merck Serono, S.p.A., Италия) или агонист ГнРГ 0,1 мг (Декапептил, FERRING, GmbH, Германия) по стандартному протоколу. Через 36 часов проводили трансвагинальную пункцию фолликулов. Фолликулярная жидкость с кумулюсными клетками от 1–4 фолликулов каждой пациентки поступала эмбриологу, который часть кумулюсных клеток отделял с помощью препарационных игл. Полученные клетки помещали в культуральную среду Flushing Medium (Origio, США). В день забора клетки кумулюса помещались в питательную среду при температуре 37 °C и доставлялись в лабораторию для выделения РНК.

Выделение РНК и получение кумулюсной ДНК
РНК из кумулюсных клеток выделяли с помощью набора RNA Solo («Евроген», Россия). Для получения

кумулюсной ДНК (кДНК) осуществляли реакцию обратной транскрипции с помощью набора MMLV RT kit («Евроген», Россия) праймерами олиго(dT)16. Затем полученную однонитевую кДНК использовали в качестве матрицы для проведения рПЦР.

Олигонуклеотиды

Для определения кДНК применяли следующие пары праймеров: STAR, AREG, SCD5, PTGS2, HAS2 [3, 4].

кПЦР

Количественную ПЦР (кПЦР) выполняли с использованием CFX96 Real-Time System (Bio-Rad, США). В реакционную смесь 5X qPCRmix-HS SYBR («Евроген», Россия) добавляли 5 нг кДНК, а также праймеры до конечной концентрации 2 мкм.

При амплификации использовали следующий протокол: 95 °C в течение трех минут, затем 39 циклов при 95 °C в течение десяти секунд, 58 °C в течение 35 секунд. Детекцию флуоресцентного анализа проводили после стадии отжига (двухэтапный протокол). Уровни экспрессии мРНК рассчитывали методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Экспрессию генов нормализовали к двум референсным генам GAPDH и B2M. Все эксперименты выполняли в трех технических и трех биологических повторностях. Эффективность рПЦР оценивали методом серийных разведений.

Статистическая обработка

Статистический анализ выполняли с помощью программы StatTech v. 4.8.11 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Статистический анализ результатов рПЦР проводили с использованием GraphPad Prism 8.0. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению на основании критерия Шапиро – Уилка.

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве мерыreprезентативности для средних значений указывали границы 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. 95% ДИ для процентных долей рассчитывали методом Клоппера – Пирсона.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разработана методом линейной регрессии.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены данные сравнительного анализа исследованных показателей у доноров ооцитов и пациенток с повторными неудачами имплантации.

Таблица 1. Данные сравнительного анализа показателей у доноров ооцитов и пациенток с повторными неудачами имплантации

Показатель	Группа сравнения	Основная группа	p
Возраст, лет, M (SD)	24,89 (3,10)	34,58 (4,05)	<0,001
АМГ, нг/мл, Me [IQR]	5,23 [4,30; 6,09]	2,72 [1,61; 4,38]	0,065
ФСГ, МЕ/мл, Me [IQR]	–	7,04 [5,50; 8,82]	–
Индекс массы тела, кг/м ² , M(SD)	21,28 (2,40)	22,62 (4,50)	0,413
Возраст менархе, лет, Me [IQR]	12,00 [12,00; 12,00]	12,00 [12,00; 13,00]	0,978
Доза гормонов суточная, МЕ, M (SD)	220,16 (31,20)	192,92 (44,29)	0,130
Суммарная доза препаратов, МЕ, M (SD)	2193,89 (348,96)	1965,79 (556,04)	0,271
Эффективная доза препаратов, МЕ, Me [IQR]	113,64 [78,41; 201,79]	150,00 [104,78; 258,18]	0,248
Длительность стимуляции, дни, Me [IQR]	10,00 [10,00; 10,00]	11,00 [10,00; 11,00]	0,555
Количество полученных ооцитов, абс., M (SD)	25,44 (11,04)	15,79 (8,86)	0,019
Количество зрелых ооцитов МП, абс., M (SD)	20,67 (10,48)	13,32 (7,72)	0,046
Количество двупронуклеарных зигот 2PN, абс., M (SD)	6,00 (2,45)	10,37 (6,79)	0,225
Количество эмбрионов на 3-й день культивирования, абс., Me [IQR]	4,50 [2,75; 6,25]	7,00 [5,00; 10,00]	0,142
Количество бластоцист хорошего качества, абс., M (SD)	3,00 (2,16)	4,82 (3,56)	0,343
Количество бластоцист 5-го дня развития, абс., M (SD)	3,00 (2,16)	4,40 (2,69)	0,353
AREG, Me [IQR]	1,62 [1,21; 1,77]	1,74 [0,72; 3,72]	0,791
STAR, Me [IQR]	1,00 [0,82; 1,09]	1,26 [0,81; 1,76]	0,268
SCD5, M (SD)	0,54 (0,29)	0,61 (0,32)	0,595
PTGS2, Me [IQR]	2,47 [1,02; 4,79]	2,86 [2,17; 3,88]	0,980
HAS2, Me [IQR]	1,00 [0,98; 3,44]	1,15 [0,95; 2,08]	0,885

Примечание. АМГ – антимюллеров гормон. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон. AREG – амфирегулин. SCD5 – стеароил-коэнзим А-десатураза 5. STAR – стероидогенний острый регуляторный белок. HAS2 – гиалуронансинтаза 2.



Выявлена достоверная разница в общем числе полученных ооцитов, а также зрелых ооцитов в группе доноров ооцитов. Зафиксирована также существенная разница в возрасте участниц обеих групп. Остальные показатели, включая средние показатели экспрессии изучаемых генов в клетках кумулюса, достоверно не отличались. Отсутствовала и разница в группах по частоте наступления беременности. Наряду со сравнительным статистическим анализом был проведен корреляционный анализ зависимости выбранных показателей эффективности стимуляции от показателей овариального резерва и экспрессии изучаемых генов в клетках полученных ОКК.

При количественной оценке уровня матричной РНК (мРНК) генов интереса в клетках кумулюса здоровых доноров и пациенток с повторными неудачами имплантации выявлены достоверные различия в экспрессии генов AREG и STAR (рисунок). Количество мРНК AREG ($2,26 \pm 1,8$) и STAR ($1,3 \pm 0,5$) в клетках кумулюса в основной группе было достоверно выше, чем в группе сравнения ($1,45 \pm 0,31$ и $0,89 \pm 0,24$ соответственно). По остальным проанализированным генам достоверных различий не зарегистрировано. При выполнении корреляционного анализа установлена прямая связь умеренной тесноты между АМГ и AREG. В свою очередь уровень экспрессии AREG отрицательно коррелировал с уровнем экспрессии SCD5 (табл. 2).

Зависимость количества полученных зрелых ооцитов от количественных факторов оценивали методом линейной регрессии (табл. 3). Число наблюдений – 25. Зависимость количества зрелых ооцитов от эффективной дозы препаратов гонадотропина описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{зр. ооцит}} = 18,689 - 0,016X_{\text{эфф. доза}}$$

где $Y_{\text{зр. ооцит}}$ – величина зрелого ооцита;

$X_{\text{эфф. доза}}$ – эффективная доза препаратов гонадотропина.

При увеличении эффективной дозы на 1 следует ожидать уменьшения количества зрелых ооцитов на 0,016.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,530$, что соответствует заметной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель статистически значима ($p = 0,006$). Полученная модель объясняет 28,1% наблюдаемой дисперсии количества зрелых ооцитов.

Зависимость количества бластоцист пятого дня от количественных факторов оценивали методом линейной регрессии (табл. 4). Число наблюдений – 17. Зависимость количества бластоцист пятого дня от уровней антимюллерова гормона (АМГ), SCD5 описывается уравнением линейной регрессии:

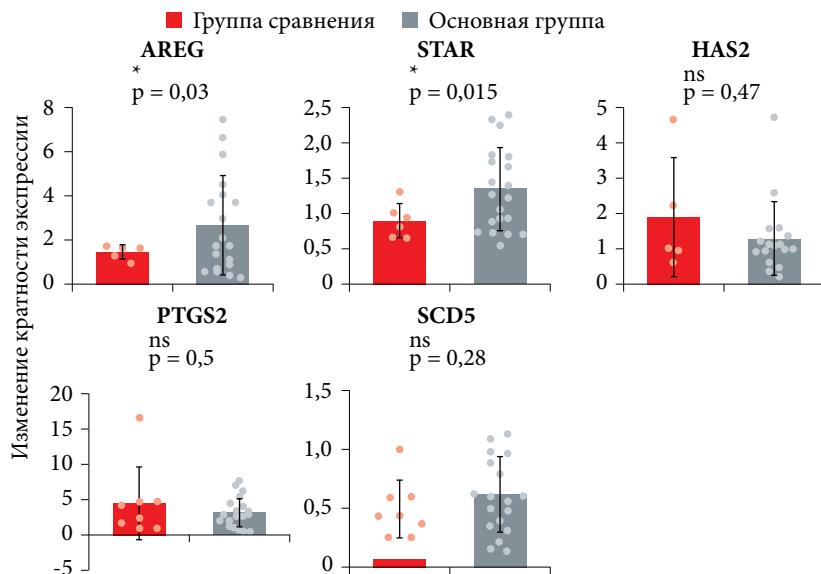
$$Y_{\text{blast. 5}} = -0,371 + 0,518X_{\text{AMG}} + 3,420X_{\text{SCD5}},$$

где $Y_{\text{blast. 5}}$ – количество бластоцист пятого дня;

X_{AMG} – уровень АМГ;

X_{SCD5} – экспрессия SCD5.

При увеличении АМГ на 1 следует ожидать увеличения количества бластоцист пятого дня на 0,518, при увеличении SCD5 на 1 – увеличения на 3,420.



* Различия достоверны ($p < 0,05$).

ns – различия статистически незначимы.

Экспрессия генов AREG, STAR, HAS2, PTGS2, SCD5 в кумулюсных клетках ооцитов здоровых доноров и пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе (даные представлены в виде $M \pm SD$)

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа связи экспрессии AREG в зависимости от уровня АМГ в крови и уровня экспрессии SCD5 в кумулюсных клетках фолликулов

Показатель	Характеристика корреляционной связи		p
	r	теснота связи по шкале Чеддока	
AREG – АМГ	0,421	Умеренная	0,029*
AREG – SCD5	-0,447	Умеренная	0,019*

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. r – коэффициент корреляции.

Таблица 3. Зависимость количества полученных зрелых ооцитов от уровней AREG, STAR, SCD5, PTGS2, HAS2, АМГ и эффективной дозы препаратов гонадотропина

Параметр	B	Стандартная ошибка	t	p
Intercept	18,689	2,026	9,227	< 0,001*
Эффективная доза (ME)	-0,016	0,005	-3,001	0,006*

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. Intercept – константа регрессионной модели. B – коэффициент регрессионной модели. t – статистический коэффициент для оценки достоверности гипотезы.

Таблица 4. Зависимость количества бластоцист пятого дня от уровней АМГ и SCD5

Параметр	B	Стандартная ошибка	t	p
Intercept	-0,371	1,002	-0,371	0,716
АМГ	0,518	0,083	6,278	< 0,001*
SCD5	3,420	1,097	3,116	0,008*

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. Intercept – константа регрессионной модели. B – коэффициент регрессионной модели. t – статистический коэффициент для оценки достоверности гипотезы.



Таблица 5. Зависимость количества бластоцитов пятого дня от экспрессии AREG и SCD5

Параметр	B	Стандартная ошибка	t	p
Intercept	-0,801	1,128	-0,710	0,489
AREG	1,185	0,215	5,515	< 0,001*
SCD5	3,943	1,232	3,200	0,006*

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. Intercept – константа регрессионной модели. В – коэффициент регрессионной модели. t – статистический коэффициент для оценки достоверности гипотезы.

Таблица 6. Зависимость уровня AREG от эффективной дозы препаратов гонадотропина, количества зрелых ооцитов, количества бластоцитов хорошего качества, бластоцитов пятого дня развития, экспрессии STAR, SCD5

Параметр	B	Стандартная ошибка	t	p
Intercept	2,634	0,783	3,365	0,005*
Бластоциты хорошего качества, абс.	0,456	0,078	5,845	< 0,001*
STAR	-1,057	0,486	-2,177	0,049*
SCD5	-2,278	0,791	-2,881	0,013*

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. Intercept – константа регрессионной модели. В – коэффициент регрессионной модели. t – статистический коэффициент для оценки достоверности гипотезы.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,862$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель статистически значима ($p < 0,001$). Полученная модель объясняет 74,4% наблюдаемой дисперсии пятого дня.

Зависимость количества полученных бластоцитов пятого дня от экспрессии генов кумулюсных клеток оценивали методом линейной регрессии (табл. 5). Число наблюдений – 18.

Зависимость количества бластоцитов пятого дня от экспрессии AREG и SCD5 описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{blast.5}} = -0,801 + 1,185X_{\text{AREG}} + 3,943X_{\text{SCD5}},$$

где $Y_{\text{blast.5}}$ – количество бластоцитов пятого дня;
 X_{AREG} – экспрессия AREG;
 X_{SCD5} – экспрессия SCD5.

При увеличении AREG на 1 следует ожидать увеличения количества бластоцитов пятого дня развития на 1,185, при увеличении SCD5 на 1 – увеличения количества бластоцитов пятого дня на 3,943.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,824$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель статистически значима ($p < 0,001$). Полученная модель объясняет 67,9% наблюдаемой дисперсии пятого дня.

Зависимость экспрессии AREG от количественных факторов оценивали методом линейной регрессии (табл. 6). Число наблюдений – 17.

Зависимость AREG от количества бластоцитов хорошего качества, экспрессии STAR, SCD5 описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{AREG}} = 2,634 + 0,456X_{\text{blast. hor. кач.}} - 1,057X_{\text{STAR}} - 2,278X_{\text{SCD5}},$$

где Y_{AREG} – уровень AREG;

$X_{\text{blast. hor. кач.}}$ – количество бластоцитов хорошего качества;

X_{STAR} – уровень STAR;

X_{SCD5} – уровень SCD5.

При увеличении бластоцитов хорошего качества на 1 следует ожидать увеличения уровня AREG на 0,456, при увеличении STAR на 1 – уменьшения экспрессии AREG на 1,057, при увеличении SCD5 на 1 – уменьшения уровня AREG на 2,278.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,882$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель статистически значима ($p < 0,001$). Полученная модель объясняет 77,7% наблюдаемой дисперсии AREG.

Обсуждение

В нашем исследовании показана корреляционная связь между уровнем АМГ и экспрессией гена в кумулюсных клетках. На основании оценки корреляционных связей и построения статистических моделей можно предположить, что экспрессия генов AREG и SCD5 в кумулюсных клетках полученных ооцитов существенно влияет на формирование качественных эмбрионов в процессе культивирования. Полученные данные позволяют рассматривать AREG в качестве одного из кандидатов для создания панели маркеров прогнозирования качества ооцита на основе молекулярно-биологического исследования кумулюсных клеток. При этом необходимо отметить, что проведенное исследование было pilotным.

Для подтверждения полученных результатов необходимы исследования на большей выборке пациенток. Кроме того, необходимо уточнить влияние исследуемых генов на общую эффективность программ ВРТ, оцениваемую по частоте наступления беременности и кумулятивной частоте живорождений.

Выводы

На основании полученных результатов можно сделать несколько важных выводов.

1. Выявлена достоверная корреляционная зависимость между количеством бластоцитов пятого дня развития и уровнем экспрессии гена амфирегулина в кумулюсных клетках женщин с повторными неудачами имплантации и у доноров ооцитов.

2. Построена множественная регрессионная модель зависимости количества бластоцитов пятого дня развития от экспрессии генов AREG, STAR, SCD5, PTGS2, HAS2 в кумулюсных клетках женщин с повторными неудачами имплантации и у доноров ооцитов. Зависимость количества полученных бластоцитов пятого дня от экспрессии AREG, SCD5 описывается уравнением линейной регрессии: $Y_{\text{blast.5}} = -0,801 + 1,185X_{\text{AREG}} + 3,943X_{\text{SCD5}}$ ($p < 0,001$).



3. Многофакторный регрессионный анализ зависимости количества бластоцитов пятого дня развития от уровня АМГ и экспрессии генов AREG, STAR, SCD5, PTGS2, HAS2 в клетках кумулюса выявил зависимость количества бластоцитов пятого дня от уровня АМГ в крови и экспрессии гена SCD5 в кумулюсных клетках женщин с повторными неудачами имплантации и у доноров ооцитов.

4. Установлена достоверная отрицательная зависимость количества полученных зрелых ооцитов от эффективной дозы препаратов гонадотропина в отсутствие связи с экспрессией изучаемых генов в кумулюсных клетках женщин с повторными неудачами имплантации и у доноров ооцитов.

Предположительно определение экспрессии генов AREG и SCD5 в кумулюсных клетках фолликулов женщин можно использовать в качестве перспективного неинвазивного показателя компетентности полученных ооцитов.

Ограничениями данного исследования были малая выборка и группа пациенток с неудачами имплантации в анамнезе.

Необходимы более репрезентативные исследования с оценкой экспрессии генов AREG и SCD5 в кумулюсных клетках получаемых ОКК у большего количества женщин с различными факторами бесплодия.

Работа выполнена при поддержке Российской научного фонда (грант № 24-24-00533).

Литература

- Сафонова Н.А., Калинина Е.А., Донников А.Е. и др. Ассоциация экспрессии генов в кумулюсных клетках с эмбриологическими показателями в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Акушерство и гинекология. 2016; 7: 60–66.
- Tanghe S., Van Soom A., Nauwynck H., et al. Minireview: functions of the cumulus oophorus during oocyte maturation, ovulation, and fertilization. Mol. Reprod. Dev. 2002; 61 (3): 414–424.
- Haug L.M., Wilson R.C., Gaustad A.H., et al. Cumulus cell and oocyte gene expression in prepubertal gilts and sows identifies cumulus cells as a prime informative parameter of oocyte quality. Biology (Basel). 2023; 12 (12): 1484.
- Feuerstein P., Cadoret V., Dalbies-Tran R., et al. Gene expression in human cumulus cells: one approach to oocyte competence. Hum. Reprod. 2007; 22 (12): 3069–3077.
- McKenzie L.J., Pangas S.A., Carson S.A., et al. Human cumulus granulosa cell gene expression: a predictor of fertilization and embryo selection in women undergoing IVF. Hum. Reprod. 2004; 19 (12): 2869–2874.

Evaluation of the Expression of Genes Regulating Oocyte Maturation in Cumulus Cells in Patients with a History of Repeated Implantation Failures

I.A. Babenchuk¹, N.V. Ponomartsev², V.A. Gallyamova², A.R. Smolyaninova², Yu.A. Tatishcheva, PhD¹, N.A. Slominskaya, PhD¹, N.A. Kuzminykh¹, D.A. Gerculov, PhD¹, N.I. Yenukashvili, PhD², A.S. Kalugina, PhD, Prof.^{1,3}

¹ Skafert Clinic, St. Petersburg

² Institute of Cytology of RAS, St. Petersburg

³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Irina A. Babenchuk, babenchuk69@gmail.com

The aim was to evaluate the expression level of the AREG, STAR, PTGS2, HAS2, and SCD5 genes in the cumulus cells of healthy donors and patients with a history of repeated implantation failures.

Material and methods. A comparative pilot prospective study was conducted. The main group included 19 patients aged 18–40 years with repeated implantation failures and blood levels of anti-Mullerian hormone ranging from 0.8 to 3.5 ng/ml. The comparison group consisted of nine oocyte donors. The expression of the AREG, STAR, PTGS2, HAS2, and SCD5 genes (quantitative polymerase chain reaction method) in the cumulus cells of the obtained oocytes was determined using the CFX96 Real-Time System (Bio-Rad, USA).

Results. A significant correlation was found between the number of blastocysts on the fifth day of development and the level of amphiregulin gene expression in cumulus cells of women with repeated implantation failures and in oocyte donors. A multiple regression analysis showed the dependence of the number of blastocysts obtained on the fifth day on the expression of the AREG and SCD5 genes in the cumulus cells of women with repeated implantation failures and in oocyte donors.

Conclusion. Presumably, the expression level of the AREG and SCD5 genes in the cumulus cells of female follicles can be used as a promising noninvasive indicator of the competence of the obtained oocytes. The limitations of this study are a small sample and a group of patients with a history of implantation failures. More presentative studies are needed to evaluate the expression of the AREG and SCD5 genes in the cumulus cells of the resulting oocyte cumulus complexes in a larger number of women with various infertility factors.

Keywords: oocytes, cumulus cells, gene expression in cumulus cells, repeated implantation failures, increased effectiveness of in vitro fertilization programs



Оценка медико-гигиенической информированности девушек, обучающихся в средних профессиональных образовательных учреждениях городского округа Самары

А.В. Колсанова, д.м.н., доц., И.Е. Дуфинец, к.м.н., доц., В.С. Матюшина

Адрес для переписки: Ирина Евгеньевна Дуфинец, dr.dufinets@yandex.ru

Для цитирования: Колсанова А.В., Дуфинец И.Е., Матюшина В.С. Оценка медико-гигиенической информированности девушек, обучающихся в средних профессиональных образовательных учреждениях городского округа Самары. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 40–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-40-45

Цель – провести сравнительную оценку информированности девушек по вопросам репродуктивного здоровья и контрацепции в динамике для определения эффективности образовательной деятельности.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 707 девушек в возрасте 17–22 лет, обучающихся в 15 средних профессиональных образовательных учреждениях (СПОУ) городского округа Самары. Им было предложено пройти анкетирование до и после курса лекций по QR-коду с помощью разработанных нами Google Форм.

Результаты. При сравнительном анализе данных выявлена выраженная динамика между показателями, полученными до и после образовательного курса. Анализу подверглись следующие параметры: субъективная оценка регулярности менструального цикла, продолжительность менструаций, степень их болезненности, а также частота использования различных методов контрацепции, включая экстренную контрацепцию на основе левоноргестрела, прерванный половой акт, календарный метод, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), трансдермальную систему ЕВРА и барьерные средства (презервативы).

Выводы. Курс лекций статистически значимо повлиял на повышение информированности учащихся СПОУ о репродуктивном здоровье. После образовательного курса зафиксирована положительная динамика частоты адекватной интерпретации симптомов нарушений менструального цикла, что подтверждается увеличением числа обращений за специализированной медицинской помощью по поводу дисменореи, которая ранее воспринималась респондентами как физиологическая норма. Данний факт свидетельствует не только о повышении медицинской грамотности, но и о формировании осознанного подхода к сохранению репродуктивного здоровья. Существенные изменения наблюдались в контрацептивном поведении, о чем свидетельствует повышение приверженности современным высокоеффективным методам контрацепции, включая КОК и трансдермальную гормональную систему. Полученные результаты подтверждают целесообразность внедрения системных образовательных программ по охране репродуктивного здоровья в молодежной среде как эффективного инструмента первичной профилактики и формирования ответственного репродуктивного поведения.

Ключевые слова: менструальный цикл, контрацепция, КОК, пластырь ЕВРА, средние профессиональные образовательные учреждения



Введение

В настоящее время проблема сохранения репродуктивного здоровья молодежи крайне актуальна. И это понятно: репродуктивное здоровье – важнейший фактор изменения демографической ситуации в Самарской области и ее социально-экономического благополучия.

Период жизни от 10 до 24 лет (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 10 до 19 лет – подростки, с 20 до 24 лет – молодежь) достаточно сложный. В это время тело и психика претерпевают трансформацию, не всегда синхронную [1]. Половое влечение у подростка может возникнуть до того, как завершится половая идентификация. В современном мире дебют половой жизни сдвинулся на более ранний срок [1]. Наличие одновременно двух и более партнеров, их частая смена и непродолжительность отношений обуславливают необходимость эффективного консультирования девушек в отношении применения надежного противозачаточного метода [1].

По данным главного внештатного специалиста – гинеколога детского и юношеского возраста Минздрава России Е.В. Уваровой, особую роль в нарушении репродуктивного здоровья у подростков играют аборты [2]. Их частота у девочек-подростков весьма высока. Так, среди девочек до 14 лет возросла доля абортов по медицинским показаниям (с 38 до 79%), среди девушек-подростков 15–18 лет – по социальным показаниям (с 4,1 до 5,4%). Показатель прерывания беременности на сроке 22–27 недель у девочек до 14 лет достигает 11%, у подростков 15–18 лет – 3,2%. В Самарской области в общей структуре абортов на долю абортов в возрасте менее 19 лет приходится 9%, в частности 28,8% – на возраст 15–17 лет и 70,5% – 18–19 лет. В структуре абортов у подростков на долю абортов в младшем подростковом возрасте (до 14 лет) приходится 0,7%.

Представленная статистика противоречит одной из главных задач сохранения репродуктивного здоровья – предотвращению нежелательной беременности, абортов и их осложнений. Подобная ситуация обусловлена низкой информированностью подростков о репродуктивном здоровье [3] и отсутствием эффективной системы образования в данном направлении. В настоящее время отмечается снижение показателей рождаемости на фоне ухудшения репродуктивного здоровья подрастающего поколения, что во многом определяется распространением рискованных форм репродуктивного поведения молодежи [4]. Кроме того, в течение первых лет после менархе почти у 75% девушек наблюдаются нарушения менструального цикла, почти половина девушек жалуются на дисменорею и предменструальные симптомы [5, 6]. Гормональный дисбаланс в конце пубертатного периода приводит к андрогензависимым нарушениям кожи. Как следствие – эмоциональные и психологические нарушения, сниженная самооценка [1].

Одним из способов решения данных проблем является применение комбинированных оральных

contraцептивов (КОК). В целом оральная контрацепция характеризуется достаточно высокой частотой отказа от ее применения [1], особенно у молодых пользователей. В России частота отказа среди молодежи достигает 68%. Причина – страх возникновения побочных эффектов [1].

Таким образом, необходимо повышать информированность подростков и молодежи о современных методах контрацепции.

Материал и методы

В исследовании, выполненном при поддержке АНО «Самарский центр развития добровольчества» в рамках гранта социальных проектов социально ориентированных некоммерческих организаций Самарской области с сентября 2024 г. по май 2025 г., приняли участие 707 девушек в возрасте 17–22 лет – студенток 15 средних профессиональных образовательных учреждений (СПОУ) городского округа Самары. Им было предложено пройти анкетирование до и после курса лекций по QR-коду с помощью разработанных нами Google Форм. Анкета содержала вопросы о физиологических особенностях менструального цикла и методах контрацепции.

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 № 5725-A54 при одновременном контроле полученных результатов с помощью библиотек языка программирования Python 3.1 (Pandas, NumPy, Matplotlib, SciPy, Seaborn, Statsmodels).

Для определения взаимного влияния показателей рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) с построением тепловой карты со значениями p -value (уровнями значимости коэффициентов корреляции Спирмена). Уровень статистической значимости составил $< 0,05$.

Результаты

Знания учащихся технических и гуманитарных СПОУ оценивали дважды: на первом этапе – до проведения обучающих занятий и на втором этапе – после интерактивных занятий. Помимо оценки знаний о репродуктивном здоровье анкета включала вопросы о применении средств контрацепции. Распределение ответов на вопросы об использовании различных методов контрацепции учащимися технических и гуманитарных колледжей представлено на рис. 1.

Анализ отношения обучающихся технических колледжей к применению методов контрацепции позволил установить, что большая часть опрошенных (54,2%) не использовала никаких методов контрацепции. Наиболее часто применяемым контрацептивом оказался презерватив (47,0%). Широко распространены были ненадежные методы защиты от нежелательной беременности – прерванный половой акт (34,1%) и календарный метод (32%). Методы экстренной контрацепции использовали 72,6% опрошенных (рис. 1А).

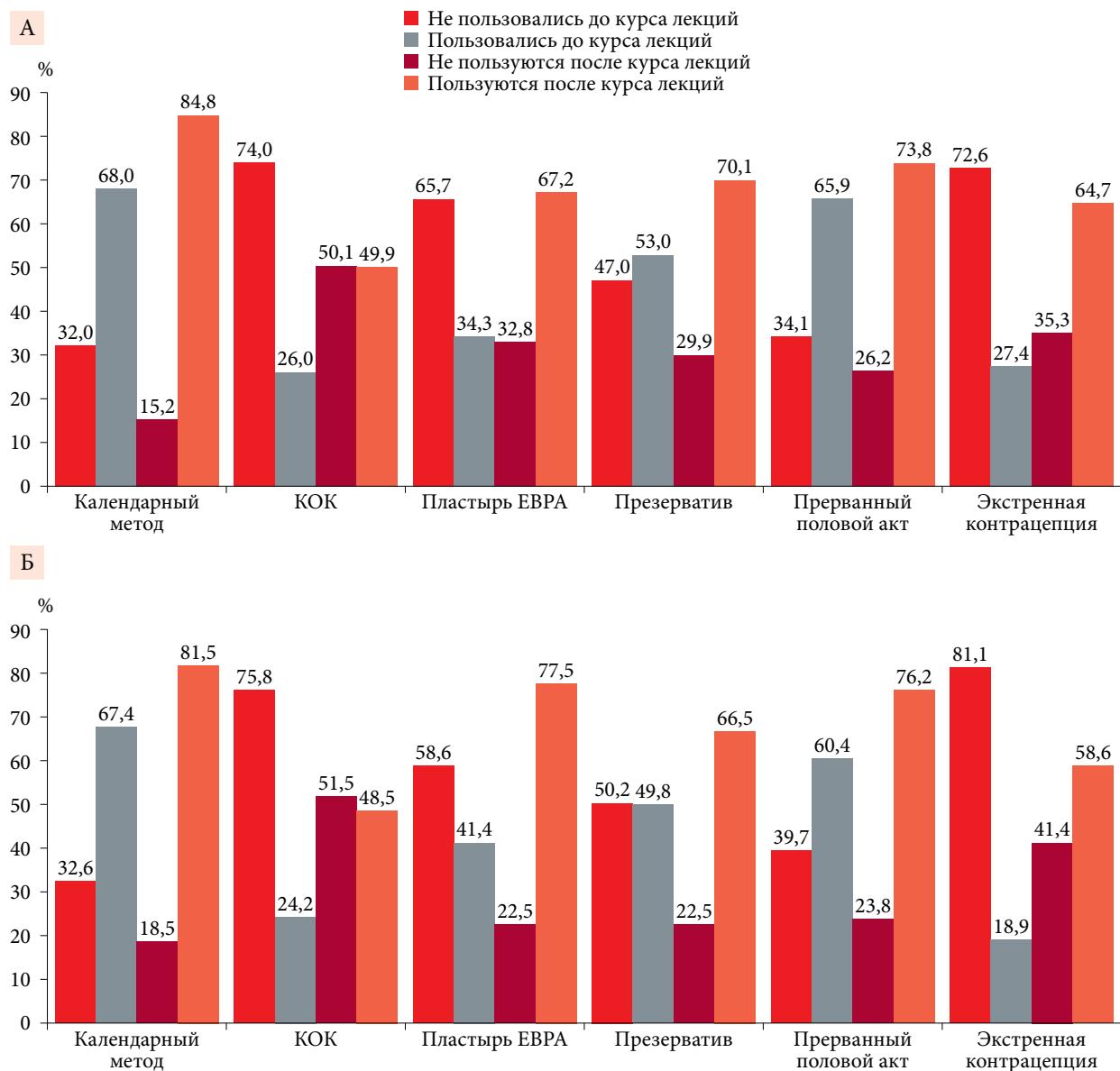


Рис. 1. Динамика использования методов контрацепции учащимися технических (А) и гуманитарных (Б) колледжей

Далее участникам анкетирования задавали вопросы о репродуктивном здоровье, включавшие понятие менструального цикла, его продолжительность, обильность и болезненность. Болезненность и нерегулярность менструаций 74,76% студенток технических колледжей сочли нормой, 6,17% решили не отвечать на вопрос и только 19,08% указали на безболезненность менструаций и правильно назвали количество дней менструального цикла.

Поскольку часть девушек применяла ненадежные методы контрацепции, такие как прерванный половой акт и календарный метод, мы проанализировали, насколько использование данных подходов обусловлено информированностью о нормах репродуктивного здоровья. Анализ взаимосвязей с помощью коэффициента корреляции Спирмена в технических

колледжах выявил статистически значимые ассоциации. Установлена прямая корреляция средней силы между корректными знаниями о нормах менструального цикла и использованием современных методов контрацепции: КОК ($\rho = 0,012$; $p < 0,05$) и трансдермальной системы ЕВРА ($\rho = 0,023$; $p < 0,05$). Высокая осведомленность девушек о средствах контрацепции может быть связана с необходимостью их применения, в том числе для регуляции менструального цикла.

После курса лекций знания учащихся технических колледжей о нормах менструального цикла расширились (36,8%). Отмечалось также, что количество студенток этих колледжей, пользующихся различными методами контрацепции, после курса лекций в среднем увеличилось на 22,7%. В большей степени это затронуло экстренную контрацепцию – показатель



увеличился на 36,5%, пластырь ЕВРА – на 96,03% и КОК – на 91,8%.

У студенток гуманитарных колледжей (рис. 1Б) знания о нормах менструального цикла до курса лекций были хуже, чем у студенток технических СПОУ. Лишь 11,45% учащихся гуманитарных колледжей смогли назвать нормы менструального цикла. У студенток гуманитарных колледжей в среднем знания о контрацепции были ниже, чем у студенток технических колледжей. После занятий соответствующий показатель увеличился на 24,45%. Наиболее используемыми методами контрацепции у студенток стали экстренная контрацепция (показатель применения увеличился на 210,1%), пластырь ЕВРА (на 87,2%) и КОК (100%).

Сравнительный анализ корреляционных взаимосвязей показал более высокий уровень знаний в области контрацепции у студенток технических колледжей по сравнению с учащимися гуманитарных колледжей. Данное заключение основано на анализе структуры и силы корреляций между ключевыми показателями (экстренная контрацепция, прерванный половой акт, календарный метод, КОК, трансдермальная система ЕВРА, барьерные методы контрацепции).

Анализ выявил более сложные и статистически значимые взаимосвязи между изучаемыми параметрами у студенток технических колледжей, что свидетельствует о более системном понимании ими вопросов контрацепции. В частности, у данных респондентов зафиксированы более выраженные корреляции между знаниями о репродуктивном здоровье и практикой использования современных методов контрацепции.

В среднем 54,2% учащихся технических колледжей не использовали методы контрацепции, 45,76% – использовали. У студенток гуманитарных колледжей эти показатели в среднем составили 56,4 и 43,68% соответственно.

При оценке сравнительной корреляции ответов респондентов всех колледжей установлена связь между следующими парами показателей до и после курса лекций: регулярность менструального цикла; процент девушек, которые после лекций поняли, что их цикл нерегулярен; продолжительность менструаций; болезненность менструаций; применение экстренной контрацепции, прерванного полового акта, календарного метода, КОК, пластыря ЕВРА, презерватива (рис. 2).

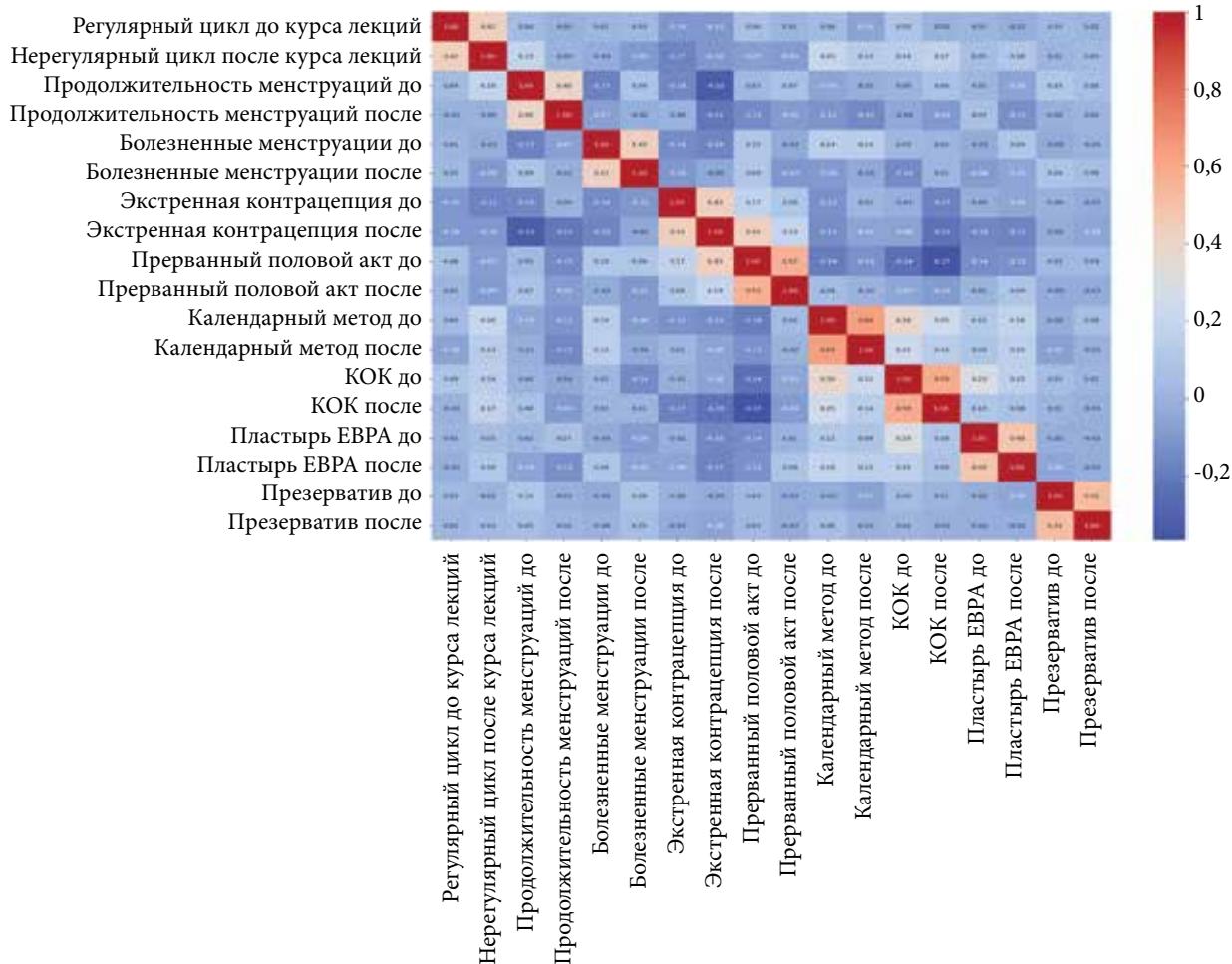


Рис. 2. Тепловая карта корреляции Спирмена всех колледжей



Отметим, что применение средств контрацепции, таких как календарный метод и прерванный половой акт, было сопоставимым среди осведомленных и не осведомленных об их невысокой надежности. Значимость различий в группах по данным признакам, рассмотренная выше, была обусловлена отказом от применения данных методов контрацепции более информированными девушками. В то же время в случае гормональных средств фактор информированности и осознанности выбора играет более значимую роль. Мы убеждены, что необходимо постоянно осуществлять просветительскую работу в отношении гормональной контрацепции среди учащейся молодежи.

Несмотря на то что о гормональных таблетках знает более половины опрошенных студенток, используют их только 10%. Между тем, согласно рекомендациям ВОЗ, оральные контрацептивы в сочетании с барьерными методами являются наиболее надежным методом контрацепции в этой возрастной группе и могут без ограничений использоваться у юных и нерожавших женщин с возраста менархе [6, 7].

Кроме этого, в исследовании установлено, что до курса лекций не пользовались такими методами контрацепции, как календарный метод, КОК, пластырь ЕВРА, презерватив, прерванный половой акт и экстренная контрацепция, в среднем 54,7% учащихся всех колледжей, пользовались – 45,23%.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило выявить тревожную тенденцию к снижению уровня знаний о методах контрацепции среди учащейся молодежи. Сравнительный анализ с данными анкетирования 2016 г., в котором приняли участие 754 студентки СПОУ г. Самары [8], продемонстрировал следующее: если ранее презерватив как метод контрацепции был известен 93% респондентов, то в нашем исследовании до образовательного курса этот показатель был существенно ниже. Аналогичная динамика наблюдается и в отношении осведомленности о гормональных таблетках (63,93% в 2016 г. против наших исходных данных), а также о методах экстренной контрацепции и прерванном половом акте.

Выявленное снижение медико-гигиенической информированности согласуется с общероссийскими тенденциями, описанными Е.В. Уваровой и соавт. [2, 4], которые связывают рост частоты абортов у подростков с недостаточно эффективной системой образования в сфере репродуктивного здоровья. Полученные нами результаты показали эффективность целенаправленного образовательного вмешательства. Проведенный курс лекций не только компенсировал дефицит знаний, но и способствовал

повышению информированности (по сравнению с данными 2016 г.).

Особого внимания заслуживает изменение структуры предпочтений в пользу современных высокоэффективных методов контрацепции. Существенное увеличение частоты применения КОК и трансдермальной системы ЕВРА после обучения коррелирует с данными, полученными И.В. Кузнецовой [1], подчеркнувшей важность повышения приверженности надежной контрацепции среди подростков.

Оптимальным решением проблемы поддержания репродуктивного здоровья молодых пациенток может стать трансдермальная контрацептивная система ЕВРА благодаря уникальному сочетанию высокой эффективности и исключительного удобства применения. Для студенток, ведущих активный образ жизни, еженедельный режим использования становится ключевым преимуществом. В результате отпадает необходимость ежедневного приема таблеток и снижается риск пропусков, характерный для оральных контрацептивов. Визуальное напоминание в виде пластиря на коже обеспечивает постоянный контроль контрацепции, что особенно важно для молодых женщин, находящихся на этапе формирования регулярной половой жизни. Простота применения – нанесение на чистую сухую кожу один раз в неделю – делает метод доступным для понимания и использования даже при недостаточном опыте применения гормональной контрацепции. Однако резкий рост применения экстренной контрацепции, отмеченный в нашем исследовании, требует дальнейшего изучения, поскольку может указывать на сохраняющуюся высокую частоту рискованного сексуального поведения, что также согласуется с выводами, сделанными Е.В. Уваровой [3].

Таким образом, представленные данные подтверждают необходимость непрерывного образовательного процесса в области репродуктивного здоровья, интегрированного в систему среднего профессионального образования.

Заключение

Курс лекций, направленный на повышение уровня знаний учащихся СПОУ, показал эффективность: многие девушки после проведенного курса получили структурированные знания о репродуктивном здоровье, контрацепции и обратились к специалисту для лечения, что улучшило их качество жизни. Кроме того, многие девушки стали более информированными в области контрацепции и начали использовать эффективные методы контрацепции, такие как КОК и пластырь ЕВРА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Кузнецова И.В. Выбор комбинированной оральной контрацепции для подростков и молодых женщин. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 35–40.
2. Уварова Е.В., Хащенко Е.П., Кумыкова З.Х. и др. История и современные возможности отечественного здравоохранения в сфере охраны репродуктивного здоровья девочек. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (3): 72–77.
3. Уварова Е.В., Коломейцев М.Г., Радченко М.В. Правовые аспекты охраны репродуктивного здоровья несовершеннолетних по профилю «акушерство и гинекология» в Российской Федерации. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022; 18 (1): 16–33.
4. Уварова Е.В. Проблемы подростков и молодежи в аспекте демографической и социальной безопасности России. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010; (6): 16–32.
5. Negriff S., Dorn L.D., Hillman J.B., Huang B. The measurement of menstrual symptoms: factor structure of the menstrual symptom questionnaire in adolescent girls. J. Health Psychol. 2009; 14 (7): 899–908.
6. Герасимова Л.И., Денисов М.С., Шувалова Н.В. Репродуктивное здоровье девушек студенток – как медико-социальная проблема. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6.
7. 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.
8. Уварова Е.В., Спиридонова Н.В., Казакова А.В. Взаимосвязь знаний о контрацепции и применение ее среди девочек-подростков средних специальных учреждений г. Самары. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 3: 85–95.

Assessment of the Medical and Hygienic Awareness of Girls Studying in Secondary Vocational Educational Institutions of the Samara City District

A.V. Kolsanova, PhD, Assoc. Prof., I.Ye. Dufinets, PhD, Assoc. Prof., V.S. Matyushina

Samara State Medical University

Contact person: Irina Ye. Dufinets, dr.dufinets@yandex.ru

The aim is to conduct a comparative assessment of girls' awareness of reproductive health and contraception in dynamics to determine the effectiveness of educational activities.

Material and methods. The study involved 707 girls aged 17–22 years studying in 15 secondary vocational educational institutions (SVEI) of the Samara city district. They were asked to complete a survey before and after the course of lectures on the QR code using Google Forms developed by us.

Results. A comparative analysis of the data revealed a pronounced dynamics between the indicators obtained before and after the educational course. The following parameters were analyzed: a subjective assessment of the regularity of the menstrual cycle, the duration of menstruation, the degree of their pain, as well as the frequency of using various methods of contraception, including emergency contraception based on levonorgestrel, interrupted sexual intercourse, calendar method, combined oral contraceptives (COCs), the EVRA transdermal system and barrier agents (condoms).

Conclusions. The course of lectures had a statistically significant impact on increasing the awareness of students in SVEI about reproductive health. After the educational course, there was a positive trend in the frequency of adequate interpretation of symptoms of menstrual disorders, which is confirmed by an increase in the number of requests for specialized medical care for dysmenorrhea, which was previously perceived by the respondents as a physiological norm. This fact indicates not only the improvement of medical literacy, but also the formation of a conscious approach to the preservation of reproductive health. Significant changes were observed in contraceptive behavior, as evidenced by increased adherence to modern highly effective methods of contraception, including COCs and the transdermal hormonal system. The results obtained confirm the expediency of introducing systemic educational programs for the protection of reproductive health among young people as an effective tool for primary prevention and the formation of responsible reproductive behavior.

Keywords: menstrual cycle, contraception, COCs, EVRA patch, secondary vocational educational institutions



¹ Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД

² Волжская районная клиническая больница

³ Самарский диагностический центр

⁴ Жигулевская центральная районная больница

⁵ Самарский государственный медицинский университет

⁶ Министерство здравоохранения Самарской области

Методология и стандартизация цитологических исследований при гинекологическом скрининге рака шейки матки

О.С. Золотовицкая¹, О.Ю. Козлова², Н.А. Полякова³, И.Г. Ясько³, И.Н. Асташина⁴, И.А. Селезнева, д.м.н.⁵, Е.Е. Потякина⁶

Адрес для переписки: Ольга Саввична Золотовицкая, olegzolotovickij@yandex.ru

Для цитирования: Золотовицкая О.С., Козлова О.Ю., Полякова Н.А. и др. Методология и стандартизация цитологических исследований при гинекологическом скрининге рака шейки матки. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 46–50.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-46-50

Организация цитологического скрининга рака шейки матки является частью национальной программы модернизации системы здравоохранения и укрепления здоровья населения Российской Федерации. Программа разработана с учетом опыта стран, достигших позитивных результатов в диагностике и лечении опухолевых и предопухолевых заболеваний шейки матки, и основана на действующих стандартах. Вместе с тем она адаптирована для применения в России и отражает накопленный опыт и национальные особенности. Для всех этапов цитологического исследования – получение материала, приготовление препарата, фиксация, окрашивание, оценка цитологической картины – разработаны стандартные методики. Сформулирован единый протокол цитологического исследования. Использование стандартных методов может существенно повысить эффективность цитологического исследования при гинекологическом осмотре.

Ключевые слова: цитологическое исследование, стандартизация, методология

Введение

Скрининг рака шейки матки (РШМ) – периодическое комплексное обследование женщин определенной возрастной группы в рамках специальной медицинской программы по профилактике и снижению заболеваемости и смертности от РШМ.

РШМ считается предупреждаемым и излечимым злокачественным заболеванием. Визуальный гинекологический осмотр позволяет обнаружить или заподозрить РШМ по внешним признакам. Цитологическое исследование – эффективный диагностический тест, используемый для профилактики и раннего выявления РШМ [1]. Применение стандартных методов призвано существенно повысить результативность цитологического исследования [2, 3].

Задачей национального проекта является модернизация системы цитологического скрининга РШМ.

Достичь высокой эффективности можно, придав вопросам профилактики, ранней диагностики предрака и РШМ статус федеральной программы здравоохранения.

Уровень точности и специфичности диагностики заболеваний шейки матки достаточно высокий, поскольку с помощью диагностических методов можно установить природу процесса (воспалительная, пролиферативная, дисплазия эпителия, рак), цитологические признаки ряда инфекций, в частности вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом герпеса [4].

Методология и стандартизация цитологических исследований

Долабораторный преаналитический этап пробоподготовки выполняется гинекологом или акушеркой



смотрового кабинета. Осмотр шейки матки проводится в зеркалах. Сначала убирается слизь, затем осуществляется забор материала для традиционной или жидкостной цитологии. Материал забирают из цервикального канала, зоны трансформации и поверхности шейки матки (четыре–пять врачаательных движений цитоштеткой). Если цитологическое исследование выполняется традиционным методом, материал наносится на предметное стекло. Приготовленный мазок высушивается на воздухе или фиксируется 95%-ным спиртом для окрашивания по Папаниколау. Если цитологическое исследование проводится методом жидкостной цитологии, щетка помещается в виалу с фиксатором, ополаскивается и оставляется в фиксаторе. Виала с фиксатором и наконечником доставляется в лабораторию или помещается в холодильник для временного хранения [5]. Важно использовать только специальные инструменты, гарантирующие получение материала из всех указанных зон для информативности препарата. Во избежание снижения эффективности результатов недопустимо применять нестандартизированные инструменты. Адекватный мазок должен быть максимально тонким, не содержать толстых участков, включающих непросматриваемые скопления или комплексы клеток, распределаться равномерно вдоль стекла (не поперек и не кругами). Мазки обязательно маркируют: на стекле препарата указывают фамилию пациента или номер исследования [6].

Эффективность цитологической диагностики на разных этапах анализа определяется рядом факторов и зависит от тесного взаимодействия гинеколога и цитолога. Проблему эффективной диагностики невозможно решить без стандартных протоколов. У таких протоколов несколько функций, в частности сделать анализ объективным, обеспечить совершенствование диагностического и лечебного процесса, оценить и сопоставить эффективность диагностики и лечения.

Использование международных классификаций (Международная классификация болезней (МКБ) 10-го пересмотра, Bethesda) – обязательное условие стандартного протокола. Создание системного клинического протокола невозможно без стандартизации всех этапов обследования.

Рак обычно развивается в месте стыка цилиндрического и плоского эпителия, совпадающего у женщин в репродуктивного возраста с областью наружного зева. Эта зона, называемая зоной трансформации, имеет особое значение для цитологического исследования. Именно поэтому крайне важно наличие в препарате цилиндрического эпителия [7].

В нашей стране направлением на цитологическое исследование является стандартная форма № 446/у-02, утвержденная приказом Минздрава России от 24 апреля 2003 г. № 174 (рис. 1). Маркировки на стекле и бланке-направлении должны совпадать. Лицевую сторону учетной формы заполняет врач или акушерка, направляющие материал на цитологическое исследование. Заполняются все пункты лицевой

		Приложение № 2 к приказу Минздрава России от 24.04.2003 № 174	
Код формы по ОКУД	Код учреждения по ОКПО	Медицинская документация форма № 446/у-02 Утверждена приказом Минздрава России от 24.04.2003 № 174	
Наименование учреждения			
НАПРАВЛЕНИЕ на цитологическое исследование и результат исследования материала, полученного при профилактическом гинекологическом осмотре, скрининге			
1. Ф. И. О. (полностью)			
2. Дата рождения	<input type="text"/>		
3. Страховая компания			
№ страхового полиса	Серия		
4. Адрес пациентки: населенный пункт			
район	улица		
дом	корп.	кв.	
5. Диагноз (при направлении на цитологическое исследование):			
Код по МКБ-10	<input type="text"/>		
6. Дата последней менструации	<input type="text"/>		
Менопауза	<input type="checkbox"/>	лег	
7. Проводимое лечение			
8. Соскоб получен (нужно подчеркнуть):	влагалище, экзоцервике, эндоцервике		
Дата взятия биологического материала			
Ф.И.О. врача (акушерки), направляющих материал:			
Подпись			

(обратная сторона)	
Наименование цитологической лаборатории, телефон	
Результат цитологического исследования № _____ Дата поступления материала _____	
1. Качество препарата: адекватный, недостаточно адекватный, неадекватный (нужно подчеркнуть)	
2. Цитограмма (нужно отметить):	
2.1. Без особенностей (для репродуктивного возраста) (дать описание): _____	
2.2. С возрастными изменениями слизистой оболочки - атрофический тип мазка; - эстрогенный тип мазка.	
3. Цитограмма (описание): _____	
соответствует (нужно отметить):	
3.1. Пролиферации (гиперплазии) железнистого эпителия. 3.2. Гиперкератозу плоского эпителия. 3.3. Воспалительному процессу слизистой оболочки (вагнит, экзоцервикит, эндоцервикит) уточнить: степень выраженности этнологический фактор 3.4. Бактериальному вагниту. 3.5. Атрофическому колпигиту. 3.6. Нерезко выраженным изменениям клеток плоского эпителия: - легкой дисплазии; - изменениям характерным для папилломавирусной инфекции.	
3.7. Выраженным изменениям клеток плоского эпителия (уточнить): - умеренной дисплазии; - тяжелой дисплазии.	
3.8. Раку (уточнить форму): _____	
4. Другие типы цитологических заключений: _____	

Рис. 1. Стандартная форма № 446/у-02, утвержденная приказом Минздрава России от 24 апреля 2003 г. № 174



Лекции для врачей

Результат цитологического исследования № _____		
Дата поступления материала _____		
Качество препарата: адекватный, недостаточно адекватный, неадекватный		
1. Цитограмма (нужное отметить):		
1.1. Без особых особенностей (дать описание): _____		
1.2. С возрастными изменениями слизистой оболочки:		
- атрофический тип мазка;		
- промежуточный тип мазка.		
1.3. Атрофический вагинит (коильпит)		
2. Цитограмма (описание): _____		
соответствует:		
2.1. Пroliferация цилиндрического (железистого) эпителия		
2.2. Гиперкератоз плоского эпителия.		
2.3. Воспалительному процессу слизистой оболочки (вагинит, экзоцервицит, эндокервицит)		
уточнить		
степень выраженности _____		
этнологический фактор _____		
2.4. Бактериальному вагинозу.		
2.5. незначительные изменения клеток плоского эпителия: -легкой дисплазии; -изменениями, характерными для папилломавирусной инфекции.		
2.6. выраженные изменения клеток плоского эпителия (уточнить): -умеренной дисплазии; -тяжелой дисплазии.		
* Нужно отметить		
LSIL	CIN I [*] , HPV [*]	
HSIL	CIN II [*] , CIN III [*] , Cr in situ [*] , HPV [*]	
2.7. Раку (уточнить форму) _____		
3. Другие типы цитологических заключений:		

4. Дополнительные уточнения: _____		

Дата проведения исследования _____		
Ф.И.О. врача-цитолога (цитотехнолога), проводившего исследование _____		
Подпись _____		

Рис. 2. Бланк результата цитологического исследования

стороны бланка. Оборотную сторону заполняет врач, проводивший цитологическое исследование.

Цитологическое исследование мазков с шейки матки, предложенное американским ученым Папаниколау, получило название Пап-теста. При Пап-тесте возможно любое окрашивание препарата (по Папаниколау, Романовскому, Лейшману, Паппенгейму, а также гематоксилином и эозином). Для углубленного диагностического исследования материала, представленного для скрининга, применяют иммуноцитохимические методики, определяют вирусы высокого онкогенного риска. При необходимости проводят ВПЧ-типовирование, оценивают вирусную нагрузку и т.д.

Для адекватной интерпретации цитологической картины важно соблюдать методику фиксации и окрашивания препарата. Это позволит провести полноценное цитологическое исследование.

Приготовление препаратов методом жидкостной цитологии осуществляется с помощью специального оборудования. Для приготовления используются полимеризованные обезжиренные 96%-ным спиртом и хорошо высушенные тонкие предметные стекла. Изготавливается однослойный цитологический препарат. При окрашивании нужно соблюдать протоколы приготовления растворов и протокол окрашивания. Красители разных производителей в одинаковых условиях могут отличаться интенсивностью окрашивания. Поэтому разведение и экспозицию окрашивания для каждого красителя необходимо корректировать

с учетом pH воды (водородный показатель должен быть нейтральным). Целями микроскопического исследования цитологических препаратов являются оценка качества цитологического материала, определение характера поражения шейки матки по МКБ-10 и Bethesda [5, 7].

В результате цитологического исследования устанавливается степень адекватности материала. Материал, содержащий достаточное количество сохранных клеток плоского, цилиндрического или метаплазированного эпителия, можно считать адекватным. В отсутствие клеток эндоцервикального и метаплазированного эпителия, но при достаточной численности сохранных клеток плоского эпителия препарат считается не вполне адекватным. Препараты с толстым слоем материала, а также с недостаточным содержанием клеток, препараты, в которых преобладают кровь, слизь, элементы воспаления, разрушенные клетки или имеется небольшое число сохранных эпителиальных клеток, классифицируются как неадекватные и исключаются из просмотра. Для обоих методов оценка одинакова.

В 1991 г. была принята цитологическая классификация Bethesda. Согласно ей, диспластические изменения эпителия и рака *in situ* шейки матки обозначаются термином «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени». Низкая степень соответствует легкой дисплазии, что связано с ВПЧ-инфекцией. Высокая степень включает умеренную и тяжелую дисплазию эпителия, а также рак *in situ*.

Для практической работы предложена классификация цитологической картины эпителия, основанная на МКБ-10 и Bethesda (оборотная сторона бланка формы № 446/у-02) (рис. 2).

Для описания результатов цитологического исследования эпителия шейки матки используется терминология системы Bethesda (2004) [8]:

- NILM – интраэпителиальные и злокачественные изменения отсутствуют. В эту группу включены цитологические заключения о нормальном состоянии эпителия, а также наличии различных не неопластических состояний, уточняются их характер и причины (атрофические изменения, реактивные изменения, ассоциированные с воспалением, лучевой терапией, применением внутриматочных средств, а также наличие микроорганизмов и грибов);
- ASC-US – атипичные клетки неясного значения;
- ASC-H – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения, не исключающие высокую степень интраэпителиальных поражений;
- LSIL – интраэпителиальные изменения плоского эпителия низкой степени, которые включают поражения, ассоциированные с ВПЧ-инфекцией и CIN-I;
- HSIL – интраэпителиальные изменения плоского эпителия высокой степени, которые включают CIN-II, CIN-III, карциному *in situ*;
- плоскоклеточная карцинома;



- атипия железистых клеток неясного значения;
- атипия железистых клеток неясного значения, возможна неоплазия;
- эндоцервикальная аденокарцинома *in situ*;
- эндоцервикальная аденокарцинома;
- эндометриальная аденокарцинома;
- неклассифицируемая карцинома;
- другие злокачественные опухоли.

Срок от момента взятия материала до получения заключения не должен превышать 7–14 дней, кроме случаев, когда цитологическая лаборатория обслуживает учреждения отдаленных районов области (края, республики). В этом случае срок не превышает 30 дней. В зависимости от характера выявленной при скрининге патологии пациентки направляются для гинекологического, онкологического обследования и/или лечения в соответствующие территориальные медицинские учреждения (таблица). При несоответствии цитологических и гистологических заключений и/или результатов морфологических и молекулярных исследований необходимо

коллективное обсуждение полученных данных для уточнения характера патологического процесса [5, 7].

В соответствии с цитологической картиной эпителия, основанной на Bethesda и МКБ-10, на оборотной стороне стандартного бланка (форма № 446/у-02) формулируется заключение:

1. Цитограмма без особенностей.
- 1.1. Соответствует возрасту и периоду цикла, без патологии.
- 1.2. Возрастные изменения слизистой определяются эстрогенной активностью и могут быть от нормы (поверхностный эпителий) до атрофического типа мазка.
- 1.3. Атрофический кольпит.
2. Цитограмма соответствует одному из перечисленных ниже состояний.
- 2.1. Пролиферация (гиперплазия) железистого эпителия (эрозии, эктопии, полип цервикального характера).
- 2.2. Гиперкератоз плоского эпителия. Наблюдается при лейкоплакии, ВПЧ-инфекции.

Тактика ведения пациенток в зависимости от цитологического диагноза

Цитологический диагноз	Тактика
NILM	Скрининг в соответствии с возрастом. При выявлении неопухолевых заболеваний – лечение в соответствии с морфологическим (микробиологическим и др.) диагнозом
ASC-US	ВПЧ-тест (-) – скрининг в соответствии с возрастом. ВПЧ-тест (+) – кольпоскопия
ASC-H	ВПЧ-тест, кольпоскопическое исследование, кольпоскопическое исследование с биопсией
LSIL	ВПЧ-тест, повторное цитологическое исследование через 6 месяцев
HSIL	ВПЧ-тест, кольпоскопическое исследование с биопсией
Плоскоклеточная карцинома	Кольпоскопическое исследование с биопсией; оперативное/иное лечение
Атипия цервикальных клеток, возможно, неоплазия. Эндоцервикальная аденокарцинома <i>in situ</i> . Эндоцервикальная аденокарцинома	Конусовидная радиоволновая эксцизия
Атипия железистых клеток, возможно, неоплазия	Гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки
Атипия цервикальных/железистых клеток неясного значения	Кольпоскопическое исследование с конусовидной радиоволновой эксцизией/гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки
Эндометриальная аденокарцинома	Гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки
Вторичная карцинома	
Неклассифицируемая карцинома	
Другие злокачественные опухоли	



2.3. Воспалительный процесс не определяется количеством лейкоцитов, необходимо наблюдать реактивные изменения в клетках плоского и цилиндрического эпителия:

- ✓ выраженный воспалительный процесс;
- ✓ хронический воспалительный процесс (лимфоцитарный цервицит).

2.4. Бактериальный вагиноз.

2.5. Нерезко выраженные изменения клеток плоского эпителия (легкая дисплазия, LSIL).

2.6. Изменения, характерные для ВПЧ-инфекции (LSIL).

2.7. Плоскоклеточная карцинома.

2.8. Аденокарцинома.

3. Другие типы цитологических заключений, которые могут быть даны при полипе, эндоцервикозе.

4. Дополнительные уточнения.

В процессе исследования гинекологических мазков цитолог сталкивается с проблемой оценки

укрупненных клеток с атипическими ядрами при воспалительных или реактивных фоновых процессах слизистой оболочки в репродуктивном возрасте или при атрофическом состоянии слизистой оболочки в периоде менопаузы. Необходимо проводить дифференциальную диагностику между атипий реактивного характера и клетками атипии при интраэпителиальных изменениях в случае обнаружения единичных атипических клеток неопределенного происхождения (ASC-US по классификации Bethesda) [3].

Заключение

Только при четком выполнении принципов методологии и стандартизации цитологических исследований на всех этапах можно существенно повысить эффективность гинекологического скрининга РШМ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Капрена, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
2. Методические рекомендации по программе национального цитологического скрининга рака шейки матки. М., 2013.
3. Comprehensive fight against cervical cancer: a practical guide. The World Health Organization, 2008.
4. Полонская Н.Ю. Преимущества и эффективность стандартизации цитологических исследований в гинекологии. Клиническая лабораторная диагностика. 2004; 11: 12–15.
5. Воробьев С.Л., Иванова Т.М., Костючек И.Н. и др. Цитологический скрининг рака шейки матки. Методические рекомендации. Смоленск, 2013.
6. Полонская Н.Ю. Экономическая эффективность и стандартизация цитологических исследований. М., 2003.
7. Стандартизация технологий в клинической цитологии. Методические материалы. М.: Лабора, 2005.
8. Радзинский В.Е., Соловьева А.В. Цервикальный скрининг: клинический протокол. М., 2012.

Methodology and Standardization of Cytological Studies in Gynecological Screening of Cervical Cancer

O.S. Zolotovitskaya¹, O.Yu. Kozlova², N.A. Polyakova³, I.G. Yasko³, I.N. Astashina⁴, I.A. Selezneva, PhD⁵, Ye.Ye. Potyakina⁶

¹ Samara Regional Clinical Center for AIDS Prevention and Control

² Volga Regional Clinical Hospital

³ Samara Diagnostic Center

⁴ Zhiguli Central District Hospital

⁵ Samara State Medical University

⁶ Ministry of Health of the Samara Region

Contact person: Olga S. Zolotovitskaya, olegzolotovickij@yandex.ru

The organization of cytological screening of cervical cancer is part of the national program for the modernization of the healthcare system and the promotion of public health in the Russian Federation. The program was developed taking into account the experience of countries that have achieved positive results in the diagnosis and treatment of tumor and precancerous diseases of the cervix, and is based on current standards. At the same time, it is adapted for use in Russia and reflects the accumulated experience and national characteristics. Standard methods have been developed for all stages of cytological examination – obtaining the material, preparation of the drug, fixation, staining, evaluation of the cytological picture. A single protocol of cytological examination has been formulated. The use of standard methods can significantly increase the effectiveness of cytological examination during gynecological examination.

Keywords: cytological examination, standardization, methodology

Х НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОТ МЕНАРХЕ ДО ПОСТМЕНОПАУЗЫ»

В ГИБРИДНОМ ФОРМАТЕ

Конгресс в честь члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук,
профессора, заслуженного деятеля науки РФ
Семиглазова Владимира Федоровича



**18-20
ФЕВРАЛЯ
2026**

Место проведения:

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

Онлайн-трансляция

www.rosors.com

Регистрация на сайте rosors.com

**Участие в конгрессе для врачей бесплатное
Необходима предварительная регистрация**

Целевая аудитория

- АКУШЕРЫ-ГИНЕКОЛОГИ
- ОНКОГИНЕКОЛОГИ
- МАММОЛОГИ
- СПЕЦИАЛИСТЫ КТ
и лучевой диагностики
- РАДИОЛОГИ
- ХИМИОТЕРАПЕВТЫ
- ПЛАСТИЧЕСКИЕ ХИРУРГИ
- ПАТОМОРФОЛОГИ
- ЦИТОЛОГИ
- КЛИНИЧЕСКИЕ
ФАРМАКОЛОГИ
- ОРГАНИЗАТОРЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
в медицинских учреждениях

Организаторы



Министерство
здравоохранения
Российской
Федерации

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

Российская
академия
медицинских наук

Российское общество специалистов
по профилактике и лечению
опухолей репродуктивной
системы

Национальный медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова

Российское
общество
онкомаммологов

Контактное лицо: **Виктория Горелова** / +7 985 212-56-57 / info@rosors.com



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 Российский университет медицины

Скрининг рака молочной железы в первичном амбулаторном звене

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3}, М.Н. Иванова¹

Адрес для переписки: Мария Николаевна Иванова, ivamarynik@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Иванова М.Н. Скрининг рака молочной железы в первичном амбулаторном звене. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 52–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-52-58

Согласно данным Международного агентства по исследованию рака, рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной патологией среди женского населения экономически развитых стран. К 2050 г. прогнозируют увеличение частоты новых случаев РМЖ и смертности на 38 и 68% соответственно. Исходя из этого, особое внимание следует уделять превентивным мерам, прежде всего раннему скринингу в первичном амбулаторном звене. Цель обзора – проанализировать эффективность современных методик, активно используемых в российских и зарубежных скрининговых программах, перспективность инновационных разработок в сфере первичной диагностики РМЖ, а также зависимость плотности молочной железы от тактики проведения скрининга.

Ключевые слова: рак молочной железы, скрининг рака молочной железы, маммография, маммографическая плотность, неинвазивная диагностика

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – злокачественное новообразование, развивающееся из клеток эпителия протоков и долек паренхимы железы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2022 г., самым распространенным онкологическим заболеванием в мире является рак легкого, за ним следует РМЖ – 2,3 млн, или 11,6% общего числа новых случаев. В России среди всех злокачественных новообразований у женщин РМЖ занимает первое место (22,1%). Далее следуют рак тела матки (8,1%), шейки матки (4,9%) и яичников (4,1%) [1, 2]. В медицине под скринингом понимают активное выявление лиц с какой-либо патологией или факторами риска ее развития путем массового обследования населения или отдельного контингента. Скрининг направлен на снижение смертности за счет раннего выявления и лечения бессимптомного рака. Задача скрининга – создание групп пациентов с максимальной вероятностью заболевания для отбора носителей патологии [3].

Скрининг подразделяют:

- на оппортунистический: проводится несистематизированно, спорадически среди тех, кто обратился за медицинской помощью по любым причинам;
- популяционный: выполняется среди групп населения, подверженных воздействию определенного фактора риска, и подразумевает программу с четко определенными критериями, протоколами,

непрерывным контролем качества исследований и хранением результатов в скрининговых регистрах. Концепцию массового скрининга, впервые предложенную в 1956 г., стали активно внедрять с началом исследования HIP (Health Insurance Plan of Greater New York Trial), которое проводилось в 1963–1979 гг. в Нью-Йорке. В итоге благодаря применению маммографии и СВЕ (Clinical Breast Examination) в качестве скрининговой программы смертность снизилась на 29,3%.

В России первые попытки провести скрининг РМЖ женщинам старше 35 лет были связаны с использованием флюорографии. Тем не менее из-за несоответствия характеристик излучения мягким тканям молочной железы метод не получил развития. Самая масштабная программа скрининга проводилась в Москве с 2004 г.: маммография в одной проекции рекомендовалась женщинам в возрасте 40–60 лет с двухлетним интервалом. Вопрос о целесообразности выполнения маммографии как составляющей скрининговой программы остается дискутируемым.

Традиционно факторы риска развития РМЖ подразделяют на модифицируемые и немодифицируемые. Среди последних особое значение имеет возраст старше 40 лет. В этом возрастном периоде снижается популяция сахаролитических бактерий в пользу протеолитических, уменьшается иммуномодуляция, развивается хроническое воспаление, риск развития РМЖ повышается



в 7,5 раза [4, 5]. К факторам, повышающим вероятность возникновения РМЖ до 80%, относится, в частности, наличие мутаций в генах BRCA1, BRCA2, TP53. Необходимо также обращать внимание на наличие в анамнезе пролиферативной формы мастопатии и атипичной гиперплазии молочной железы, опухолей яичников, поджелудочной железы, а также женской репродуктивной системы у пробандов 1–2-й линий [6].

Повышенная концентрация циркулирующих эстрогенов увеличивает риск развития РМЖ в постменопаузе. Важную роль в регуляции стероидных гормонов играет сульфатазная активность микробиоты [7]. Более позднее менархе (≥ 16 лет) связано со снижением риска развития РМЖ вследствие подавления пролиферации и клеточных стрессовых реакций. В более раннем возрасте наступления менархе (< 12 лет) усиливается адипогенез, повышаются уровни эстрогена и прогестерона, а также происходят молекулярные изменения (специфических сигнальных путей), способствующие развитию рака. Часть адипоцитов при канцерогенезе подвергается метаболическому перепрограммированию для поддержания опухолевых клеток за счет секреции воспалительных и ростовых факторов [8–11].

Необходимо обращать внимание на пищевые привычки пациенток: красное мясо, большое количество углеводов, насыщенных жиров в рационе повышают уровень циркулирующего эстрогена и инсулиноподобного фактора роста, что может спровоцировать развитие РМЖ [12].

Ранние роды (до 25 лет) и высокий паритет снижают риск развития РМЖ на 11%, поздние (после 35 лет) – увеличивают на 27% [8, 9].

Онкологическая настороженность важна при доминировании фиброзно-железистого компонента, обусловливающего высокую плотность молочной железы и ассоциированного с увеличением риска развития РМЖ в 4–6 раз [8, 13]. При ожирении резко повышается уровень лептина, главным источником которого служит жировая ткань. На фоне повышенного содержания лептина возрастает уровень эстрогена за счет увеличения активности ароматазы. В постменопаузе отмечаются процессы ароматизации андростендиона и образования эстрогенов в жировой ткани, вследствие чего риск развития РМЖ возрастает на 30% [8, 14].

При регулярном употреблении алкоголя в организме поддерживается постоянная высокая концентрация эстрогенов, происходит метаболизм этанола до канцерогенного ацетальдегида в цитозоле и микросомах эпителия молочной железы [8].

Отдельно стоит отметить носительство вируса папилломы человека (ВПЧ) как фактор риска развития РМЖ. В исследовании отмечались снижение уровня p53 и увеличение уровня BCL2 (признак незаторможенных клеточных контрольных точек), повышенная экспрессия провоспалительного цитокина – интерлейкина 6 у пациенток с РМЖ и ВПЧ [15].

Материал и методы

Поиск литературы осуществлялся в Российской государственной библиотеке и базах данных ScienceDirect, eLibrary, Google Scholar, CyberLeninka, PubMed

по ключевым словам: скрининг рака молочной железы, рак молочной железы, факторы риска рака молочной железы. Для анализа и обобщения информации о скрининге РМЖ выполнен обзор зарубежных и отечественных научных публикаций за период 2020–2025 гг.

Результаты и обсуждение

Скрининг позволяет выявить рак, обычно не сопровождающийся поражением лимфатических узлов и меньший по размеру, чем клинически проявляющиеся опухоли. Это существенно влияет на прогноз: если для локализованного заболевания пятилетняя выживаемость составляет 99%, то для отдаленного метастатического – 27–30%. На более поздней стадии требуются более агрессивное хирургическое вмешательство и лучевая терапия. Женщины в возрасте 40–49 лет, не прошедшие скрининг, в 3,4 раза чаще подвергаются мастэктомии и в 2,5 раза чаще проходят химиотерапию по сравнению с теми, кто скрининг прошел. Одной из основных проблем в выборе тактики при первичной диагностике рака является повышенная маммографическая плотность (МП) молочной железы. МП подразделяется на четыре группы в зависимости от соотношения фиброзно-железистого и жирового компонентов:

- 1) нерезко выраженная – МП $< 25\%$;
- 2) средней степени – МП $< 50\%$;
- 3) выраженная – МП $< 75\%$;
- 4) резко выраженная – МП $> 75–100\%$.

Как правило, преобладание фиброзно-железистого компонента наблюдается у женщин молодого возраста. Они требуют особой тактики скринингового обследования с подробной оценкой характеристик каждого метода, поскольку степень МП напрямую коррелирует с риском развития РМЖ [16].

В национальном руководстве «Маммология» предусмотрены три группы риска:

- 1) здоровые лица без факторов риска и изменений в молочной железе. Рекомендован маммографический скрининг не реже одного раза в два года (начиная с 40 лет);
- 2) лица с факторами риска, но без изменений в молочной железе (группа повышенного риска). Рекомендовано раннее начало скрининговых программ с интервалом один год, а в межскрининговом периоде – ультразвуковое исследование (УЗИ) молочной железы;
- 3) лица с изменениями в молочной железе. Предусмотрено дополнительное обследование вне скрининговой программы [17].

Английские авторы, ссылаясь на Национальную общую онкологическую сеть США, рекомендуют женщинам в возрасте до 25 лет с мутациями в генах BRCA проводить самообследование молочных желез, с 25 до 29 лет – магнитно-резонансную томографию (МРТ), а с 30 до 75 лет – ежегодную маммографию или МРТ. При наличии в анамнезе рака контралатеральной молочной железы независимо от возраста рекомендуется ежегодно выполнять маммографию или МРТ [9].

T.B. Bevers и соавт. советуют женщинам с семейным анамнезом РМЖ начинать ежегодное обследование с помощью маммографии или МРТ за десять лет до возраста постановки диагноза самому младшему больному родственнику, но не ранее 30 лет. Особое внимание следует уделять

которге лиц с лучевой терапией в анамнезе. Для них предусмотрено начало регулярного скрининга через 8–10 лет после проведения лечения онкологического заболевания. Методами выбора являются МРТ (не ранее 25 лет) и цифровая маммография (не ранее 30 лет) [18].

Согласно приказу Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 124н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», а также клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов, маммографию обеих молочных желез в двух проекциях рекомендуется проводить женщинам целевой группы – в возрасте 40–75 лет один раз в два года. По данным ВОЗ, рекомендуемый возраст обследуемых – 40–69 лет [3, 17]. Эффективность популяционного скрининга предполагает:

- достижение минимально требуемого охвата – 75% целевой группы только здоровых женщин, не предъявляющих жалоб;
- организацию скрининга на основе специальной базы данных;
- применение только современных цифровых маммографических систем;
- обеспечение при необходимости быстрой маршрутизации пациенток на дообследование и лечение [4].

В отсутствие жалоб, факторов риска и при нерезко выраженной или средней МП скрининговый интервал составляет два года, а при выраженной и резко выраженной МП – один год с применением нескольких методов визуализации [16]. Цифровая маммография (методика рентгенологического исследования молочной железы) позволяет своевременно распознать патологические изменения. Метод простой и безопасный для обследуемых: у женщин в возрасте 40–49 лет, которые ежегодно проходят скрининговую маммографию, только раз в 76 000–97 000 лет развивается радиационно-индуцированный РМЖ.

В ряде стран существенным недостатком маммографии считают гипердиагностику (выявление при скрининге новообразования, которое, имея все признаки злокачественной опухоли, не прогрессирует и не приводит к смерти либо прогрессирует настолько медленно, что может не проявить себя клинически в течение жизни) [19].

Основными преимуществами маммографии как метода скрининга являются высокая разрешающая способность, информативность и четкость изображения, возможность компьютерной обработки снимка, низкая лучевая нагрузка, использование широкого спектра неинвазивных и инвазивных методик. Между тем показатель эффективности при диагностике очагов менее 1 см значительно снижается [9]. Чувствительность маммографии при исследовании молочной железы повышенной плотности может снижаться до 48%, что существенно осложняет скрининг молодых женщин. Чтобы не пропустить рак при выраженной и резко выраженной дисплазии, Российское общество акушеров-гинекологов рекомендует сочетать маммографию с УЗИ, МРТ с контрастированием или томосинтезом [16].

K. Coffey и M.S. Jochelson исследовали метод контрастной спектральной маммографии, основанной на выявлении

очагов гиперваскуляризации. После внутривенного введения контрастного вещества проводится исследование молочных желез в прямой и косой проекциях с выполнением низко- и высокоэнергетических снимков. На субтракционном снимке, полученном путем вычитания одного снимка из другого, можно видеть только участки накопления контрастного вещества. Данный метод эффективен, специфичен и экономически доступен в отличие от МРТ. В ретроспективном исследовании с участием 611 пациенток контрастная спектральная маммография продемонстрировала высокую чувствительность по сравнению со стандартной маммографией при обследовании женщин с плотной молочной железой: 90,5 против 52,4%. В связи с высоким уровнем ионизирующего излучения рекомендовано проявлять настороженность при скрининге пациенток группы высокого риска с мутациями в генах BRCA. Анализируя недостатки метода, авторы обратили внимание на проблему аллергических реакций, возникающих в ответ на введение низкоосмолярного йодсодержащего контрастного вещества: с 2014 по 2021 г. из 2419 больных только у 23 была зарегистрирована нежелательная реакция, причем все случаи оказались легкими. Это позволяет сделать вывод о безопасности и доступности контрастной спектральной маммографии как метода скрининга [20].

В США активно распространена модификация маммографии с использованием томосинтеза. Это метод трехмерной визуализации с выполнением снимков под разными углами и возможностью дальнейшей реконструкции слоев изображения. Так исключается суперпозиция окружающих тканей, являющаяся недостатком многих методов скрининга.

В 2023 г. рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) претерпели изменения. Они затронули алгоритм скрининга. Кроме того, рекомендовано все ежегодные скрининговые маммографии проводить с томосинтезом независимо от категории риска. При совместном использовании указанных методов удваивается радиационное воздействие, но снижает на 30% частоту повторных исследований [9, 17, 18].

Ученые разных стран оценивают эффективность внедрения двойного чтения скрининговых маммограмм с использованием искусственного интеллекта (ИИ). ИИ обнаруживает до 40% случаев интервального рака, признаки которого были заметны, но пропущены рентгенологами вследствие потери бдительности в процессе рутинного чтения снимков в ходе предыдущих скрининговых маммографий. Такие программы позволяют снизить рабочую нагрузку и ускорить время интерпретации снимков рентгенологами.

В немецком исследовании участвовали 461 818 женщин в возрасте 50–69 лет, из них 260 739 составляли исследуемую группу (двойное чтение проводилось с помощью программы ИИ Vara MG), 201 079 – контрольную. На первом этапе ИИ сортировал и удалял из исследуемого перечня снимков неподозрительные результаты маммографии. Далее программа составляла выборку подозрительных снимков: их предлагалось прочесть рентгенологам без помощи ИИ. В случае отнесения снимка к категории «без патологии» активировалась система



безопасности с предупреждением и предлагаемой локализацией очага на снимке. Затем рентгенологам предлагалось либо принять, либо отклонить предложение ИИ. Всего система безопасности запускалась 3959 раз. В 6,2 из 1000 случаев был диагностирован РМЖ. В большинстве (79,4%) случаев имел место инвазивный РМЖ, в 18,9% – протоковая карцинома *in situ* (DCIS). Частота выявления РМЖ в исследуемой группе на 17,6% превысила таковую в контрольной группе [21].

УЗИ как скрининговый метод исследования имеет ряд преимуществ: он безопасен, позволяет проводить динамическое исследование, обследовать беременных и кормящих женщин, лишен возрастных ограничений. Его чувствительность при ранней диагностике рака сравнима с чувствительностью цифровой маммографии. Однако имеются и недостатки, исключающие целесообразность его использования в качестве основного (единственного) метода при выполнении скрининга. Речь идет о невозможности обнаружения кальцинатов и полного отображения молочной железы, снижении диагностической эффективности при диагностике очагов менее 1 см: УЗИ не выявляет до 30–40% вариантов непальпируемого рака [4, 13, 22]. При использовании данного метода в качестве дополнительного можно обнаружить скрытый рак, пропущенный при маммографии, особенно при высокой плотности молочной железы.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациенток с доброкачественной дисплазией молочной железы, у женщин младше 40 лет с преобладанием фиброзно-железистого компонента УЗИ применяется как основной или дополнительный метод скрининга [16]. В одноцентровом проспективном рандомизированном клиническом исследовании участвовали 2078 пациенток в возрасте 40–72 лет. Женщины были рандомизированы на две группы. Пациенткам первой группы выполняли только стандартное УЗИ молочных желез (группа УЗИ), пациенткам второй – УЗИ с прицельным анализом зон, предварительно промаркированных системой компьютерного анализа маммограмм (группа CAD + УЗИ). В группе УЗИ обнаружено 16 случаев РМЖ, в группе CAD + УЗИ – 22 случая. Особенно значимым результатом стало то, что в группе CAD + УЗИ у 11 (50%) из 22 пациенток размер опухоли достигал 1 см, тогда как в группе только УЗИ опухоль такого размера зафиксирована лишь в 3 (18,75%) случаях из 16. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$). При трехлетнем наблюдении в группе УЗИ дополнительно выявлено девять случаев РМЖ, в группе CAD + УЗИ – только два. Это указывает на то, что комбинированный подход позволяет улучшить выявляемость рака на ранних стадиях и снизить частоту интервального рака [23].

Результаты исследования Е.А. Бусько и соавт. подтверждают пользу автономного и ручного УЗИ при повышенной плотности молочной железы. После выполнения маммографии РМЖ был обнаружен у 42 из 192 пациенток, а при автономном и ручном УЗИ было выявлено еще девять случаев, пропущенных при рентгеновском скрининговом исследовании [24]. МРТ – эффективный метод скрининга, позволяющий активно выявлять различные новообразования, в том числе непальпируемые. Тем не менее внедрение ускоренной

МРТ в программу скрининга затруднено из-за низкой доступности, ограничений метода (клаустрофobia, металлические объекты в организме), отложения гадолиния в тканях и высокой себестоимости.

Не следует забывать о влиянии гормонального фона на чувствительность МРТ. Данный фактор минимизируется на 7–10-й день менструального цикла. Несмотря на высокую чувствительность метода, одновременно происходит снижение специфичности и увеличение частоты получения ложноположительных результатов [17, 25].

А.В. Султанбаев и соавт. отмечают преимущества МРТ перед основными скрининговыми методами при обследовании носителей герминогенных мутаций. Поскольку таким пациенткам рекомендован усиленный скрининг в молодом возрасте из соображений распространенности более агрессивных видов РМЖ, возникает необходимость в оценке чувствительности различных методов при обследовании ткани повышенной МП [26].

По данным Российского общества акушеров-гинекологов, МРТ можно включать в скрининговую программу для молодых женщин с высокой МП, так как данный метод улучшает точность исследования в сложных клинико-диагностических ситуациях. Для разработки единого диагностического алгоритма и улучшения маршрутизации применяют систему BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [16]. Метод самообследования молочных желез привлекает своей доступностью. Регулярное обследование уменьшает смертность на 18,8%, снижает частоту запущенных форм. Эффективность методики напрямую зависит от качества ее выполнения. Согласно национальному руководству, исследование целесообразно проводить каждый месяц на пятый–шестой день менструального цикла, не пренебрегая дополнительным осмотром белья на предмет незначительных выделений, оценивать общий вид молочной железы, пальпировать от ключицы до нижнего края ребер и от грудины до подмышечной линии в положении стоя и лежа, обследовать сосок. Однако современные исследования указывают на вред от самообследования – увеличение количества более инвазивных диагностических процедур, эмоциональный дистресс при возникновении подозрения на новообразование [17, 27].

S.M. Albeshan и соавт. со ссылкой на международные организации, в том числе US Preventive Services Task Force, не рекомендуют включать метод самообследования в скрининговые программы [28].

Я.И. Кочеткова и О.П. Крашенков, проанализировав крупные отечественные и зарубежные исследования, пришли к выводу, что разница в выявлении опухоли на ранней стадии в основной и контрольной группах незначительна. Авторы считают, что самообследование полезно для женщин из групп высокого риска, однако надо принимать во внимание негативные аспекты: у части пациенток процедура вызывает беспокойство [29].

Клиническое обследование молочных желез выполняется врачом и включает в себя сбор анамнеза, оценку факторов риска, осмотр и пальпацию молочных желез и зон лимфооттока. Чувствительность клинического обследования как инструмента скрининга варьируется в пределах 40–69%, и оно может рассматриваться как альтернативный вариант скрининга в странах с низким уровнем дохода [17, 28].

Т.В. Bevers и соавт. советуют женщинам в возрасте 25–40 лет проходить клиническое обследование один раз в 1–3 года, а с 40 лет – каждый год [18]. Среди недостатков клинического обследования выделяют болезненность в ходе обследования, получение ложноположительных результатов.

В настоящее время в мире ведется научный поиск альтернативных методов скрининга, более совершенных и наименее инвазивных. Одними из новейших методов диагностики в России считаются метод молекулярной визуализации молочных желез и маммосцинтиграфия (МСГ/МВ). Они выполняются с туморотропным препаратом $T^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом, который отражает митохондриальную активность опухолевых клеток.

Н.С. Попова и соавт. изучили возможности данных методов в визуализации различных подтипов РМЖ. Были проанализированы 2154 сцинтиграммы 1080 женщин с подозрением на рак. Согласно результатам исследования, чувствительность, специфичность и точность в диагностике РМЖ составили 90, 98 и 95% соответственно, чувствительность в диагностике минимальных форм РМЖ – 83%. Одним из весомых преимуществ является эффективность МСГ/МВ в обнаружении очагов до 1 см у женщин с повышенной МП [30].

Таким образом, молекулярная визуализация, позволяющая улучшить выявляемость опухолей, может быть использована на этапах скрининга женщин групп высокого риска.

Еще одним инновационным методом скрининга является анализ биологических жидкостей организма. J. Li и соавт. проанализировали перспективы активного внедрения различных биомаркеров в раннюю диагностику. Анализ на мутации в циркулирующей в крови опухолевой ДНК с применением 10-капельной цифровой полимеразной цепной реакции может быть использован для скрининга (чувствительность метода – 93,3%, специфичность – 100%). Дифференциально экспрессируемые циркулирующие миРНК являются потенциальными диагностическими биомаркерами для выявления РМЖ, в том числе трижды негативного. Однако пока не существует панелей для диагностики РМЖ в клинических условиях. Плазменные метаболиты могут быть полезны в качестве скрининговых биомаркеров: в одном из исследований L-октаноилкарнитин показал 100%-ную положительную прогностическую ценность. Анализ биомаркеров мочи (белки, метаболиты, миРНК) неинвазивен и удобен для пациента. Известно, что специфичность панелей миРНК достигает 100%. В общей сложности у больных раком может обнаруживаться 109 различных летучих органических соединений. Пять из них (3-метилгексан, децен, кариофиллен, нафталин и трихлорэтилен) используются при скрининге в сочетании со стандартизованными процедурами. По мнению ученых, дыхательный тест превосходит маммографию по показателю отрицательной прогностической ценности.

NAF – естественный секрет, вырабатываемый в молочной железе клетками ее эпителиальных протоков. Антиген Томсена – Фриденрайха (TF) и его биосинтетический предшественник (Tn), содержащиеся в аспираце, можно использовать в качестве биомаркеров обнаружения РМЖ:

их концентрации, определяемые методом прямого иммуноферментного анализа, позволяют отличить раковую опухоль от доброкачественного образования. NAF также является источником большого разнообразия миРНК. Еще один естественный секрет, актуальный для использования в качестве скрининга, – слезы, содержащие протеомные профили. Маммаглобин B (SCGB2A1, или лакриглобин) сверхэкспрессируется при РМЖ и служит биомаркером микрометастазов в подмышечных лимфатических узлах у пациенток с РМЖ. В больших количествах он обнаруживается в слезах 88% больных. В настоящее время ведутся разработки тестов на основе слезного белка: точность метода достигает 90%. По сравнению с кровью слезы (как источник биомаркеров) имеют явные преимущества: меньшая инвазивность, легкость получения, отсутствие необходимости предварительной фильтрации белков перед анализом, поскольку слезы содержат мало твердых белков [31].

C.M.S. Herzog и соавт. проанализировали профили метилирования 1100 образцов крови, букального эпителия и эпителия шейки матки. Показано, что анализ метилирования ДНК в легкодоступных неинвазивных образцах, особенно букального эпителия, представляет перспективный подход к раннему выявлению РМЖ. Букальные образцы оказались наиболее информативными для диагностики, обеспечивая AUC = 0,75 в валидационной выборке. Системный характер обнаруженных эпигенетических изменений подтверждает гипотезу о том, что РМЖ сопровождается общими нарушениями эпигенетического программирования, которые проявляются не только в опухолевой ткани, но и в отдаленных тканях организма. Развитие этой технологии может привести к созданию новых неинвазивных диагностических тестов, которые дополнят существующие методы скрининга и будут способствовать более ранней диагностике заболевания. Кроме того, обнаруженные эпигенетические изменения могут послужить основой для персонализированных подходов к профилактике РМЖ [32].

В работе А.С. Шатохиной и соавт., посвященной анализу перспектив генетического исследования слюны для скрининга женщин в группе высокого риска, показано, что данная биологическая жидкость служит источником достаточного количества геномной ДНК для определения мутаций: точность генотипирования ДНК, выделенной из слюны, сравнима с точностью генотипирования ДНК, выделенной из крови. У 100% из 30 обследованных отмечалось наличие мутаций и в образцах крови, и в образцах слюны [33].

Особую настороженность необходимо проявлять в отношении послеродового РМЖ (ПРМЖ), который ассоциируется с худшим прогнозом и показателями выживаемости, а также с двукратным риском метастазирования.

Согласно недавним публикациям, агрессивность люминесцентного ПРМЖ связана с отчетливыми признаками экспрессии генов и повышенным риском возникновения метастазов в печени. Пациентки с ПРМЖ остро нуждаются в новых, чувствительных, неинвазивных методах раннего выявления рака для снижения смертности. Грудное молоко может представлять надежный источник циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК),



который можно использовать в качестве неинвазивного метода раннего выявления ПМЖ.

C. Saura и соавт. обследовали две группы пациенток. В первую группу вошли 19 пациенток, проспективно отобранные в одном учреждении в течение 40 месяцев (десять женщин с ПМЖ, диагностированным во время беременности, и девять женщин с ПМЖ, диагностированным во время грудного вскармливания). Средний возраст пациенток составил 36,2 года (диапазон – 25–48 лет). У 74% диагностирован ПМЖ стадии I-II, у 79% – луминальный тип опухолей. Контрольную группу составили здоровые беременные в возрасте до 40 лет (средний возраст – 34,2 года, диапазон – 28–40 лет), добровольно сдавшие образцы грудного молока. В исследовании на основе секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) разработали специальную панель, нацеленную на 54 гена, которые часто мутируют у молодых женщин (до 45 лет) с ПМЖ. У одной из пациенток во время третьей беременности диагностирован ПМЖ. Во время лактации после рождения второго ребенка (за 18 месяцев до постановки диагноза) у нее был взят образец грудного молока. В замороженном материале присутствовала та же мутация, что и в опухоли, выявленной через полтора года. Грудное молоко превосходит плазму по количеству и целостности цДНК, а также по возможности выделения из образца. цДНК грудного молока раскрывает мутационный ландшафт опухолевой ткани и может стать отличным неинвазивным маркером для самого сложного раннего обнаружения. Анализ цДНК в грудном молоке

позволяет определить тип опухоли в 87% случаев, в то время как при анализе плазмы крови невыявляемыми остаются 92% образцов [34].

Заключение

Скрининг ПМЖ направлен на снижение смертности за счет раннего выявления и минимально агрессивного лечения бессимптомного рака. Золотым стандартом скрининга ПМЖ в России считается маммография. При использовании маммографии в сочетании с ИИ достигается высочайшая точность исследования. Однако важно помнить, что маммография не всегда достаточно специфична и чувствительна. Для диагностики и выявления раннего, интервального рака рекомендуется внедрение в программу ее модификаций и дополнительных методов – контрастной спектральной маммографии, УЗИ, МРТ, маммосцинтиграфии. При комбинировании нескольких методов усиливается чувствительность и специфичность, что крайне важно для пациенток с высоким риском развития ПМЖ. Особого внимания требуют пациентки с плотной молочной железой. Им рекомендовано выполнение прежде всего УЗИ в сочетании с маммографией. При необходимости следует сокращать скрининговый интервал до года и внедрять более чувствительные методы (например, метод контрастной спектральной маммографии). Использование неинвазивных биомаркеров, обладающих огромным потенциалом в аспекте скрининга ПМЖ, позволит в будущем сделать данную процедуру максимально комфортной, безболезненной и эффективной. ♡

Литература

1. Морозова Е.Г., Гергерт Е.В., Курцер М.А. Оценка опыта применения вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток, перенесших онкологические заболевания органов малого таза за период 2019–2024 гг. Онкогинекология. 2024; 2 (50): 27–34.
2. Kim J., Harper A., McCormack V., et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. Nat. Med. 2025; 31 (4): 1154–1162.
3. Ройберг Г.Е., Шархун О.О., Дорош Ж.В. и др. Онконастороженность в работе врача первичного звена: профилактика, скрининг, ранняя диагностика. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики (семейных врачей) и врачей-терапевтов. М., 2020.
4. Држевецкая К.С. Обзор подходов к массовому скринингу рака молочной железы в России и мире. Russian Electronic Journal of Radiology. 2020; 10 (4): 225–236.
5. Parida S., Sharma D. Microbial alterations and risk factors of breast cancer: connections and mechanistic insights. Cells. 2020; 9 (5): 1091.
6. Balalau O., Scaunaru R., Olaru O., et al. Modern interpretation of risk factors in breast cancer of women. J. Mind Med. Sci. 2022; 9 (1): 88–95.
7. He S., Li H., Yu Z., et al. The gut microbiome and sex hormone-related diseases. Front. Microbiol. 2021; 12: 711137.
8. Левшин В.Ф. Первичная профилактика рака молочной железы. Профилактическая медицина. 2021; 24 (11): 117–125.
9. Рак молочной железы. От диагностики до лечения / под ред. С.Дж.К. Хси, Э.Э. Моррис. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024.
10. Harris A.R., Wang T., Heng Y.J., et al. Association of early menarche with breast tumor molecular features and recurrence. Breast Cancer Res. 2024; 26 (1): 102.
11. Middha P., Wang X., Behrens S., et al. A genome – wide gene – environment interaction study of breast cancer risk for women of European ancestry. Breast Cancer Res. 2023; 25 (1): 93.
12. Выхристюк Ю.В., Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В. и др. Профилактика развития рака молочной железы. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2 (1): 50–56.
13. Yang L., Wang S., Zhang L., et al. Performance of ultrasonography screening for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2020; 20 (1): 499.
14. An J., Kwon H., Kim Y.J. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio as a risk factor of breast cancer. J. Clin. Med. 2023; 12 (6): 2216.

15. Lin C., Tsai S.C.S., Huang J.Y., Lin F.C.F. HPV infection and breast cancer risk: insights from a nationwide population study in Taiwan. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1210381.
16. Добропачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. М., 2024.
17. Маммология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
18. Bevers T.B., Niell B.L., Baker J.L., et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 1.2023. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2023; 21 (9): 900–909.
19. Grimm L.J., Avery C.S., Hendrick E., Baker J.A. Benefits and risks of mammography screening in women ages 40 to 49 years. *J. Prim. Care Community Health.* 2022; 13: 21501327211058322.
20. Coffey K., Jochelson M.S. Contrast-enhanced mammography in breast cancer screening. *Eur. J. Radiol.* 2022; 156: 110513.
21. Eisemann N., Bunk S., Mukama T., et al. Nationwide real-world implementation of AI for cancer detection in population-based mammography screening. *Nat. Med.* 2025; 31 (3): 917–924.
22. Айнакурова А.С., Кайдарова Д.Р., Жолдыбай Ж.Ж. и др. Возможности современных лучевых методов дополнительной визуализации молочных желез в скрининге рака молочной железы: обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20 (4): 99–107.
23. Пасынков Д.В., Тухбатуллин М.Г., Егошин И.А. и др. Ультразвуковой скрининг рака молочной железы при маммографически плотной паренхиме: роль системы компьютерного анализа маммограмм (одноцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование). *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2021; 11 (1): 103–113.
24. Бусько Е.А., Семиглазов В.В., Рожкова Н.И. и др. Трехмерное автоматизированное ультразвуковое исследование – дополнительный инструмент онкомаммоскрининга. Опухоли женской репродуктивной системы. 2024; 20 (1): 24–30.
25. Рак молочной железы у молодых женщин / под ред. О. Джентилини, Э.Г. Партиридж, О. Пагани. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
26. Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Галеев М.Г. и др. Скрининг рака молочной железы у носителей герминалных мутаций. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2023; 19 (2): 16–24.
27. Драпкина О.М., Каприн А.Д., Алмазова И.И. и др. Скрининг злокачественных новообразований молочной железы в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. Первичная медико-санитарная помощь. 2024; 1 (1): 63–80.
28. Albeshan S.M., Hossain S.Z., Mackey M.G., Brennan P.C. Can breast self-examination and clinical breast examination along with increasing breast awareness facilitate earlier detection of breast cancer in populations with advanced stages at diagnosis? *Clin. Breast Cancer.* 2020; 20 (3): 194–200.
29. Кочеткова Я.И., Крашенков О.П. Скрининг рака молочной железы у молодых женщин. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022; 18 (4): 32–37.
30. Попова Н.С., Новиков С.Н., Крживицкий П.И. и др. Диагностические возможности маммосцинтиграфии и метода молекулярной визуализации молочных желез при выявлении различных биологических подтипов рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022; 18 (3): 14–23.
31. Li J., Guan X., Fan Z., et al. Non-invasive biomarkers for early detection of breast cancer. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (10): 2767.
32. Herzog C.M.S., Theeuwes B., Jones A., et al. Systems epigenetic approach towards non-invasive breast cancer detection. *Nat. Commun.* 2025; 16 (1): 3082.
33. Шатохина А.С., Быков И.М., Попов К.А., Леонов М.Г. Опыт использования генетических исследований слюны для ранней диагностики рака молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (36): 6–11.
34. Saura C., Ortiz C., Matito J., et al. Early-stage breast cancer detection in breast milk. *Cancer Discov.* 2023; 13 (10): 2180–2191.

Breast Cancer Screening in the Primary Outpatient Setting

Ye.V. Sibirskaia, PhD, Prof.^{1, 2, 3}, M.N. Ivanova¹

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 Russian University of Medicine

Contact person: Mariya N. Ivanova, ivamarynik@yandex.ru

According to the International Agency for Research on Cancer, breast cancer (BC) is the most common pathology among the female population of economically developed countries. By 2050, the incidence of new BC and mortality is projected to increase by 38 and 68%, respectively. Based on this, special attention should be paid to preventive measures, primarily early screening in the primary outpatient setting. The purpose of the review is to analyze the effectiveness of modern methods actively used in Russian and foreign screening programs, the prospects of innovative developments in the field of primary BC diagnosis, as well as the dependence of breast density on screening tactics.

Keywords: breast cancer, breast cancer screening, mammography, mammographic density, noninvasive diagnosis



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА { 2030 }



Реклама



СОБИРАЕМ ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ АНАЛИЗИРУЕМ



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



¹ Российский
университет
медицины

² Национальный
медицинский
исследовательский
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

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

⁶ Ярославский
государственный
медицинский
университет

Биологические маркеры эндометриоза в эуторическом эндометрии

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.Д. Нахапетян⁴, А.Т. Шамсутдинова⁵, Т.С. Хачатурян⁶

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

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Биологические маркеры эндометриоза в эуторическом эндометрии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 60–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-60-66

Эндометриоз – гинекологическое заболевание, характеризующееся распространением ткани, подобной эндометрию, вне полости матки. На текущий момент единой общепринятой теории патогенеза эндометриоза нет. Именно поэтому говорить о том, что данное заболевание является многофакторным, дисгормональным, иммунозависимым, а также генетически детерминированным, неправомерно. В статье рассмотрены биомаркеры эуторического эндометрия, в частности прогестероновые (BCL-6) и эпигенетические маркеры (метилирование HOXA10, RASSF1A, модификации т6A), миРНК (miR-223, miR-210-3p), а также маркеры ангиогенеза (VEGF, SDF-1), воспаления (PI3K/AKT/NLRP3, интерлейкин 37) и ферроптоза (FBLN1, гены FRGs). Особое внимание уделено их роли в неинвазивной диагностике, поскольку традиционные методы, такие как ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, на ранних стадиях заболевания не всегда высокочувствительны и специфичны в постановке диагноза. В ряде исследований биомаркеры анализировали в разных фазах менструального цикла. Кроме того, существует несколько типов эндометриоза. Принимая во внимание эти обстоятельства, следует подчеркнуть, что большая часть описанных биомаркеров требует дальнейших клинических исследований для подтверждения диагностической ценности. Комплексное изучение молекулярных особенностей эуторического эндометрия открывает новые возможности для разработки ранних методов диагностики и персонализированной терапии эндометриоза.

Ключевые слова: биологические маркеры, эндометриоз, эуторический эндометрий, неинвазивная диагностика

Введение

Эндометриоз – патологический процесс, при котором за пределами полости матки обнаруживается ткань, морфологически и функционально сходная с эндометрием [1]. Эктопическая эндометриальная ткань, как правило, локализуется в яичниках, маточных трубах, а также на брюшине, аппендицисе, диафрагме и других органах [2, 3].

Эндометриоз встречается примерно у 2–10% женщин в общей популяции и 50% пациенток с бесплодием [2]. В силу широкой распространенности заболевание является объектом длительного изучения, однако его этиология до конца не выяснена. Существует несколько теорий патогенеза эндометриоза: целомическая метаплазия, гематогенное распространение, иммунные

нарушения, а также воздействие генетических, гормональных и экологических факторов [4–6]. У части пациенток эндометриоз протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику [7, 8]. При клинически выраженных формах заболевания симптоматика различна: дисменорея, хроническая тазовая боль, диспареуния, аномальные маточные кровотечения и др. [1]. Традиционными, широко используемыми неинвазивными методиками диагностики эндометриоза являются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. Золотым стандартом диагностики остается лапароскопия с последующим гистологическим исследованием. Тем не менее данный метод не гарантирует эффективного выявления заболевания на ранних стадиях [7, 9].



Специфических биомаркеров, позволяющих с высокой точностью прогнозировать наличие эндометриоза, не существует. Недостаточная эффективность методов выявления заболевания на ранних этапах, особенно в отсутствие клинических проявлений, нередко становится причиной отсроченной постановки диагноза. Выделяют несколько групп биомаркеров, которые можно потенциально использовать в диагностике эндометриоза: факторыangiогенеза, гормональные, воспалительные и опухолевые маркеры, маркеры окислительного стресса, микроРНК и др. На сегодняшний день диагностическая ценность большинства из них не подтверждена и требует проведения большего количества клинических исследований.

Согласно систематическому обзору и метаанализу (2016), из 97 изученных биомаркеров 82 не показали достоверных различий между пациентками с эндометриозом и контрольной группой из-за ограниченного количества опубликованных клинических исследований, а для 22 были получены противоречивые результаты [10]. Только четыре маркера – антиэндометриальный аутоантитела, интерлейкин (ИЛ) 6, СА-19-9 и СА-125 – были изучены достаточно подробно для оценки их диагностической точности.

Эти данные подтверждаются другими метаанализами и систематическими обзорами, согласно которым лишь ограниченное число маркеров обладает клинически значимым потенциалом [11, 12]. Разработка биомаркеров, пригодных для неинвазивной диагностики эндометриоза, может повысить качество жизни пациенток за счет более раннего выявления заболевания и своевременного назначения эффективной терапии, направленной на предотвращение прогрессирования патологии.

Рассмотрим биомаркеры, полученные из эуторического эндометрия, а именно: гормональные (прогестерон и его рецепторы, BCL-6) и эпигенетические маркеры (метилирование ДНК, модификации РНК), микроРНК, маркеры angiогенеза, воспаления и ферроптоза, которые могут свидетельствовать о наличии эндометриоза у пациенток и в дальнейшем играть ключевую роль в своевременной неинвазивной диагностике заболевания.

Материал и методы

Проанализированы и обобщены данные о потенциальных биомаркерах эуторического эндометрия для неинвазивной диагностики эндометриоза. Поиск данных необходимых работ осуществлялся в базах данных PubMed, UpToDate, Google Scholar и Cochrane Library по ключевым словам и их комбинациям: biomarker, endometriosis, eutopic endometrium, non-invasive diagnosis.

Гормональные маркеры

Прогестерон – гормон, вырабатываемый яичниками, корой надпочечников и плацентой. Его эффекты связаны со снижением действия эстрогенов, что уменьшает пролиферацию эндометрия. Именно на этом механизме основано применение гормональной терапии прогестинами у пациенток с эндометриозом [13, 14].

У трети пациенток с эндометриозом может наблюдаться резистентность к прогестерону.

Прогестерон и его аналоги (прогестины) реализуют эффекты через прогестероновые рецепторы (PGR), представленные двумя изоформами – PGR-A и PGR-B. Исследования показывают, что у пациенток с эндометриозом изменяется экспрессия PGR в эуторическом эндометрии [15]. Так, Т.М. Igarashi и соавт. наблюдали снижение соотношения PGR-B/PGR-A в эуторическом эндометрии у женщин с бесплодием на фоне эндометриоза [16]. Кроме того, М.М. Wölfle и соавт. обнаружили снижение экспрессии PGR-B в эуторическом эндометрии в средней и поздней секреторной фазах менструального цикла у пациенток с эндометриозом [17]. Таким образом, изменение экспрессии изоформ прогестероновых рецепторов может служить одним из механизмов развития гормональной резистентности.

Помимо указанного механизма прогестероновой резистентности существует и другой, связанный с гиперэкспрессией белка BCL-6. Ген BCL-6 кодирует белок, являющийся специфическим транскрипционным репрессором. При взаимодействии с белком SIRT-1 он образует комплекс, подавляющий ключевые регуляторы действия прогестерона [18]. Е. Evans-Hoeker и соавт. подтвердили гиперэкспрессию BCL-6 в эуторическом эндометрии пациенток с эндометриозом [19]. F. Louwen и соавт. показали, что повышенная экспрессия BCL-6 может служить не только биомаркером эндометриоза, но и отрицательным прогнозическим фактором при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения [20].

Эпигенетические маркеры

Одним из наиболее актуальных направлений в изучении патогенеза эндометриоза является эпигенетика. Под эпигенетическими механизмами понимают обратимые изменения активности генов, не связанные с трансформацией последовательности ДНК. Среди них – метилирование ДНК, модификации гистонов и регуляция с помощью некодирующих РНК. Поскольку эндометриоз сопровождается чрезмерной выработкой факторов окислительного стресса, предполагается, что именно эпигенетические изменения запускают или поддерживают патологический процесс. В частности, особое внимание исследователи уделяют аномальному метилированию ДНК, которое может нарушать нормальную экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного роста, апоптоза и дифференцировки тканей [21, 22].

Одним из таких эпигенетических маркеров является гиперметилированный промотор гена Ras-ассоциированного домена (RASSF1A), который играет важную роль в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Исследование Y. Wu и соавт. показало, что уровень экспрессии белка RASSF1A в эуторическом эндометрии пациенток с эндометриозом значительно ниже, чем в эндометрии здоровых женщин. Это снижение, по мнению исследователей, связано с гиперметилированием промоторной области гена, приводящим к его инактивации [23].

Кроме метилирования ДНК важным направлением эпигенетических исследований в аспекте эндометриоза является изучение модификаций РНК, в частности мРНК. Модификация N6-метиладенозина (m6A) считается наиболее распространенным типом метилирования мРНК у эукариот. Данная модификация регулируется ферментами метилтрансферазами, деметилазами и белками-читывателями. Одним из ключевых ферментов, осуществляющих метилирование m6A, является METTL3. Его активность влияет на стабильность мРНК, ее трансляцию и деградацию, а значит, на функции клетки в целом. Показано, что уровень m6A в эуточическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом значительно ниже, чем в эндометрии женщин контрольной группы, что обусловлено уменьшением экспрессии фермента METTL3. Недостаточная активность METTL3, как показано в экспериментальных моделях, приводит к повышению способности стромальных клеток эндометрия к миграции и инвазии – ключевым процессам в развитии эндометриоза [24].

МикроРНК как потенциальный маркер эндометриоза

Помимо упомянутых эпигенетических изменений исследователи уделяют особое внимание некодирующему РНК, в частности микроРНК (miRNA), как потенциальным молекулярным маркерам эндометриоза. МикроРНК представляют собой короткие цепочки РНК, не кодирующие белок, но активно участвующие в регуляции экспрессии генов путем подавления трансляции или деградации мРНК. Одной из таких молекул является miR-223. Эта микроРНК участвует в регуляции воспалительных реакций и может обладать онкогенными свойствами [25, 26]. В исследовании Q. Pan и соавт. в стромальных клетках эуточического эндометрия уровень экспрессии miR-223 превышал таковой в эпителиальных клетках той же ткани, что указывает на ее возможную активную роль в патогенезе заболевания [27]. Однако другие данные, например Y. Xue и соавт., говорят об обратном: экспрессия miR-223 в стромальных клетках эндометрия значительно снижена у пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами контрольной группы [25].

Это противоречие подчеркивает сложность регуляции микроРНК и необходимость дальнейших исследований. Следует также отметить, что miRNA может демонстрировать фазоспецифичную активность в рамках менструального цикла.

Что касается других микроРНК, в исследований зафиксировано повышение уровня экспрессии miR-210-3р в эндометрии пациенток с эндометриозом по сравнению с таковым у женщин контрольной группы [28, 29]. Вместе с тем выявлено снижение экспрессии еще одного типа микроРНК – miR-22-5р – в эуточическом эндометрии женщин с эндометриозом, особенно в секреторной фазе цикла [28, 30].

Таким образом, микроРНК демонстрируют разную направленность экспрессии при эндометриозе. Это делает их перспективными, но пока недостаточно изученными кандидатами на роль диагностических маркеров. Для окончательного подтверждения их значимости необходимы более масштабные исследования.

HOXA10 и метилирование ДНК

HOXA10 – транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в дифференцировке эндометрия, пролиферации и апоптозе клеток [31–33]. Повышенная экспрессия HOXA10 характерна для нормально функционирующего эндометрия, особенно в секреторной фазе менструального цикла. Одним из механизмов регуляции экспрессии данного гена является метилирование ДНК. В случае его патологического повышения возможны нарушение нормальной функции эндометрия и развитие эндометриоза [34].

Проанализировав результаты исследований Y. Samadieh и соавт. [34], F. Ji и соавт. [35], K.L. Andersson и соавт. [36], M.N. Elias и соавт. пришли к выводу, что уровень метилирования гена HOXA10 в эуточическом эндометрии женщин с эндометриозом значительно выше, чем в эндометрии пациенток контрольной группы [31]. При этом указанный показатель не продемонстрировал существенных различий при сравнении эктопического эндометрия с нормальным. В свою очередь S.H. Mirabutalebi и соавт. показали, что экспрессия HOXA10 в эуточическом эндометрии у пациенток с эндометриозом снижена [37]. Эти результаты подтверждают связь между гиперметилированием гена и подавлением его активности.

Исходя из сказанного, уровень метилирования гена HOXA10 может рассматриваться как потенциальный маркер эндометриоза. Однако опубликованных на сегодняшний день данных недостаточно. Для повышения достоверности результатов и подтверждения диагностической ценности маркера требуются дополнительные клинические исследования с расширенной выборкой пациентов.

Маркеры ангиогенеза

Ангиогенез – физиологический процесс образования новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой сети. Он играет важную роль в росте и регенерации тканей, а также в нормальных репродуктивных изменениях, включая созревание фолликулов и развитие эндометрия [38]. Однако при эндометриозе ангиогенез может выходить за рамки физиологической нормы, способствуя росту и инвазии эктопических очагов эндометриоидной ткани.

Одним из предполагаемых механизмов активации ангиогенеза при эндометриозе является миграция эндотелиальных прогениторных клеток (EPCs) в зоны гипоксии. Это приводит к формированию новых микрососудов в патологических участках, обеспечивая тем самым питание и развитие эндометриоидных имплантатов [38–40]. Кроме того, EPCs могут привлекаться к очагам эндометриоза за счет эстрогензависимой секреции стромального клеточного фактора 1 (SDF-1), который продуцируется стромальными клетками эндометрия [41].

R. Zhao и соавт. продемонстрировали прямую взаимосвязь активности протеин-киназы CK2 и уровня экспрессии SDF-1. Установлено, что повышение экспрессии CK2 сопровождается увеличением продукции SDF-1, что может стимулировать ангиогенез



в пораженных участках [21, 41]. Эти данные подчеркивают возможное участие CK2 и SDF-1 в патогенезе эндометриоза и позволяют рассматривать их как потенциальные молекулярные маркеры заболевания. Особый интерес представляет участие микроРНК в регуляцииangiогенных процессов при эндометриозе. Благодаря их вовлеченности во множество физиологических процессов микроРНК могут одновременно выполнять функции эпигенетических и angiогенных маркеров. Так, A. Braza-Boils и соавт. обнаружили снижение экспрессии ряда микроРНК (miR-202-3p, miR-424-5p, miR-449b-3p и miR-556-3p) в эуторическом эндометрии женщин с эндометриозом. Это изменение сопровождалось повышением уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), одного из ключевых медиаторов angiогенеза [28, 42].

Маркеры воспаления

Эндометриоз – заболевание с выраженным воспалительным и иммунным компонентом [43]. Современные исследования показывают, что иммунные клетки не только участвуют в воспалении, но и способствуют angiогенезу, инвазии эндометриоидных клеток и хронизации заболевания [44].

Клетки врожденного иммунитета, такие как макрофаги и нейтрофилы, продуцируют провоспалительные цитокины, дефензины и активируют молекулярные каскады, усиливающие воспалительную реакцию [45]. В исследовании M. An и соавт. отмечалось повышение экспрессии нескольких ключевых воспалительных белков в эуторическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом. В частности, были увеличены уровни PI3K, AKT, NLRP3, каспазы 1, а также белка GSDMD и его активной формы GSDMD-N [45]. Указанные белки вовлечены в процесс пироптоза – формы воспалительной клеточной смерти, при которой разрушается клеточная мембрана, высвобождаются ИЛ-1-бета и ИЛ-18, а также усиливается воспалительный ответ. Центральным элементом в этом процессе является инфламмасома NLRP3, активация которой запускается через сигнальный путь PI3K/AKT и приводит к активации каспазы 1 [46, 47]. Таким образом, элементы пути PI3K/AKT/NLRP3 можно рассматривать как потенциальные воспалительные маркеры, отражающие патогенетические механизмы развития эндометриоза. Другим маркером, который может указывать на наличие эндометриоза, является ИЛ-37, относящийся к семейству цитокинов ИЛ-1. Он выполняет функцию эндогенного ингибитора воспаления, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов [7, 48]. Присутствие ИЛ-37 как в эуторическом, так и в эктопическом эндометрии у женщин с эндометриозом свидетельствует о его возможной компенсаторной роли в регуляции воспалительных процессов при данном заболевании [7, 49].

Исследователи обращают внимание на изменения в составе иммунных клеток эндометрия. Так, у пациенток с эндометриозом количество NK-клеток повышается в пролиферативной фазе и снижается в секреторной фазе [50]. Наряду с этим в эуторическом эндометрии у женщин с эндометриозом наблюдается

увеличение количества цитотоксических Т-клеток (CD8+) по сравнению с контрольной группой [50, 51]. В исследовании X. Huang и соавт. иммунные маркеры PAEP и CXCL14, отражающие имплантационную способность эндометрия, присутствовали в образцах эндометрия здоровых женщин, но отсутствовали в эуторическом эндометрии пациенток с эндометриозом в секреторной фазе [50]. Отсутствие экспрессии этих генов в определенных фазах менструального цикла может рассматриваться как дополнительный диагностический маркер эндометриоза.

Маркеры ферроптоза

Ферроптоз представляет собой форму программируемой клеточной смерти, ключевую роль в которой играет ионное железо. Этот процесс характеризуется утратой структурной целостности клетки в результате интенсивного перекисного окисления липидов мембран [52]. Исследования указывают на то, что эндометриоз характеризуется нарушением баланса обмена железа, приводящим к развитию окислительного стресса, воспалительных реакций, ферроптозу. Подобные изменения могут играть важную роль в патогенезе заболевания, однако степень участия ферроптоза в развитии эндометриоза остается недостаточно изученной [53, 54].

H. Kobayashi и соавт. установили, что в строме эуторического эндометрия пациенток с эндометриозом происходит значительное накопление макрофагов, нагруженных железом [55, 56]. Это может говорить о локальном нарушении метаболизма железа и активации процессов, способствующих ферроптозу.

Y. Wan и соавт. обнаружили повышенную экспрессию фибулина 1 (FBLN1) как в эуторическом, так и в эктопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом. Данный белок способствует увеличению жизнеспособности клеток, что может обеспечивать их устойчивость к программируемой гибели. При этом его ингибирование приводит к активации ферроптоза и, как следствие, к гибели клеток. Эти данные указывают на участие пути FBLN1/ферроптоз в патогенезе эндометриоза [55, 57].

Кроме того, L. Liu и соавт. на основе биоинформационического анализа обнаружили значительные изменения в ряде генов, регулирующих ферроптоз (FRGs), в эуторическом эндометрии [58]. В исследовании экспрессия CFL1, CHMP6 и CISD3 у пациенток с эндометриозом превышала таковую у женщин контрольной группы. Согласно данным исследования, эти гены могут способствовать развитию ферроптоза: CFL1 усиливает ферроптоз через активацию NF-кБ или ER-стресса, CHMP6 ингибирует репарацию мембран при ферроптозе, а CISD3 регулирует накопление железа и активных форм кислорода (ROS) в митохондриях. В свою очередь гены BECN1, EIF2AK4, GSK3B, IREB2, OSBPL9, RICTOR и TGFBR1 продемонстрировали снижение экспрессии, что связано с их ролью в регуляции ключевых процессов – аутофагии, окислительного стресса и метаболизма железа. Это позволяет предположить их потенциальное участие в подавлении ферроптоза. Таким образом, участие ферроптоза в патогенезе эндометриоза подчеркивает необходимость дальнейшего

углубленного изучения данного механизма. Идентификация специфических генов и белков, вовлеченных в регуляцию ферроптоза, может послужить основой для разработки перспективных неинвазивных методов диагностики.

CA-125, CA-19-9

В современной практике гликопротеин CA-125 продолжает широко применяться в качестве основного серологического маркера в диагностике эндометриоза. Несмотря на это, данный опухолевый антиген сложно назвать высоконадежным и высокоспецифичным, так как он подвержен физиологическим изменениям в различных фазах менструального цикла. Более того, его ценность ограничена при выявлении ранних стадий заболевания [11, 59]. Исследователи отмечают значительное количество ложноположительных результатов и низкую специфичность маркера [60, 61]. Тем не менее роль CA-125 в оценке степени тяжести эндометриоза подтверждается, в связи с чем предлагается комбинировать данный гликопротеин с другими маркерами для повышения диагностической точности [59]. Другой опухолевый антиген – CA-19-9 – также часто используется в диагностике эндометриоза, однако обладает схожими с CA-125 ограничениями при клиническом применении.

Заключение

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что эутопический эндометрий у пациенток

с эндометриозом имеет ряд молекулярных и клеточных особенностей, которые могут быть использованы в качестве потенциальных диагностических маркеров заболевания. Нарушение экспрессии прогестероновых рецепторов, эпигенетические изменения, такие как гиперметилирование генов HOXA10 и RASSF1A, а также дисрегуляция микроРНК, играют значимую роль в патогенезе эндометриоза. Кроме того, повышение уровней ангиогенных и воспалительных факторов, включая VEGF, ИЛ-37 и элементы пути PI3K/AKT/NLRP3, подчеркивает вклад иммунных и сосудистых компонентов в развитие заболевания. Особый интерес в последние годы представляют механизмы ферроптоза, активно изучаемые в качестве ценных диагностических маркеров.

Приходится констатировать, что имеющихся данных недостаточно для формирования однозначных рекомендаций по применению рассмотренных биомаркеров в качестве диагностических тестов. Кроме того, исследования зависимости диагностической эффективности биомаркеров от фазы менструального цикла могут иметь значение для их внедрения в клиническую практику.

Таким образом, комплексное исследование эутопического эндометрия представляет собой перспективное направление поиска неинвазивных методов диагностики эндометриоза, способствующих более раннему выявлению заболевания и улучшению клинических исходов. ♀

Литература

1. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2024, 2025, 2026 (25.09.2024). Утверждены Минздравом России.
2. Adamyan L.V., Pivazyan L.G., Zarova E.V., et al. Metabolomic biomarkers of endometriosis: a systematic review. Journal of Endometriosis and Uterine Disorders. 2024; 7 (8): 100077.
3. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., et al. ESHRE guideline: endometriosis. Hum. Reprod. Open. 2022; 2022 (2): hoac009.
4. Lamcova J., Uljanovs R., Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24 (5): 4254.
5. Zhang W., Li K., Jian A., et al. Prospects for potential therapy targeting immune-associated factors in endometriosis (review). Mol. Med. Rep. 2025; 31 (3): 57.
6. Halme J., Hammond M.G., Hulka J.F., et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet. Gynecol. 1984; 64: 151–154.
7. Moein Mahini S., Younesi M., Mortazavi G., et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis: immunologic and genetic markers. Clin. Chim. Acta. 2023; 538: 70–86.
8. Gruber T.M., Mechsnier S. Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility. Cells. 2021; 10 (6): 1381.
9. Jansen F.W., Kapiteyn K., Trimbos-Kemper T., et al. Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational study. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997; 104 (5): 595–600.
10. Nisenblat V., Bossuyt P.M., Shaikh R., et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 5: CD012179.
11. Dolińska W., Draper H., Othman L., et al. Accuracy and utility of blood and urine biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: a systematic literature review and meta-analysis. F&S Reviews. 2023; 4 (25): 116–130.
12. Burghaus S., Drazic P., Wölfle M., et al. Multicenter evaluation of blood-based biomarkers for the detection of endometriosis and adenomyosis: a prospective non-interventional study. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2024; 164 (1): 305–314.
13. Унянян А.Л., Сидорова И.С., Коран Е.А. и др. Эстрогены и комбинированные оральные контрацептивы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (2): 118–123.
14. 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.
15. Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., et al. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. Hum. Reprod. Update. 2020; 26 (4): 565–585.

16. Igarashi T.M., Bruner-Tran K.L., Yeaman G.R., et al. Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fertil. Steril.* 2005; 84 (1): 67–74.
17. Wölfler M.M., Küppers M., Rath W., et al. Altered expression of progesterone receptor isoforms A and B in human eutopic endometrium in endometriosis patients. *Ann. Anat.* 2016; 206: 1–6.
18. Koutalidou N., Gkrozou F., Vatopoulou A., et al. Role of molecular biomarkers in endometriosis-related infertility: a narrative review of the literature. *Cureus.* 2024; 16 (4): e59288.
19. Evans-Hoeker E., Lessey B.A., Jeong J.W., et al. Endometrial BCL6 overexpression in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reprod. Sci.* 2016; 23 (9): 1234–1241.
20. Louwen F., Kreis N.N., Ritter A., et al. BCL6, a key oncogene, in the placenta, preeclampsia and endometriosis. *Hum. Reprod. Update.* 2022; 28 (6): 890–909.
21. Le K.N., Nezhad C., Benor A., et al. An update on endometriosis biomarkers. *Minerva Obstet. Gynecol.* 2024; 76 (5): 458–469.
22. Lv J., Zhu Q., Jia X., et al. In vitro and in vivo effects of tumor suppressor gene PTEN on endometriosis: an experimental study. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 3727–3736.
23. Wu Y., Zhang M., Zhang X., et al. Methylation status and protein expression of RASSF1A in endometriosis. *Oncol. Lett.* 2016; 11 (6): 4107–4112.
24. Li X., Xiong W., Long X., et al. Inhibition of METTL3/m6A/miR126 promotes the migration and invasion of endometrial stromal cells in endometriosis. *Biol. Reprod.* 2021; 105 (5): 1221–1233.
25. Xue Y., Lin X., Shi T., et al. miRNA-223 expression in patient-derived eutopic and ectopic endometrial stromal cells and its effect on epithelial-to-mesenchymal transition in endometriosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2022; 77: 100112.
26. Zamore P.D., Haley B. Ribo-gnome: the big world of small RNAs. *Science.* 2005; 309 (5740): 1519–1524.
27. Pan Q., Luo X., Toloubeydokhti T., et al. The expression profile of micro-RNA in endometrium and endometriosis and the influence of ovarian steroids on their expression. *Mol. Hum. Reprod.* 2007; 13 (11): 797–806.
28. Begum M.I.A., Chuan L., Hong S.T., et al. The pathological role of miRNAs in endometriosis. *Biomedicines.* 2023; 11 (11): 3087.
29. Dai Y., Lin X., Xu W., et al. MiR-210-3p protects endometriotic cells from oxidative stress-induced cell cycle arrest by targeting BARD1. *Cell Death Dis.* 2019; 10: 144.
30. Xiao L., Pei T., W., et al. MicroRNA22-5p targets ten-eleven translocation and regulates estrogen receptor 2 expression in infertile women with minimal/mild endometriosis during implantation window. *PLoS One.* 2020; 15 (7): e0234086.
31. Elias M.H., Lazim N., Sutaji Z., et al. HOXA10 DNA methylation level in the endometrium women with endometriosis: a systematic review. *Biology (Basel).* 2023; 12 (3): 474.
32. 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.
33. Jiang L., Yang Q. HOXA10 enhances cell proliferation and suppresses apoptosis in esophageal cancer via activating p38/ERK signaling pathway. *Open Med. (Wars.).* 2022; 17 (1): 1750–1759.
34. Samadieh Y., Favaedi R., Ramezanali F., et al. Epigenetic dynamics of HOXA10 gene in infertile women with endometriosis. *Reprod. Sci.* 2019; 26 (1): 88–96.
35. Ji F., Yang X., He Y., et al. Aberrant endometrial DNA methylome of homeobox A10 and catechol-O-methyltransferase in endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017; 34 (3): 409–415.
36. Andersson K.L., Bussani C., Fambrini M., et al. DNA methylation of HOXA10 in eutopic and ectopic endometrium. *Hum. Reprod.* 2014; 29 (9): 1906–1911.
37. Mirabutalebi S.H., Karami N., Montazeri F., et al. The relationship between the expression levels of miR-135a and HOXA10 gene in the eutopic and ectopic endometrium. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2018; 16 (8): 501–506.
38. Chung M.S., Han S.J. Endometriosis-associated angiogenesis and anti-angiogenic therapy for endometriosis. *Front. Glob. Womens Health.* 2022; 3: 856316.
39. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (6 Suppl. 16): 15–18.
40. Taylor H.S. Bone marrow in the pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2020; 113 (5): 942.
41. Zhao R., Feng D., Z.G., et al. Protein kinase CK2 participates in estrogen-mediated endothelial progenitor cell homing to endometriotic lesions through stromal cells in a stromal cell-derived factor-1- CXCR4-dependent manner. *Fertil. Steril.* 2020; 113 (5): 1067–1079.
42. Braza-Boils A., Marí-Alexandre J., Gilabert J., et al. MicroRNA expression profile in endometriosis: its relation to angiogenesis and fibrinolytic factors. *Hum. Reprod.* 2014; 29 (5): 978–988.
43. Peng L., Luo X., Cao B., et al. Exploring the link: systemic immune-inflammation index as a marker in endometriosis – insights from the NHANES 2001–2006 cross-sectional study. *PLoS One.* 2024; 19 (6): e0304591.
44. Crispim P.C.A., Jammal M.P., Murta E.F.C., et al. Endometriosis: what is the influence of immune cells? *Immunol. Invest.* 2021; 50 (4): 372–388.
45. An M., Fu X., Meng X., et al. PI3K/AKT signaling pathway associates with pyroptosis and inflammation in patients with endometriosis. *J. Reprod. Immunol.* 2024; 162: 104213.
46. Wei Y., Yang L., Pandeya A., et al. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage. *J. Mol. Biol.* 2022; 434 (4): 167301.

47. Aizawa E., Karasawa T., Watanabe S., et al. GSDME-dependent incomplete pyroptosis permits selective IL-1 α release under caspase-1 inhibition. *iScience*. 2020; 23 (5): 101070.
48. Wang L., Quan Y., Yue Y., et al. Interleukin-37: a crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy. *Oncol. Lett.* 2018; 15 (4): 4711–4719.
49. González-Ramos R., Donnez J., Défrère S., et al. Nuclear factor-kappa B is constitutively activated in peritoneal endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2007; 13 (7): 503–509.
50. Huang X., Wu L., Pei T., et al. Single-cell transcriptome analysis reveals endometrial immune microenvironment in minimal/mild endometriosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2023; 212 (3): 285–295.
51. Wu X.G., Chen J.J., Zhou H.L., et al. Identification and validation of the signatures of infiltrating immune cells in the eutopic endometrium endometria of women with endometriosis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 671201.
52. Ni C., Li D. Ferroptosis and oxidative stress in endometriosis: a systematic review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2024; 103 (11): e37421.
53. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г., Маилова К.С. Роль ферроптоза в патогенезе и прогрессировании эндометриоза. История вопроса и новые данные. Проблемы репродукции. 2023; 29 (5): 92–101.
54. Lin P.H., Li C.J., Lin L.T., et al. Unraveling the clinical relevance of ferroptosis-related genes in human ovarian aging. *Reprod. Sci.* 2023; 30 (12): 3529–3536.
55. Wyatt J., Fernando S.M., Powell S.G., et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis: a systematic review. *Hum. Reprod. Open*. 2023; 2023 (3): hoad033.
56. Kobayashi H., Yamashita Y., Iwase A., et al. The ferroimmunomodulatory role of ectopic endometriotic stromal cells in ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98 (2): 415–422.e1–12.
57. Wan Y., Song Y., Chen J., et al. Upregulated fibulin-1 increased endometrial stromal cell viability and migration by repressing EFEMP1-dependent ferroptosis in endometriosis. *Biomed Res. Int.* 2022; 2022: 4809415.
58. Liu L., Han F., Du N., et al. New insights into the ferroptosis and immune infiltration in endometriosis: a bioinformatics-based analysis. *Front. Immunol.* 2025; 15: 1507083.
59. Chen Y., Pan M., Zuo Y., et al. Research progress of CA125 in endometriosis: teaching an old dog new tricks. *Gynecol. Obstet. Clin. Med.* 2022; 2 (4): 191–198.
60. Guo C., Zhang C. Platelet-to-lymphocyte ratio and CA125 level as a combined biomarker for diagnosing endometriosis and predicting pelvic adhesion severity. *Front. Oncol.* 2022; 12: 896152.
61. 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.

Biological Markers of Endometriosis in the Eutopic Endometrium

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RAS^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,3,4}, L.G. Pivazyan², Ye.D. Nakhapetyan⁴, A.T. Shamsutdinova⁵, T.S. Khachaturyan⁶

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

⁶ Yaroslavl State Medical University

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

Endometriosis is a gynecological disease characterized by the presence of endometrium-like tissue outside the uterine cavity. Its pathogenesis is supported by different theories. Accumulating facts relate it to a multifactorial, dyshormonal, immunologically dependent, and genetically determined disorder. In this review we examine biomarkers of eutopic endometrium, specifically: progesterone receptors (BCL-6), epigenetic factors (HOXA10 and RASSF1A methylation, m6A modifications), microRNAs (miR-223, miR-210-3p), as well as markers of angiogenesis (VEGF, SDF-1), inflammation (PI3K/AKT/NLRP3 pathway, IL-37), and ferroptosis (FBLN1, ferroptosis-related genes).

Special emphasis is placed on their role in non-invasive diagnostics, as conventional methods such as ultrasound and magnetic resonance imaging do not always exhibit high sensitivity and specificity in diagnosing the early stages of the disease.

The analysis of the studies included in this review indicates that the majority of the described biomarkers require further clinical investigation to confirm their diagnostic value, taking into account their analysis during different phases of the menstrual cycle and considering the various phenotypes of endometriosis. A comprehensive investigation of molecular alterations in eutopic endometrium opens new opportunities for the development of early diagnostic methods and personalized treatment strategies for endometriosis.

Keywords: biological markers, endometriosis, eutopic endometrium, non-invasive diagnosis

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 – неограниченное число участников



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



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



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

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников

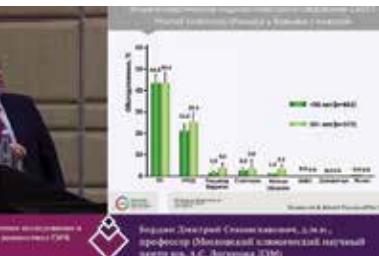


Изображения в 2 окнах (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



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

² Российский университет медицины

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

⁶ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

⁷ Ярославский государственный медицинский университет

Микробиота кишечника и репродуктивная система

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{2,3,4},
Л.Г. Пивазян¹, Е.А. Зарова⁵, М.Ш. Саланова⁶, С.Л. Барсегян⁵,
Т.С. Хачатурян⁷

Адрес для переписки: Мадина Шералиевна Саланова, madina.salanova@mail.ru

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Микробиота кишечника и репродуктивная система. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 68–77.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-68-77

В статье рассмотрена взаимосвязь микробиоты кишечника и женской репродуктивной системы. Особое внимание уделено роли дисбиоза в развитии гинекологических заболеваний, таких как эндометриоз, синдром поликистозных яичников, бесплодие, миома матки и опухоли репродуктивной системы. Кишечная микробиота, функционируя как метаболически и иммунологически активный орган, участвует в регуляции гормонального баланса, включая метаболизм эстрогенов, а также модулирует иммунный ответ и воспалительные процессы. Дисбиотические изменения ассоциированы с хроническим воспалением, нарушением работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и повышением риска развития репродуктивных патологий. Проанализированы современные подходы к коррекции микробиоты, в частности применение пробиотиков, пребиотиков и комбинированной терапии, а также перспективы использования микробиомных маркеров для диагностики и лечения гинекологических заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования для разработки персонализированных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: микробиом, микробиота, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, рак шейки матки, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, миома матки, бесплодие

Введение

В настоящее время кишечная микробиота рассматривается как фактор, влияющий на метаболические, иммунные и эндокринные процессы в организме человека [1, 2]. Особый научный интерес представляет исследование влияния микробиоты на процессы регуляции женской репродуктивной функции. Возрастающее число научных работ

свидетельствует об актуальности изучения взаимосвязи между состоянием кишечной микробиоты и развитием заболеваний женской репродуктивной системы. Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют влияние микробиомных нарушений на формирование патологических состояний репродуктивной системы, в частности синдрома поликистозных яичников (СПКЯ),



эндометриоза, бесплодия и эстрогензависимых опухолей эндометрия, молочной железы и яичников [3–6]. С учетом высокой распространенности этих заболеваний и ограниченной эффективности используемых методов терапии изучение микробиоты как потенциального терапевтического и диагностического ресурса приобретает особую значимость [6].

Кишечная микробиота функционирует как метаболически и иммунологически активный орган, вовлеченный в регуляцию гормонального фона, в частности метаболизма эстрогенов [5, 6]. Современные исследования подтверждают, что кишечная микробиота способна модулировать активность гипotalамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО), что подчеркивает ее значение как ключевого фактора, опосредующего влияние состояния кишечника на женскую репродуктивную систему [6]. Кроме того, дисбиотические изменения способствуют хронизации воспалительных процессов, так как дисбиоз приводит к уменьшению численности бактерий, продуцирующих бутират. Дефицит последнего усиливает воспаление, что может стать основой для развития таких состояний, как хроническая тазовая боль и бесплодие [6, 7]. Таким образом, кишечная микробиота рассматривается как важное звено патогенеза многих гинекологических заболеваний.

Цель настоящего обзора – систематизация и анализ актуальных научных данных о роли микробиоты кишечника в функционировании и патологии женской репродуктивной системы. Рассматриваются состав и функции микробиоты, механизмы ее взаимодействия с репродуктивной системой, участие в развитии различных гинекологических заболеваний, а также современные подходы к коррекции микробиоты в целях улучшения репродуктивного здоровья. Кроме того, обсуждаются перспективные направления дальнейших исследований, включая возможность использования микробиоты в качестве биомаркера или терапевтической мишени.

Материал и методы

Поиск необходимых работ осуществлялся в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary, международных руководствах и клинических рекомендациях по ключевым словам: gut microbiota, vaginal microbiome, gynecological diseases, endometriosis, infertility, polycystic ovary syndrome, cervical cancer, endometrial cancer.

Микробиота кишечника: общие сведения

Состав кишечной микробиоты

Технологии высокопроизводительного секвенирования сделали возможным более детальное изучение сложных микробных сообществ, населяющих различные органы, в том числе кишечник, кожные покровы, ротовую полость и репродуктивный тракт. Проведенные исследования существенно расширили представление о симбиотических взаимоотношениях макроорганизма и его резидентной

микробиоты, что подчеркивает ключевую роль бактериальных микроорганизмов в регуляции метаболических процессов и поддержании гомеостаза организма [1]. Микробиом кишечника и женский репродуктивный тракт формируют сложные биологические экосистемы, находящиеся в состоянии постоянной двунаправленной коммуникации [1]. В исследовании с участием 132 беременных у 36% участниц выявлены одинаковые бактериальные виды как в прямой кишке, так и во влагалище. При этом в 68% случаев обнаруженные бактериальные штаммы демонстрировали генетическую идентичность в обоих биотопах, что свидетельствует не только о видовом сходстве, но и о сопоставимой плотности бактериальных популяций в данных анатомических нишах [1]. И кишечный, и вагинальный микробиом включает пять общих бактериальных типов: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria* [1].

Функции микробиоты

Кишечная микробиота играет ключевую роль в метаболизме прежде всего за счет способности ферментировать непереваренные пищевые волокна с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – ацетата, пропионата и бутират [1]. Эти метаболиты участвуют в поддержании гомеостаза кишечника и системного метаболизма, воздействуя на энергетический обмен, иммунную регуляцию и эпигенетические механизмы. Механизмы действия КЦЖК реализуются двояко: через активацию рецепторов, сопряженных с G-белками, таких как GPR41 и GPR43 [1, 2], и через ингибирование гистондеацетилаз (HDAC), что приводит к эпигенетическим изменениям экспрессии генов [1]. Ацетат преимущественно активирует GPR43, пропионат действует на оба рецептора. Бутират считается наиболее мощным активатором GPR41 [1, 2]. Подобные взаимодействия опосредуют противовоспалительные, метаболические и нейроэндокринные эффекты.

Кроме того, состав кишечной микробиоты напрямую влияет на тип и количество производимых КЦЖК. Например, представители рода *Bacteroides* производят преимущественно ацетат и пропионат, тогда как грамположительные анаэробы из семейства *Firmicutes*, включая *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp. и *Eubacterium* spp., являются основными производителями бутират [5, 8, 9]. Кишечные бактерии, в частности представители родов *Bacteroides* и *Firmicutes*, осуществляют ферментацию неперевариваемых полисахаридов и промежуточных метаболитов (лактата, ацетата) с последующим образованием КЦЖК в процессе метаболического взаимодействия между микробами [10]. Данный процесс демонстрирует высокую степень метаболической интеграции, когда, например, *Akkermansia muciniphila* производит ацетат, утилизируемый *Faecalibacterium prausnitzii* для синтеза бутират, а *Bifidobacterium* spp. поставляют лактат *Eubacterium*

hallii для последующего биосинтеза бутират [11]. Так формируется сложная экосистема с оптимизированным энергетическим обменом и устойчивой микробной структурой [12]. Следовательно, метаболическая функция микробиоты не только обеспечивает нутритивную поддержку хозяина, но и лежит в основе системных метаболических регуляторных каскадов.

Гены микробиоты, вовлеченные в метаболизм эстрогенов, составляют так называемый эстроболом – совокупность микробных генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме эстрогенов. Кишечная микробиота влияет на гормональный баланс через механизм энтероэстроболома (бактерии метаболизируют эстрогены, регулируя их активность в организме). Показано, что микроорганизмы кишечника играют ключевую роль в метаболизме эстрогенов, регулируя их уровень и биологическую активность через участие в процессе деконъюгации [13]. Эстрогены после первичного метаболизма в печени, где они конъюгируются и превращаются в водорастворимые неактивные формы, поступают в кишечник с желчью. В кишечнике бактерии, обладающие активностью фермента бета-глюкуронидазы, гидролизуют эти конъюгаты, высвобождая свободные, активные формы эстрогенов. Затем активные эстрогены реабсорбируются в системный кровоток и взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами в различных тканях организма [14, 15]. Увеличение доли бактерий с высокой активностью бета-глюкуронидазы (например, *Firmicutes* по сравнению с *Bacteroidetes*) связано с повышением уровня циркулирующих свободных эстрогенов, что может способствовать развитию гиперпластических эстрогензависимых заболеваний, в частности эндометриоза, миомы матки и эндометриального рака [16]. При этом активность бета-глюкуронидазы зависит от состава микробиоты.

Таким образом, кишечная микробиота оказывает существенное влияние на циркуляцию эстрогенов через регуляцию энтерогепатической циркуляции гормонов. Изменения состава микробиоты способны нарушать этот процесс и приводить к развитию гинекологических заболеваний [1, 2]. Микробиота регулирует уровень эстрогенов, играя ключевую роль в поддержании гормонального баланса.

Кишечная микробиота воздействует на нервную систему через ось «кишечник – мозг», влияя на нейротрансмиттеры [1]. КЦЖК проникают в мозг и регулируют воспаление и нейропластичность, при этом бутират оказывает защитное воздействие на нервные клетки [1, 2]. Микробиота также может влиять на развитие психоэмоциональных расстройств через секрецию стрессовых гормонов и ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [1, 17].

Микробиота и иммунитет

Кишечная микробиота участвует в процессе созревания и регуляции иммунной системы. Она способствует дифференцировке иммунных клеток

кишечника, включая CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, а также дендритные клетки, обеспечивая иммунный гомеостаз [1, 17]. Продукты метаболизма микробиоты – КЦЖК – обладают иммуномодулирующим эффектом: они активируют нейтрофилы, индуцируя окислительный взрыв, и регулируют воспаление путем ингибирования HDAC. Это влияет на экспрессию генов, связанных с иммунным ответом [1]. Микробные метаболиты, в том числе КЦЖК, могут проникать через плаценту и участвовать в формировании иммунной системы плода, влияя на метаболическое программирование и устойчивость к заболеваниям в будущем [1, 17].

Дисбиоз кишечной микробиоты, характеризующийся снижением численности бутиратпродуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp. и др.), приводит к уменьшению синтеза бутиратов, обладающего выраженным противовоспалительными свойствами [1, 18]. Бутират ингибирует гистондеацетилазы и модулирует активность GPR41/43 и GPR109A-рецепторов. Неслучайно его недостаток ассоциируется с активацией провоспалительных сигнальных каскадов, включая NF-кВ, что сопровождается увеличением продукции цитокинов интерлейкина (ИЛ) 6 и фактора некроза опухоли (ФНО) альфа [1, 19]. Такое воспалительное состояние, обусловленное нарушением микробного метаболизма, особенно выражено при СПКЯ и тесно связано с развитием инсулинерезистентности и нарушением гормонального профиля [1, 19, 20]. Усиление хронического воспаления при снижении продукции бутиратов представляет собой патогенетическое звено, опосредующее влияние дисбиоза на репродуктивную и метаболическую дисфункцию при СПКЯ [1].

Микробиота кишечника существенно влияет на иммунную регуляцию, в частности на развитие иммунных структур и функций. Исследования показали, что в отсутствие кишечной микробиоты у животных не развиваются важные лимфоидные структуры, а также наблюдается дефицит секрета иммуноглобулина (Ig) А и цитотоксических Т-лимфоцитов [8, 21–23]. Микробиота регулирует состав Т-лимфоцитов на слизистых оболочках, включая клетки Th1, Th17 и Treg. На фоне дисбиоза этот баланс нарушается, что приводит к возникновению воспаления и различных заболеваний [8]. Микроорганизмы также важны для развития защитного барьера кишечника. Например, бактерии рода *Bacteroides* участвуют в процессе регенерации тканей и васкуляризации [8].

Дисбиоз кишечной микробиоты связан с развитием воспаления и нарушением иммунной функции, что влияет на патогенез эндометриоза. Например, нарушение баланса микробиоты нередко сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1-бета, ИЛ-18 и трансформирующий фактор роста бета, в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом [24]. Указанные цитокины способствуют активации пути



NF-кВ, что усиливает воспаление и стимулирует ангиогенез через фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [24].

Эндометрий, ранее считавшийся стерильным, также демонстрирует микробное разнообразие, причем доминирование *Lactobacillus* spp. ассоциировано с благоприятными репродуктивными исходами, в то время как присутствие патогенных микроорганизмов (например, *Klebsiella*, *Streptococcus* и *Neisseria*) связано с риском неудачной имплантации [6].

Влияние микробиоты на патогенную флору

Микробиота женского репродуктивного тракта, особенно нижнего отдела (влагалища и шейки матки), играет важную роль в поддержании локального иммунного гомеостаза, а также в защите от патогенных микроорганизмов [8]. В норме микробиоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста характеризуется низким микробным разнообразием с доминированием одного или нескольких видов *Lactobacillus* spp., в частности *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* [25]. Эти бактерии поддерживают кислую среду ($\text{pH} < 4,5$) за счет выработки молочной кислоты, которая характеризуется антимикробным действием в отношении широкого спектра патогенов, включая *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, вирус простого герпеса и вирус иммунодефицита человека [25]. Установлено, что молочная кислота в протонированной форме непосредственно инактивирует возбудителей инфекций, а также предотвращает их адгезию к эпителию влагалища. Помимо поддержания кислой среды *Lactobacillus* spp. реализуют механизмы конкурентного ингибирования, включая блокирование рецепторов эпителия, образование биопленки и продукцию бактериоцинов, ингибирующих рост патогенов. *Lactobacillus* spp. также способны стимулировать врожденный иммунитет за счет активации толл-подобных рецепторов, продукции antimикробных пептидов и секреции IgA [8, 25]. Таким образом, *Lactobacillus* spp. создают барьер на пути инфекционных агентов и поддерживают гомеостаз слизистой оболочки.

Кроме того, нарушение микробного баланса, характеризующееся снижением численности *Lactobacillus* spp. и увеличением доли анаэробных и условно-патогенных бактерий (*Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Sneathia* и др.), ассоциировано с повышенным риском развития бактериального vaginosa, воспалительных заболеваний органов малого таза и снижением эпителиального барьера [8, 25]. *L. iners*, несмотря на широкую распространенность, обладает меньшей протективной способностью по сравнению с *L. crispatus*, так как продуцирует только L-изомер молочной кислоты и часто ассоциируется с переходными или нестабильными микробными сообществами [25].

Эти данные подчеркивают критическую роль микробиоты в поддержании здоровья женского репродуктивного тракта и защите от инфекций, передаваемых половым путем.

Кишечная микробиота и эндокринная патология

Как уже отмечалось, микробиота играет немаловажную роль в метаболизме эстрогенов. Бактерии, выделяющие бета-глюкуронидазу, метаболизируют эстрогены, преобразуя их в активные формы. Однако дисбиоз снижает активность бета-глюкуронидазы. В результате могут возникнуть ожирение, метаболический синдром и сердечно-сосудистые расстройства [26]. Избыточное количество бактерий, продуцирующих бета-глюкуронидазу, способствует повышению уровня циркулирующих эстрогенов, что в свою очередь связано с развитием эндометриоза и злокачественных новообразований. На фоне повышения уровня циркулирующих эстрогенов активируется пролиферация эктопической эндометриальной ткани. Как следствие – прогрессирование эндометриоза. Исследования демонстрируют взаимосвязь между дисбиозом микробиоты и эндометриозом (увеличение количества бактерий с активной бета-глюкуронидазой) [27, 28]. Аналогичные патогенетические механизмы выявлены при развитии рака эндометрия. При высоких концентрациях циркулирующих эстрогенов, поддерживаемых микробиотой с повышенной бета-глюкуронидазной активностью, не исключено возникновение гиперплазии и потенциальной малигнизации эндометриальных клеток [29]. Кроме того, активность бета-глюкуронидазы кишечной микробиоты рассматривается как значимый фактор риска развития гормонозависимых опухолей молочной железы, что подтверждается корреляцией между составом микробиоты и уровнем эстрогенов у пациенток с эстрогензависимым раком [30]. Эстрогены также влияют на развитие ряда патологий, в частности СПКЯ, гиперплазии эндометрия и бесплодия [26]. Гиперандрогения (ГА) – ключевой элемент СПКЯ, ассоциируемый с развитием гирсутизма, акне, алопеции и ановуляции у женщин [31]. ГА сопровождается повышенным риском развития инсулинорезистентности, диабета, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенные уровни тестостерона способны изменять состав кишечной микробиоты, снижая численность ряда бактерий и нарушая обмен глюкозы у мышей с СПКЯ [26]. Многочисленные экспериментальные исследования показали существенное влияние повышенных уровней андрогенов на состав кишечного микробиома и его функциональную активность. В исследованиях получены убедительные доказательства взаимосвязи гиперандрогенеза, дисбиоза кишечника и нарушений метаболизма глюкозы на животных моделях СПКЯ [20]. Согласно результатам экспериментальных исследований на модели с индуцированной гиперандрогенезом (2016), введение 5-альфа-дигидротестостерона (ДГТ) в дозе 27,5 мг/кг в течение 90 дней приводит к значительным изменениям состава кишечной микробиоты у самок мышей C57BL/6 [32]. Анализ альфа-разнообразия микробиоты выявил достоверное его снижение в группе ДГТ (индекс Шеннона $3,1 \pm 0,2$ против

$4,0 \pm 0,3$ в контрольной группе; $p < 0,01$). На таксономическом уровне наблюдалось уменьшение относительной численности представителей рода *Lactobacillus* ($12,5 \pm 1,8$ против $25,8 \pm 2,3\%$ в контрольной группе; $p < 0,05$) и *A. muciniphila* ($0,1 \pm 0,05$ против $1,5 \pm 0,3\%$; $p < 0,01$), что сопровождалось увеличением доли *Bacteroides* ($18,3 \pm 2,1$ против $10,1 \pm 1,5\%$; $p < 0,05$) и *Proteobacteria* ($8,4 \pm 1,2$ против $3,2 \pm 0,8\%$; $p < 0,01$) [32]. Одновременно с изменениями состава микробиоты у животных с индуцированной гиперандрогенией наблюдались выраженные метаболические нарушения. Корреляционный анализ продемонстрировал сильную отрицательную корреляцию между содержанием *Lactobacillus* и показателем HOMA-IR (индекс инсулинерезистентности), что свидетельствует о потенциальной роли этих микроорганизмов в поддержании метаболического гомеостаза [33].

Важные доказательства причинно-следственной связи между изменением состава микробиоты и метаболическими нарушениями при гиперандрогении получены в исследованиях трансплантации фекальной микробиоты [34]. Мыши-реципиенты с микробиотой от ДГТ-обработанных особей демонстрировали снижение чувствительности к инсулину и содержания бутиратпродуцирующих бактерий *Roseburia* [33]. Эти изменения сопровождались повышением уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа на 40%, ИЛ-6 на 25%; $p < 0,05$), что указывает на развитие системного воспаления [33]. Примечательно, что коррекция микробного состава с помощью пробиотических штаммов *Lactobacillus* или трансплантации микробиоты от здоровых доноров частично нивелировала метаболические нарушения [32, 33]. Так, применение *L. reuteri* в течение четырех недель приводило к улучшению толерантности к глюкозе и уменьшению инсулинерезистентности (HOMA-IR $3,8 \pm 0,3$ против $5,2 \pm 0,4$ в группе ДГТ и без лечения; $p < 0,05$) [32]. Таким образом, экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что ГА вызывает значительные изменения состава кишечной микробиоты, характеризующиеся снижением численности противовоспалительных и бутиратпродуцирующих бактерий, что приводит к нарушению барьерной функции кишечника, развитию системного воспаления и инсулинерезистентности [31–34]. Эти результаты подчеркивают важную роль микробиоты в патогенезе метаболических нарушений при СПКЯ и открывают новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на модуляцию кишечного микробиома.

Микробиота играет важную роль в развитии ожирения, что подтверждают исследования на животных и людях. Показано, что *A. muciniphila* предотвращает развитие ожирения и сопутствующих метаболических нарушений за счет усиления целостности кишечного барьера посредством стимуляции продукции муцина и повышения экспрессии белков плотных контактов (окклюдин, клаудин).

В результате снижаются эндотоксемия и системное воспаление, а также улучшается чувствительность к инсулину за счет активации аденоzinмонофосфат-активируемой протеинкиназы и модуляции эндоканнабиноидной системы [26]. *Bifidobacterium* также влияет на снижение массы человека путем ферментации пищевых волокон с образованием КЦЖК, которые подавляют аппетит через стимуляцию глюкагоноподобного пептида 1 и пептида YY, уменьшают всасывание липидов и нормализуют липидный профиль, одновременно модулируя состав микробиоты в сторону снижения соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* [26]. Нарушения состава микробиоты при ожирении связаны с репродуктивными заболеваниями. В моделях СПКЯ у крыс наблюдаются повышение андрогенов и нарушение менструального цикла [26], а применение *Bifidobacterium lactis* V9 способствует улучшению уровней половых гормонов [26]. Ожирение снижает качество ооцитов и усиливает воспаление, что влияет на репродуктивную функцию [26]. Микробиота матери с ожирением может оказывать долговременное влияние на метаболизм и микробиоту потомства. Применение пробиотиков ассоциировано со снижением риска развития гестационного диабета, уровня инсулина в сыворотке маточки, гликированного гемоглобина, HOMA-IR и с нормализацией липидного обмена. Пробиотики эффективны в профилактике и лечении мастита, облегчении симптомов тревоги, депрессии в период лактации, снижают бактериальную колонизацию влагалища.

Влияние изменений состава микробиоты на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось

Нейроактивные метаболиты, produцируемые кишечной микробиотой, способны взаимодействовать с рецепторами макроорганизма, изменяя активность мозга, модулируя болевую чувствительность, воспаление и секрецию гормонов [35]. Эти метаболиты включают серотонин, ГАМК, глутамат и КЦЖК, которые проникают через гематоэнцефалический барьер или действуют на нейроны гипоталамуса напрямую, активируя в том числе нейроны, секретирующие гонадотропин-рилизинг-гормон [35]. Таким образом, микробиота опосредованно влияет на активность ГГЯО, регулирующей продукцию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также секрецию эстрогенов и развитие фолликулов [35]. Нарушения оси «кишка – мозг – яичники», обусловленные дисбактериозом, могут вызывать гормональные дисфункции и способствовать развитию эстрогензависимых патологий, включая эндометриоз, бесплодие и хроническую тазовую боль (ХТБ) [35]. Гормональные дисбалансы, связанные с изменениями ГГЯО, усиливают сенсибилизацию к боли, характерную для ХТБ и эндометриоза [35]. Кроме того, существует предположение, что дисбактериоз кишечной микробиоты влияет на микробиом влагалища через ось



«кишка – влагалище», способствуя развитию воспаления и изменению локальной иммунной среды, особенно у женщин с ожирением, у которых снижена доля *Lactobacillus* и увеличено содержание условно-патогенных анаэробных бактерий [35]. Таким образом, межосевые взаимодействия между кишечником, мозгом, репродуктивной системой и вагинальной микробиотой представляют перспективное направление исследований в аспекте эндометриоза, бесплодия и ХТБ.

Эндометриоз и микробиота

Эндометриоз представляет собой многофакторное воспалительное заболевание, в развитии которого участвуют генетические, иммунные и средовые факторы [26, 36, 37]. Исследования на мышах показали, что эндометриоз вызывает значительные изменения состава кишечной микрофлоры уже через 21–42 дня после индукции заболевания [3]. У женщин с эндометриозом обычно снижается микробное разнообразие, хотя данные противоречивы [3]. Основной маркер дисбиоза – соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* – также увеличивается при заболевании [3]. Повышаются уровни *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Saccharibacteria*, содержание *Tenericutes* снижается [3]. Во время родов у пациенток увеличивается количество условно-патогенных бактерий (*Eggerthella lenta*, *Eubacterium dolichum*) и снижается уровень полезных бактерий (*Clostridia*, *Ruminococcus*, *Lachnospiraceae*), продуцирующих КЦЖК, необходимые для поддержания кишечного барьера [3]. На фоне гормональной терапии эндометриоза повышаются уровни КЦЖК-продуцентов (*Ruminococcus*, *Blautia*, *Butyrimonas*) [3]. Вместе с тем в одном из исследований высокая концентрация *Blautia* коррелировала с повышенным уровнем эстрадиола.

Еще одним ключевым компонентом патогенеза считается ось «кишечная микробиота – воспаление – гормональная регуляция». Нарушения состава кишечной микробиоты усиливают воспалительную активность и изменяют циркулирующие уровни эстрогенов, способствуя росту и циклическому кровотечению эктопических очагов [26, 38, 39]. Дисбиоз сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов в сыворотке и перitoneальной жидкости (ИЛ-6, ФНО-альфа и др.) и активирует врожденный и адаптивный иммунный ответ [26]. В модели на мышах показано, что широкоспектральная антибиотикотерапия снижает объем очагов эндометриоза и выраженность воспаления, тогда как трансплантация микробиоты от больных животных восстанавливает рост очагов, что подтверждает причинную роль микрофлоры [26].

Кроме того, микробиота имеет значение для регуляции нейропсихологических процессов. Некоторые представители микробиоты, например *Faecalibacterium*, *Clostridium XIVa*, *Coprococcus*, синтезируют КЦЖК, обладающие противовоспалительными

свойствами [3]. Снижение их уровня может усиливать воспаление, повышать проницаемость кишечника и способствовать транслокации липополисахаридов в системный кровоток, провоцируя системный и ЦНС-воспалительный ответ.

Системное воспаление и связанные с ним изменения состава микробиоты и гормональной регуляции нарушают работу гипotalамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, приводя к устойчиво повышенному уровню кортизола, что обуславливает развитие тревожных и депрессивных расстройств, нередко сопутствующих эндометриозу.

Таким образом, ось «микробиота – воспаление – эстроген» лежит в основе сложной патофизиологии эндометриоза и может быть связана как с соматическими, так и с психоневрологическими проявлениями заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для более точного описания этих механизмов и создания новых терапевтических стратегий.

Функционально микробиота при эндометриозе демонстрирует усиление сигнальных путей, связанных с воспалением (РИГ-I, NF-кВ, ИЛ-8, ФНО-альфа), апоптозом и ангиогенезом [3]. Несмотря на общую тенденцию к изменениям состава микробиоты при эндометриозе, данные остаются ограниченными и нередко противоречивыми, что затрудняет формирование универсального микробиомного профиля заболевания. Более того, есть предположение, что изменения касаются не только микробиоты, но и ее потенциальной роли в прогрессировании болезни. В частности, у мышей с подавленной микробиотой наблюдалось формирование меньших по размеру очагов эндометриоза и снижение клеточного деления в них [3].

СПКЯ и микробиота

Синдром поликистозных яичников – распространенное эндокринно-метаболическое расстройство, встречающееся у 6–20% женщин репродуктивного возраста [9]. СПКЯ характеризуется овуляторной дисфункцией, гиперандрогенией и поликистозной морфологией яичников, ассоциируется с рядом метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность, ожирение, повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Новые данные свидетельствуют о том, что дисбиоз кишечной микробиоты может играть ключевую роль в патогенезе СПКЯ.

Исследования демонстрируют изменения как альфа-разнообразия (отражающего видовое богатство микробиоты у отдельного человека), так и бета-разнообразия (определенного различия в составе микробиоты между людьми) у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами. В частности, дисбаланс соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, часто наблюдаемый при СПКЯ, оказывает влияние на выработку ключевых микробных метаболитов (КЦЖК), тем самым нарушая метаболический и иммунологический гомеостаз. В частности, бутират продемонстрировал значительный терапевтический

потенциал. Исследования на животных моделях СПКЯ показали, что бутират улучшает функцию яичников, снижает воспаление и повышает инсулиновую чувствительность через механизмы, включающие рецептор GPR41 и m6A-эпигенетическую регуляцию [1]. Полисахариды, такие как *Dendrobium officinale*, и пищевые компоненты, например резистентный крахмал, также увеличивают численность бутиратпродуцирующих бактерий, что открывает перспективы для диетических вмешательств при СПКЯ [1].

Дисбиоз при СПКЯ ассоциирован с повышенной кишечной проницаемостью, хроническим воспалением и инсулинерезистентностью. Предположительно западный тип питания приводит к дисбиозу кишечника и транслокации липополисахаридов грамотрицательных бактерий в системный кровоток, что активирует воспалительные пути и нарушает сигнализацию инсулиновых рецепторов [1]. Этот каскад реакций вызывает гиперинсулинемию и усиленную выработку андрогенов в яичниках. В итоге нарушается фолликулогенез, усугубляются симптомы СПКЯ [1].

Региональные пищевые привычки также влияют на состав кишечного микробиома и могут частично объяснять противоречивые результаты исследований. Сравнительный анализ микробиоты у пациенток с СПКЯ из разных стран выявил вариабельные паттерны обилия микроорганизмов, что указывает на роль географии, диеты и этнической принадлежности в формировании кишечного микробиома.

Микробиота кишечника и рак эндометрия, шейки матки и молочной железы

В последние годы исследования взаимосвязи микробиоты и рака приобрели особую актуальность, поскольку было установлено, что микробиом может оказывать значительное влияние на развитие различных видов рака, в том числе рака эндометрия, шейки матки и молочной железы. Изменения состава микробиоты кишечника и репродуктивного тракта играют важную роль в патогенезе этих заболеваний, преимущественно через механизмы воспаления, гормональной регуляции и изменения метаболизма.

Согласно данным, полученным в результате секвенирования микробиома, при раке эндометрия наблюдается значительное снижение уровня *Lactobacilli* в микробиоте влагалища, что ассоциируется с повышением pH среды и в свою очередь способствует колонизации патогенных микроорганизмов, таких как *Atopobium vaginae* и *Porphyromonas* spp. Эти бактерии идентифицированы как факторы, способствующие развитию рака эндометрия через механизмы воспаления и изменения локальных микроэкологических условий [40]. Кроме того, на фоне дисбиоза микробиоты кишечника, характеризующегося увеличением численности *Proteobacteria* и *Firmicutes*, отмечаются развитие хронического воспаления, повреждение ДНК

и нарушение нормального клеточного цикла. Это ускоряет канцерогенез в органах репродуктивной системы. Дисбиоз также может быть связан с нарушениями метаболизма эстрогенов. Это важный механизм развития рака эндометрия, поскольку эстрогены играют ключевую роль в регулировании клеточного роста и деления эндометрия [40]. Рак шейки матки также может ассоциироваться с изменениями состава микробиоты влагалища. У женщин с этим заболеванием повышаются уровни *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* и других потенциально патогенных бактерий, что нарушает локальный иммунный ответ и способствует развитию воспаления. Эти изменения микробиома могут усиливать инфицирование вирусом папилломы человека, являющимся основным этиологическим фактором развития рака шейки матки [40]. Дисбаланс между различными группами бактерий, например увеличение численности *G. vaginalis*, нередко приводит к возникновению хронического воспаления. Как следствие – повреждение клеток шейки матки и ускорение трансформации нормальных клеток в злокачественные [40].

Что касается рака молочной железы, результаты недавних исследований подтвердили влияние изменений состава микробиоты кишечника на развитие этого заболевания. Изменения состава микробиоты, например увеличение численности *Firmicutes* и *Bacteroides*, связаны с повышенным риском развития рака молочной железы. Это указывает на участие микробиоты в гормональной регуляции и развитии опухолей [40]. Нарушения баланса между полезными и патогенными бактериями могут способствовать хроническому воспалению и увеличению уровня эстрогенов, что в свою очередь приводит к ускоренному росту опухолей молочной железы.

Таким образом, изменения состава микробиоты кишечника и репродуктивного тракта оказывают существенное влияние на развитие рака эндометрия, шейки матки и молочной железы. Однако для более полного понимания механизмов, лежащих в основе этих взаимосвязей, требуются дополнительные исследования, направленные на выявление микробиомных маркеров, которые могут быть использованы для диагностики, прогноза и разработки новых методов лечения указанных заболеваний.

Микробиота и миома матки

Несмотря на то что взаимосвязь между микробиотой репродуктивного тракта и гинекологическими заболеваниями активно исследуется, кишечная микрофлора у пациенток с миомой матки остается недостаточно изученной [5, 13, 41–43]. В недавнем исследовании Х. Мао и соавт. [5, 42] у женщин с миомой наблюдалось снижение микробного разнообразия по сравнению со здоровыми женщинами контрольной группы. Установлено, что у пациенток с миомой изменяется представительство нескольких ключевых бактериальных типов, включая *Firmicutes*,



Proteobacteria, *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia*, что свидетельствует о кишечном дисбиозе и его потенциальной связи с патогенезом миомы.

Кроме того, в рамках исследования типа «случай – контроль» Х. Мао и соавт. [5, 42] оценивали влияние трансабдоминальной гистерэктомии на состав кишечной микрофлоры, а также на уровень ФСГ, эстрадиола и антимюллерова гормона (АМГ) у пациенток с миомой. После хирургического вмешательства отмечались гормональные изменения, в том числе снижение уровней эстрадиола и АМГ и повышение уровня ФСГ, что сопровождалось сдвигами в составе кишечной микробиоты – увеличением доли *Proteobacteria* и *Firmicutes* при одновременном снижении уровня *Bacteroidetes* [42, 43].

Среди факторов риска развития миомы выделяют нездоровое питание и дисбаланс половых гормонов, причем оба фактора тесно связаны с нарушениями кишечного микробного гомеостаза [42]. Более того, микробиота кишечника способна модулировать уровни половых гормонов посредством взаимодействия с иммунной системой, продукции метаболитов и поддержания системного воспаления [42].

Пути коррекции микробиоты для улучшения репродуктивного здоровья

Появляется все больше данных о связи между микробиотой и репродуктивной функцией. Неслучайно особое внимание уделяется разработке терапевтических подходов, направленных на восстановление микробного баланса. Среди них – применение про-, пре-, антибиотиков и их комбинаций. Несмотря на ограниченную доказательную базу, ряд клинических исследований показал потенциал подобных вмешательств для улучшения исходов при бесплодии, особенно необъяснимого генеза [4, 6]. Пробиотические интервенции, как правило, нацелены на восстановление доминирования *Lactobacillus* spp. во влагалищной и/или эндометриальной микробиоте. В одном из рандомизированных клинических исследований применение *L. acidophilus* интравагинально накануне переноса эмбрионов у женщин с бактериальным вагинозом ассоциировалось со статистически значимым снижением риска выкидыши и увеличением частоты живорождений [6, 44]. Другие исследования показали, что предварительное назначение антибиотиков с последующей пробиотической терапией (например, *L. rhamnosus*, *L. gasseri*) способствует трансформации эндометриальной микробиоты в *Lactobacillus*-доминантный

типа, ассоциированный с лучшими результатами имплантации при выполнении процедуры экстракорпорального оплодотворения [6, 44–46]. Однако не все вмешательства оказались успешными. Например, однократное введение пробиотиков после пункции фолликулов не обеспечило колонизации влагалища *Lactobacillus* spp. и не повысило частоту наступления беременности [6]. Кроме того, эффективность пероральных пробиотиков остается предметом дискуссий: хотя длительный прием некоторых штаммов (например, *Ligilactobacillus salivarius*) ассоциируется с высоким уровнем клинических и доношенных беременностей [6], результаты сравнения с контрольными группами часто отсутствуют или не являются статистически значимыми.

Появляется все больше доказательств в пользу комбинированного подхода, при котором антибиотики уменьшают количество патогенных бактерий, а пробиотики и пребиотики восстанавливают эубиоз и нормализуют локальный иммунный ответ [6]. При этом важнейшим условием эффективности терапии является тщательный отбор штаммов, пути введения (оральный или интравагинальный), доза и длительность приема. На интеграцию таких подходов в рутинную клиническую практику направлены разработка стандартизованных методологий и анализ многоцентровых рандомизированных исследований.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о значительной роли микробиоты в регуляции репродуктивного здоровья женщин. Нарушения состава микробиоты могут способствовать развитию или прогрессированию различных гинекологических заболеваний. В частности, вагинальная и кишечная микробиота участвует в поддержании иммунного баланса и гормонального гомеостаза, что критически важно для нормального функционирования репродуктивной системы.

Современные методы микробиомного анализа открывают перспективы для персонализированной диагностики и терапии различных патологий. Однако для более глубокого понимания механизмов взаимодействия микробиоты и репродуктивной системы необходимы дальнейшие исследования.

Интеграция микробиомных подходов в клиническую практику может стать важным шагом на пути улучшения репродуктивного здоровья и профилактики связанных с ним заболеваний. ♀

Литература

1. Kim N., Yang C. Butyrate as a potential modulator in gynecological disease progression. *Nutrients*. 2024; 16 (23): 4196.
2. He Y., Mei L., Wang L., et al. Lactiplantibacillus plantarum CCFM1019 attenuate polycystic ovary syndrome through butyrate dependent gut-brain mechanism. *Food Funct*. 2022; 13 (3): 1380–1392.
3. Talwar C., Singh V., Kommagani R. The gut microbiota: a double-edged sword in endometriosis. *Biol. Reprod.* 2022; 107 (4): 881–901.

4. Feng Y., Zheng H., Yin C., et al. β -resorcylic acid released by *Limosilactobacillus reuteri* protects against cisplatin-induced ovarian toxicity and infertility. *Cell. Rep. Med.* 2024; 5 (8): 101678.
5. Mao X., Peng X., Pan Q., et al. Uterine fibroid patients reveal alterations in the gut microbiome. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 863594.
6. Favaron A., Turkeldi E., Elbadawi M., et al. Do probiotic interventions improve female unexplained infertility? A critical commentary. *Reprod. Biomed. Online.* 2024; 48 (4): 103734.
7. Cuffaro F., Russo E., Amedei A. Endometriosis, pain, and related psychological disorders: unveiling the interplay among the microbiome, inflammation, and oxidative stress as a common thread. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (12): 6473.
8. 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.
9. Liu M., Peng R., Tian C., et al. Effects of the gut microbiota and its metabolite short-chain fatty acids on endometriosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2024; 14: 1373004.
10. Canfora E.E., Meex R.C.R., Venema K., Blaak E.E. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15 (5): 261–273.
11. Everard A., Belzer C., Geurts L., et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (22): 9066–9071.
12. Wahlstrom A., Sayin S.I., Marschall H.U., Backhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell. Metab.* 2016; 24 (1): 41–50.
13. Elkafas H., Walls M., Al-Hendy A., Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 1059825.
14. Plottel C.S., Blaser M.J. Microbiome and malignancy. *Cell Host Microbe.* 2011; 10 (4): 324–335.
15. Williams C.L., Garcia-Reyero N., Martyniuk C.J., et al. Regulation of endocrine systems by the microbiome: perspectives from comparative animal models. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2020; 292: 113437.
16. Baker J.M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M.M. Estrogen – gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017; 103: 45–53.
17. 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.
18. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ. Microbiol.* 2017; 19 (1): 29–41.
19. Lindheim L., Bashir M., Münzker J., et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0168390J.
20. Torres P.J., Siakowska M., Banaszewska B., et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103 (4): 1502–1511.
21. Round J.L., Mazmanian S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9 (5): 313–323.
22. Macpherson A.J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science.* 2004; 303 (5664): 1662–1665.
23. Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N., et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013; 341 (6145): 569–573.
24. Uzuner C., Mak J., El-Assaad F., Condous G. The bidirectional relationship between endometriosis and microbiome. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1110824.
25. Łaniewski P., İlhan Z.E., Herbst-Kralovetz M.M. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat. Rev. Urol.* 2020; 17 (4): 232–250.
26. Qi X., Yun C., Pang Y., Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes.* 2021; 13 (1): 1–21.
27. Kwa M., Plottel C.S., Blaser M.J., Adams S. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 2016; 108 (8): djw029.
28. Wei Y., Tan H., Yang R., et al. Gut dysbiosis-derived β -glucuronidase promotes the development of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2023; 120 (3 Pt. 2): 682–694.
29. Zheng W., Lin X., Chen H., et al. Gut microbiota and endometrial cancer: research progress on the pathogenesis and application. *Ann. Med.* 2025; 57 (1): 2451766.
30. Sobstyl M., Brecht P., Sobstyl A., et al. The role of microbiota in the immunopathogenesis of endometrial cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (10): 5756.
31. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М. и др. Синдром гиперандрогенеза у девочек-подростков. Российский педиатрический журнал. 2024; 27 (1): 55–60.
32. Guo Y., Qi Y., Yang X., et al. Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota. *PLoS One.* 2016; 11 (4): e0153196.

33. Qi X., Yun C., Sun L., et al. Gut microbiota – bile acid – interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat. Med.* 2019; 25 (8): 1225–1233.
34. Sun J., Wang M., Kan Z. Causal relationship between gut microbiota and polycystic ovary syndrome: a literature review and Mendelian randomization study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024; 15: 1280983.
35. Salliss M.E., Farland L.V., Mahnert N.D., Herbst-Kralovetz M.M. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum. Reprod. Update*. 2022; 28 (1): 92–131.
36. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г., Малирова К.С. Роль ферроптоза в патогенезе и прогрессировании эндометриоза. История вопроса и новые данные. Проблемы репродукции. 2023; 29 (5): 92–101.
37. Colonetti T., Colonetti L., Roever L., et al. Gut and vaginal microbiota in the endometriosis: systematic review and meta-analysis. *BioMed Res. Int.* 2023.
38. Адамян Л.В., Припутневич Т.В., Пивазян Л.Г. и др. Гиперпролиферативные заболевания женских половых органов и микробиота кишечника: эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия. Проблемы репродукции. 2023; 29 (4): 44–49.
39. Iavarone I., Greco P.F., La Verde M., et al. Correlations between gut microbial composition, pathophysiological and surgical aspects in endometriosis: a review of the literature. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59 (2): 347.
40. Alizadehmohajera N., Shojaeifar S., Nedaeiniac R., et al. Association between the microbiota and women's cancers – cause or consequences? *Biomed. Pharmacother.* 2020; 127: 110203.
41. Адамян Л.В., Припутневич Т.В., Гаврилова Т.Ю., Григорян И.Э. Миома матки и микробиота эндометрия: имеется ли взаимосвязь? Проблемы репродукции. 2022; 28 (6): 164–169.
42. K. V.K., Bhat R.G., Rao B.K., R. A.P. The gut microbiota: a novel player in the pathogenesis of uterine fibroids. *Reprod. Sci.* 2023; 30 (12): 3443–3455.
43. Yang Q., Ciebiera M., Bariani M.V., et al. Comprehensive review of uterine fibroids: developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocr. Rev.* 2022; 43 (4): 678–719.
44. Hamamah S., Barry F., Vannier S., et al. Infertility, IL-17, IL-33 and microbiome cross-talk: the extended ARIA-MeDALL Hypothesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (22): 11981.
45. 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.
46. 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.

Intestinal Microbiota and Reproductive System

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RAS^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{2,3,4}, L.G. Pivazyan¹, Ye.A. Zarova⁵, M.Sh. Salanova⁶, S.L. Barsegyan⁵, T.S. Khachaturyan⁷

¹ V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

² Russian University of Medicine

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

⁶ M.V. Lomonosov Moscow State University

⁷ Yaroslavl State Medical University

Contact person: Madina Sh. Salanova, madina.salanova@mail.ru

The article explores the relationship between gut microbiota and the female reproductive system, focusing on the role of dysbiosis in the development of gynecological disorders such as endometriosis, polycystic ovary syndrome (PCOS), infertility, uterine fibroids and tumors. The gut microbiota functions as a metabolically and immunologically active organ, participating in the regulation of hormonal balance, including estrogen metabolism, and modulating immune responses and inflammatory processes. Dysbiotic changes are associated with chronic inflammation, disruption of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, and an increased risk of reproductive pathologies. The article discusses modern approaches to microbiota modulation, including the use of probiotics, prebiotics, and combination therapies, as well as the potential of microbiome-based biomarkers for diagnosis and treatment. The need for further research to develop personalized therapeutic strategies is emphasized.

Keywords: microbiome, gut microbiota, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, cervical cancer, endometriosis, polycystic ovary syndrome (PCOS), uterine fibroids, infertility



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 Российской
университет
медицины

⁴ Российский
университет
дружбы народов
им. Патрика Лумумбы

Перекрут придатков матки у детей: диагностические сложности «заболевания-хамелеона»

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, П.О. Никифорова^{1, 2}, И.А. Меленчук¹,
М.С. Ширинянц⁴, Р.П. Бильченко¹

Адрес для переписки: Полина Олеговна Никифорова, pol_nikiforova@mail.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Меленчук И.А. и др. Перекрут придатков матки у детей: диагностические сложности «заболевания-хамелеона». Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (45): 78–84.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-45-78-84

Перекрут придатков матки – ургентное состояние в гинекологии, при котором происходит полный или частичный перекрут яичника и/или маточной трубы, сопровождающийся нарушением артериального кровоснабжения. Как правило, торсия яичника связана с опухолевидным образованием. Вместе с тем причинами перекрута придатков матки могут быть и анатомические особенности расположения яичников у детей, чрезмерная длина связочного аппарата малого таза, интенсивные физические нагрузки.

Проанализированы научные публикации, размещенные в базах данных PubMed, Cochrane Library и Google Scholar. Основное внимание удалено исследованиям, в которых рассматривались распространенность, диагностические методы и клинические проявления перекрута придатков матки.

Представленные клинические наблюдения подчеркивают разнообразие проявлений заболевания и важность индивидуального подхода к диагностике и лечению. В первом случае старый перекрут привел к аднексэктомии из-за отсроченной постановки диагноза и необратимой ишемии придатков матки. Второй случай демонстрирует возможность органосохраняющего лечения при раннем выявлении и мягком перекруте придатков матки.

Ключевые слова: перекрут придатков матки, клинический случай, девочки, подростки, новообразования яичников, органосохраняющая операция, аднексэктомия

Введение

Перекрут придатков матки (ППМ) – ургентное состояние в гинекологии, характеризующееся полным или частичным перекрутом яичника и/или маточной трубы. Как следствие – нарушение артериального кровоснабжения, развитие ишемии и некроза тканей [1].

Указанная патология занимает пятое место по частоте среди оперативных вмешательств в гинекологической практике. Согласно данным разных авторов, на ее долю в структуре острых гинекологических заболеваний приходится 2,7–7% [2, 3]. ППМ встречается у детей любого возраста, даже антенатального, но чаще проявляется у девочек



в возрасте 8–16 лет (средний возраст – 12,5 года) [4]. Обычно ППМ развивается при увеличении яичника, например, из-за опухолевидного образования размером 5 см и более [2]. Торсия яичника происходит из-за смещения его центра тяжести, что приводит к его вращению вокруг оси, образованной воронко-тазовой связкой и собственной связкой яичника, с последующей фиксацией в ротированном положении. Однако ППМ может возникать и в отсутствие опухолевидного компонента [5]. В таком случае ППМ объясняют чрезмерной длиной связок малого таза, анатомическими особенностями расположения яичников в детском возрасте (чем младше ребенок, тем выше яичники расположены в брюшной полости), интенсивными физическими нагрузками, резким изменением положения тела и констипацией [6, 7]. В 60% случаев ППМ возникает с правой стороны, поскольку сигмовидная кишка ограничивает пространство для смещения придатков [8].

Постановка диагноза может оказаться отсроченной. Тогда неизбежны осложнения, в частности снижение репродуктивного потенциала, асептический некроз тканей или самоампутация придатка матки. Частота осложнений при опухолях и опухолевидных образованиях матки, по данным разных авторов, составляет 36,5–53,7% [9]. Это связано с относительно неспецифичной клинической картиной, вариабельностью симптомов и отсутствием достаточных клинических или диагностических критерии для подтверждения диагноза на дооперационном этапе.

Во избежание диагностических ошибок целесообразно включать ППМ в диагностический поиск как «заболевание-хамелеон».

Клинический случай 1

Пациентка А., 11 лет. Родители девочки обратились за помощью к специалисту областной больницы в марте 2022 г. по месту жительства по поводу боли в левой подвздошной области в течение четырех часов, тошноты и рвоты после приема пищи, а также повышения температуры тела до 37,3 °C. Родители самостоятельно давали ребенку Но-шпу (дротаверин) 40 мг однократно, Нурофен (ибупрофен) 200 мг однократно и Анальгин (метамизол натрия) 500 мг однократно, но без эффекта.

При пальпации в области живота – болезненность над лоном слева и опухолевидное образование. Данные ультразвукового исследования (УЗИ): образование в проекции левого яичника размером 4,7 × 3,8 × 4,8 см с неоднородной структурой и четкими контурами, старый перекрут левых придатков матки (рис. 1). Выявлено также небольшое количество свободной жидкости в полости малого таза (0,8 см). Заключение: эхопризнаки образования левого яичника, предположительно кисты желтого тела. После консультации гинеколога был поставлен диагноз «аднексит слева» и назначены антибактериальная терапия (джозамицин 500 мг по одной-две таблетки в день за час до еды в течение семи дней) и наблюдение

в динамике под контролем УЗИ на шестой-седьмой день менструального цикла. Однако через три дня после начала лечения мать ребенка настояла на выписке. Пациентку выписали в состоянии средней тяжести с заключением: воспалительные заболевания женских газовых органов неуточненные (острое проявление). Основной диагноз: аднексит слева. Сопутствующий диагноз: фолликулярная киста яичника слева.

В августе 2024 г. у девочки повторно возник абдоминальный болевой синдром, сопровождавшийся тошнотой и рвотой. Боль в левой подвздошной области иррадиировала в поясницу и усиливалась при физической нагрузке. Вскоре у пациентки повысилась температура до 37,8 °C с ознобом. После обращения в областную больницу был поставлен диагноз кисты яичника слева. Проведены консервативная терапия и динамическое наблюдение. Пациентку выписали через неделю с рекомендацией проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (ОМТ) в динамике.

В сентябре по результатам МРТ ОМТ зафиксировано в позадиматочном пространстве слева образование неправильной формы размером 92 × 70 × 61 мм с нечеткой визуализацией ткани яичника (рис. 2).



Рис. 1. УЗИ ОМТ пациентки А., 11 лет: объемное образование левых придатков матки, старый перекрут левых придатков матки

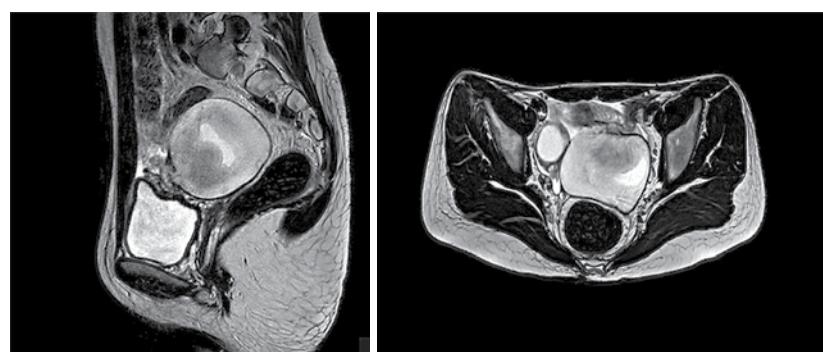


Рис. 2. МРТ ОМТ пациентки А., 11 лет: объемное образование в проекции левых придатков матки



Кроме того, обнаружена свободная жидкость в полости таза. Заключение МРТ: геморрагическая киста слева.

Пациентку направили на консультацию в Российскую детскую клиническую больницу (РДКБ) – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, где было принято решение



Рис. 3. Пациентка А., 11 лет: интраоперационная картина старого перекрута левых придатков матки



Рис. 4. Пациентка А., 11 лет: интраоперационная картина после аднексэктомии слева

о госпитализации. Данные осмотра: оволосение по женскому типу, слизистая оболочка вульвы розового цвета, клитор не гипертрофирован, выделения светлые, слизистые. При ректоабдоминальном обследовании выявлено тугоэластичное образование в области левых придатков диаметром 8 см, безболезненное при пальпации. Анализы крови и мочи в пределах возрастных норм. УЗИ ОМТ: матка в anteflexio размером 40 × 21 × 34 мм, шейка – 29 × 22 мм, структура миометрия однородная. Размер правого яичника 33 × 22 × 23 мм. Со стороны левого яичника визуализируется округлое образование неоднородной структуры размером 92 × 70 × 61 мм. Заключение: доброкачественное новообразование левого яичника; нельзя исключить старый перекрут левых придатков матки.

На основании клинико-анамнестических данных и лабораторных исследований выставлен диагноз: доброкачественное образование левого яичника, осложненное старым ППМ слева. Принято решение об оперативном лечении.

Пациентке выполнили операцию лапароскопическим методом. Интраоперационно при ревизии органов брюшной полости и малого таза обнаружен старый перекрут левых придатков матки на 360° вокруг собственной оси в диаметре до 8 см (рис. 3). Правые придатки матки без особенностей. Тело матки нормального размера с серозным блестящим покровом. В связи с не жизнеспособностью левых придатков матки принято решение о выполнении аднексэктомии слева. Некротизированное образование извлечено из брюшной полости в эндобаге. Макропрепарат: стенка конгломерата гладкая, синюшно-черного цвета, содержимое представляет собой стуки старой крови (рис. 4).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на третий сутки после оперативного вмешательства.

Клинический случай 2

Пациентка В., 13 лет, в сентябре 2024 г. начала испытывать боль в нижней части живота, без иррадиации, тошноты и рвоты. Пациентка не обращалась за медицинской помощью и самостоятельно принимала ибупрофен 400 мг, Фосфалюгель (алиюния фосфат) 16 г однократно, дротаверин 40 мг однократно, Слабилен (натрия пикосульфат) 5 мг однократно и лоперамид 2 мг однократно, однако болевой синдром не купировался.

Пациентка и ее родители обратились в хирургическое отделение областной больницы по месту жительства. При осмотре и пальпации признаков острой хирургической патологии не выявлено.

На следующий день боль внизу живота усилилась, появилась однократная рвота. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка госпитализирована в хирургическое отделение областной больницы для дальнейшего обследования и лечения.



*Рис. 5. МРТ ОМТ пациентки В., 13 лет:
объемное образование в проекции правого яичника*

По данным УЗИ ОМТ, выполненного в стационаре, выявлено объемное образование в области малого таза. МРТ ОМТ показала кистозно-солидное образование в правом яичнике с геморрагическим компонентом и мультифолликулярную структуру левого яичника (рис. 5). Анализы крови на онкомаркеры были в пределах возрастной нормы. Врачи приняли решение направить пациентку в РДКБ – филиал РНИМУ им. Н.И. Пирогова для дальнейшего обследования и лечения. Результаты гинекологического осмотра в РДКБ: оволосение по женскому типу, клитор не гипертрофирован, слизистая оболочка вульвы розового цвета, выделения светлые и слизистые. При ректоабдоминальном обследовании пальпировалось образование диаметром до 10 см, тугоэластическое, умеренно подвижное, болезненное. Данные УЗИ ОМТ: матка в anteflexio размером 45 × 32 × 38 мм, шейка – 32 × 24 мм, структура миометрия однородная. Размер правого яичника 39 × 23 × 26 мм, мультифолликулярное строение. Визуализируется образование неоднородной структуры размером 96 × 75 × 86 мм, вероятно исходящее из левого яичника. Заключение: доброкачественное новообразование левого яичника. Дифференциальная диагностика проводилась со старым перекрутом левых придатков матки. Было принято решение об оперативном вмешательстве путем лапароскопии.

Интраоперационно обнаружен мягкий перекрут правых придатков матки на 180° вокруг собственной оси с вовлечением правого яичника за счет округлого образования диаметром до 12 см (рис. 6). Левые придатки матки без особенностей. Тело матки нормального размера, серозный покров гладкий, блестящий. С помощью зажимов проведены деторсия правых придатков матки и цистэктомия справа с использованием биполярной коагуляции (рис. 7). Удаленное образование извлечено из брюшной полости в эндо-баге. Макропрепарат: стенка кисты гладкая, содержащее прозрачное.

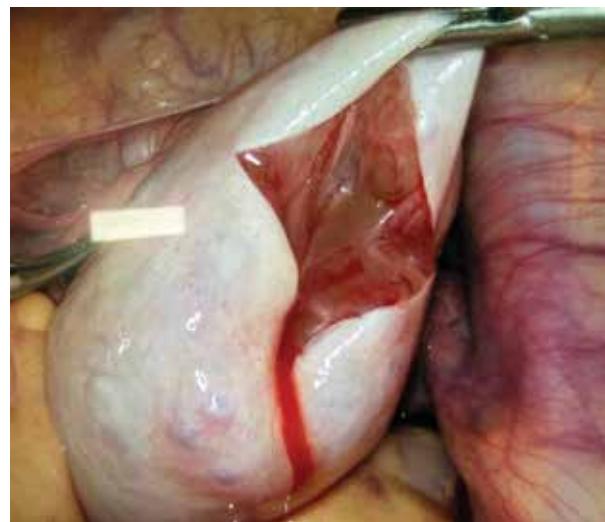
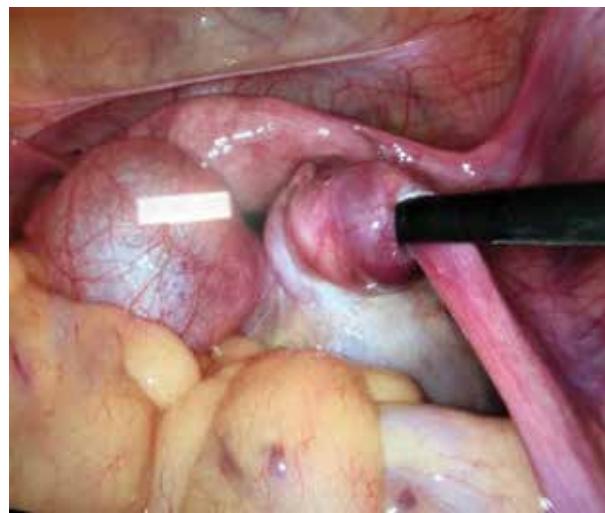


Рис. 6. Пациентка В., 13 лет: интраоперационная картина мягкого (нетугого) перекрут правых придатков матки

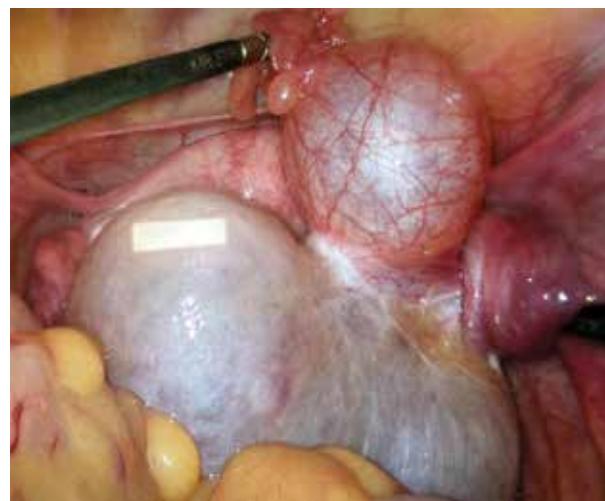


Рис. 7. Пациентка В., 13 лет: интраоперационная картина после деторсии правых придатков матки. Визуализируется лимфостаз в проекции правого яичника



Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на третий сутки после оперативного вмешательства.

Обсуждение

Перекрут придатков матки представляет собой сложную диагностическую задачу, особенно в детском возрасте, поскольку клинические проявления могут варьировать от умеренной боли в животе до острых хирургических состояний. УЗИ, будучи доступным и неинвазивным методом, играет ключевую роль в определении ППМ. Кроме того, при ППМ могут развиваться ишемия и асептический некроз тканей. В связи с этим крайне важно своевременно и точно диагностировать данное заболевание. Хирургическая тактика при неосложненном или мягким (нетугом) перекруте и при массивном некрозе придатков различна.

Представленные клинические случаи подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациенток. Педиатры, хирурги и детские гинекологи должны работать совместно, направляя усилия на анализ симптоматики и своевременное проведение диагностических исследований.

Улучшение исходов лечения детей с ППМ, снижение риска диагностических ошибок и повышение качества жизни пациенток невозможны без совершенствования как протоколов лечения, так и диагностических навыков у медицинского персонала.

Диагностика и лечение

Для диагностики ППМ необходимо прежде всего собрать подробный анамнез, провести физикальное и ректоабдоминальное исследование, инструментальную и лабораторную диагностику.

При сборе анамнеза следует обращать внимание на время возникновения боли и ее характер, наличие тошноты и рвоты, температуру тела. Частота встречаемости болевого синдрома при ППМ достаточно высока – 70–90%. Субфебрильная температура отмечается значительно реже – в 2–20% случаев. Среди симптомов ППМ на долю тошноты и рвоты приходится 30–50% [10]. Болевой синдром напрямую связан с длительностью ишемии придатков матки и, как правило, сопровождается тошнотой [11]. Температура тела у некоторых пациенток может повышаться до субфебрильных цифр, но это не является прогностическим признаком.

При физикальном обследовании определяется болезненность при пальпации. Необходимо учитывать, что боль не всегда локализуется в проекции ППМ, иногда носит диффузный характер, что более специфично для детского возраста [11–13]. В ходе ректоабдоминального обследования можно пропальпировать объемное образование в проекции придатков матки [11, 12, 14].

УЗИ ОМТ характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью, но единых УЗ-критериев для постановки диагноза ППМ не существует.

Если при УЗИ ОМТ визуализируются увеличение размеров яичника на стороне перекрута, опухолевидное образование в проекции яичника, а также смещение яичника книзу от матки, следует заподозрить ППМ [11]. При визуализации свободной жидкости в брюшной полости необходимо подумать о некрозе яичника. Наличие свободной жидкости также может свидетельствовать о физиологической реакции на болевой синдром [15, 16]. Чаще всего при ППМ результаты УЗИ ОМТ указывают на анэхогенное образование в полости малого таза с отсутствием визуализации яичника или придатка с соответствующей стороны [8]. Важно помнить, что при допплерографическом исследовании отсутствие кровотока не является определяющим признаком ППМ [8, 17].

Компьютерная томография (КТ) ОМТ и МРТ ОМТ являются дополнительными методами инструментальной диагностики. КТ ОМТ – неспецифический маркер, проводить это исследование при диагностике данного заболевания не стоит. В свою очередь МРТ ОМТ удлиняет время диагностического поиска, что может привести к некрозу придатков матки.

Золотым стандартом диагностики ППМ признана диагностическая лапароскопия. Она удачно сочетает в себе возможности как более детальной диагностики характера и местоположения образования, которое вызвало перекрут, так и удаления его эндоскопическим путем [18, 19].

При лабораторном исследовании крови можно наблюдать лейкоцитоз ($20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$) и незначительное увеличение скорости оседания эритроцитов [18]. Иногда повышается уровень С-реактивного белка [13]. Патогномоничных маркеров для лабораторной диагностики ППМ на данный момент не существует [8, 20, 21]. Если при проведении УЗИ ОМТ в области новообразования визуализируются перегородки и/или анэхогенные и гетерогенные включения, целесообразно оценить уровни онкомаркеров (СА-125, альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин человека), которые при онкологическом процессе могут быть повышенены [22, 23].

Таким образом, пренебрежение гинекологическим анамнезом, отсутствие дооперационного УЗИ ОМТ и онкологической настороженности влекут за собой диагностические ошибки при ППМ [24].

Поскольку ППМ относится к хирургической патологии, требующей экстренного вмешательства, исход операции напрямую зависит от времени постановки диагноза и начала лечения [7]. После появления первых клинических признаков жизнеспособность придатков постепенно снижается вследствие ишемии [1, 6]. Отметим, что у яичника имеется механизм компенсации окклюзионного процесса – двойное кровоснабжение из двух разных артерий [25]. Скорость развития ишемии и последующего некроза зависит от вида перекрута. При тугом перекруте ишемия придатков развивается значительно быстрее, чем при мягким (нетугом) [1].



В настоящее время предпочтение отдается лапароскопическому методу.

Интраоперационно необходимо провести ревизию органов малого таза и осмотреть придатки для оценки перекрута и определения лечебной тактики.

В случае тугого перекрута наблюдаются явные признаки некроза придатков матки: изменение и потеря анатомических контуров, багрово-синюшный, а иногда и черный цвет. При обнаружении этих признаков необходимо провести аднексэктомию.

Если при осмотре придатков матки визуализируется сохранение анатомических контуров с выраженным отеком и темно-розовым цветом, целесообразно придерживаться органосохраняющей тактики, поскольку перекрут нетугой. Сегодня используется методика деторсии ротированной структуры [26, 27]. После раскручивания придатка матки сохраняется выраженный отек яичника, который можно ошибочно принять за кистозный компонент. В случае находки объемного образования в проекции

яичника необходимо провести цистэктомию [28]. По данным исследований, после деторсии ротированного придатка матки яичник сохраняет свою функцию [29, 30].

Лапаротомия тоже может использоваться при ППМ, но только при подозрении на малигнизацию процесса. Об этом свидетельствуют бугристая структура конгломерата, папиллярные разрастания, выпот в брюшной полости и наличие метастазов [31, 32].

Заключение

Представленные клинические случаи подтверждают сложность диагностики и лечения ППМ. Нередко диагноз остается нераспознанным, что может привести к серьезным последствиям. Своевременное обращение девочек с абдоминальным болевым синдромом к детским гинекологам крайне важно в аспекте более точной диагностики и адекватной тактики лечения. *

Литература

1. Adeyemi-Fowode O., McCracken K.A., Todd N.J. Adnexal torsion. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2018; 31 (4): 333–338.
2. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Короткова С.А. и др. Перекрут матки в гинекологии детей и подростков (редчайший случай в клинической практике). Проблемы репродукции. 2021; 27 (2): 84–89.
3. Селихова М.С., Яхонтова М.А., Зверева Е.С., Калачева Л.С. Опыт применения органосохраняющего подхода при перекруте придатков матки у девочек-подростков. РМЖ. Мать и дитя. 2024; 7 (1): 45–50.
4. Чебан О.С., Слепуха Н.В., Демидова Т.В., Вырныгора И.Г. Перекрут яичников у девочек подросткового возраста: важность своевременной диагностики и коррекции. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2024; 20 (2): 78–84.
5. Окунев Н.А., Окунева А.И., Бегоулова Е.Г. и др. Перекрут придатков матки у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2020; 10 (1): 69–74.
6. Серов В.Н., Сухих Г.Н., Савельева Г.М. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
7. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Яцык С.П., Гераськина С.Г. Абдоминальный болевой синдром у девочек при опухолях и опухолевидных образованиях придатков матки. Российский педиатрический журнал. 2015; 18 (3): 54–59.
8. Адамян Л.В., Дьяконова Е.Ю., Сибирская Е.В. и др. Хирургическая тактика при перекруте придатков матки у детей. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014; 4 (57): 35–41.
9. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М. и др. «Острый живот» у девочек при опухолях и опухолевидных образованиях придатков матки. Проблемы репродукции. 2014; 20 (6): 49–53.
10. Gharib A., Carpenter C.R. Ovarian torsion. In: Pines J.M., Raja A.S., Bellolio F., Carpenter C.R. (eds.) Evidence-based emergency care: diagnostic testing and clinical decision rules. Wiley, 2023; 489–496.
11. Marcinkowski K., Saul D., Gould S., et al. Application of a composite score to predict adnexal torsion in premenarchal and menarchal children and adolescents. *J. Pediatr. Surg.* 2024; 59 (3): 509–514.
12. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Жуков С.В. и др. О возможности использования шкал боли в условиях стационара. Современные проблемы науки и образования. 2020; 4: 148–148.
13. Awal S., Regmi P.R., Prajapati N. Not every twist is ovarian torsion: a case report of isolated torsion of the fallopian tube in a child. *Ann. Med. Surg.* 2023; 85 (8): 4142–4144.
14. Sivapragasam V., Gopinath K.R., Manjappa A.A. Adnexal torsion in adolescents: a case series. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynecology.* 2023; 14 (6): 639–643.
15. Garde I., Paredes C., Ventura L., et al. Diagnostic accuracy of ultrasound signs for detecting adnexal torsion: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023; 61 (3): 310–324.
16. Bardin R., Perl N., Mashiach R., et al. Prediction of adnexal torsion by ultrasound in women with acute abdominal pain. *Ultraschall Med.* 2020; 41 (6): 688–694.
17. Meyer R., Meller N., Mohr-Sasson A., et al. Clinical features of isolated Fallopian tube torsion: evidence from a large series. *Hum. Fertil. (Camb.).* 2023; 26 (5): 971–977.



18. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е. и др. Опухоли и опухолевидные образования придатков матки в практике детского гинеколога. Детская хирургия. 2016; 20 (6): 320–323.
19. Павленко Н.И., Писклаков А.В., Дука М.В. и др. Особенности клинической картины, диагностики и лечения при перекруте придатков матки у детей. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2024; 20 (1): 74–82.
20. Бебенина А.А., Чундокова М.А., Голованев М.А. Перекрут придатков матки у девочки 12 лет. Детская хирургия. 2021; 25 (3): 220–223.
21. Ostrowski P, Bonczar M, Michalczak M, et al. The anatomy of the uterine artery: a meta-analysis with implications for gynecological procedures. Clin. Anat. 2023; 36 (3): 457–464.
22. Lertkhachonsuk A.A., Buranawongtrakoon S., Lekskul N., et al. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2020; 46 (11): 2287–2291.
23. Lee T, Teng T.Z.J., Shelat V.G. Carbohydrate antigen 19–9 – tumor marker: past, present, and future. World J. Gastrointest. Surg. 2020; 12 (12): 468–490.
24. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В. Абдоминальный синдром у детей и подростков вследствие гинекологической патологии. Ошибки диагностики и лечения. Акушерство и гинекология. 2012; 2: 96–101.
25. Netter F.H. Netter Atlas of Human Anatomy: Classic Regional Approach-Ebook. Elsevier Health Sciences, 2022.
26. Chang-Patel E.J., Wong J.M.K., Gould C.H., Demirel S. Adnexal torsion: a review of diagnosis and management strategies. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2022; 34 (4): 196–203.
27. Chaykivska E, Gyzha L, Pereyaslov A, Nykyforuk O. Our experience in diagnosis and treatment of children with adnexal torsion. Translational & Clinical Medicine – Georgian Medical Journal. 2024; 9 (1): 23–27.
28. Козлов Ю.А., Полоян С.С., Марчук А.А. и др. Использование ICG-навигации при органосохраняющих резекциях тератом яичников у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2023; 13 (2): 237–246.
29. Harkins G. Ovarian torsion treated with untwisting: second look 36 hours after untwisting. J. Minim. Invasive Gynecol. 2007; 14 (3): 270.
30. Aziz D, Davis V, Allen L, Langer J.C. Ovarian torsion in children: is oophorectomy necessary? J. Pediatr. Surg. 2004; 39 (5): 750–753.
31. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Клиника и диагностика доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек (аналитический обзор). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016; 4 (69): 18–26.
32. Сибирская Е.В., Шарков С.М., Шостенко А.В., Медведева А.О. Злокачественные новообразования яичников у детей и подростков. Детская хирургия. 2018; 22 (5): 258–262.

Adnexial Torsion in Children: Diagnostic Complexities of a ‘Chameleon Disease’

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1, 2, 3}, P.O. Nikiforova^{1, 2}, I.A. Melenchuk¹, M.S. Shirinyants⁴, R.P. Bilchenko¹

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

⁴ Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Polina O. Nikiforova, pol_nikiforova@mail.ru

Uterine appendage torsion is an urgent condition in gynecology in which complete or partial torsion of the ovary and/or fallopian tube occurs, accompanied by a violation of arterial blood supply. As a rule, ovarian torsion is associated with a tumor-like formation. But the causes of twisting of the uterine appendages may also be anatomical features of the location of the ovaries in children, excessive length of the ligamentous apparatus of the pelvis, intense physical exertion. The scientific publications published in the databases PubMed, Cochrane Library and Google Scholar are analyzed. The main focus is on studies that examined the prevalence, diagnostic methods, and clinical manifestations of uterine appendage torsion. The clinical observations presented in the article emphasize the variety of manifestations of the disease and the importance of an individual approach to diagnosis and treatment. In the first case, the 'old twist' led to an adnexitomy due to missed time in diagnosis and irreversible ischemia of the uterine appendages. The second case demonstrated the possibility of organ-preserving treatment with early detection and mild torsion of the uterine appendages.

Keywords: uterine appendage torsion, clinical case, girls, adolescents, ovarian neoplasms, organ-preserving surgery, adnexitomy



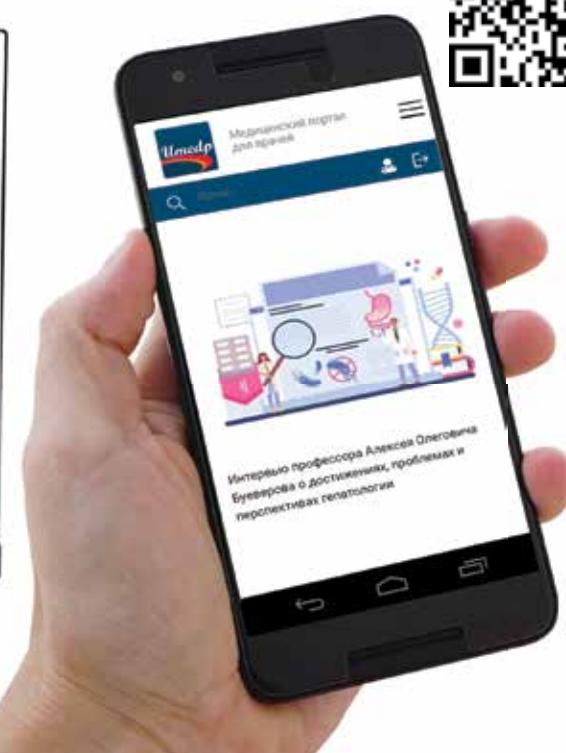
Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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/umedpportal>

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



Стратегия ведения пациенток с CIN различной степени тяжести

Рост диагностируемых предраковых и раковых заболеваний шейки матки делает актуальным применение оптимальных схем системной и местной коррекции предраковых заболеваний шейки матки с помощью препаратов, таргетно воздействующих на патогенез цервикальных дисплазий. Рассмотрению эффективных терапевтических возможностей при преинвазивных заболеваниях шейки матки был посвящен симпозиум, организованный в рамках XXVI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя».



Профессор, д.м.н.
И.А. Аполихина

Вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска является ведущим этиологическим фактором развития инвазивного рака шейки матки (РШМ) и предшествующих ему цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN). Как отметила Инна Анатольевна АПОЛИХИНА, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, ВПЧ по онкогенности занимает второе место среди инфекций, вызывающих рак. Ежегодно в мире диагностируется около 570 тыс. новых случаев

Особенности ведения пациенток с CIN различной степени тяжести согласно текущим клиническим рекомендациям

РШМ, а также более 10 млн случаев CIN 2–3 и 30 млн CIN 1. В России ежегодно выявляется 16 тыс. новых случаев рака. Средний показатель заболеваемости РШМ в нашей стране составляет 15,7 на 100 тыс. женщин, что значительно превышает рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) показатель снижения заболеваемости – 4 на 100 тыс. женщин. Всего в России с 2007 по 2018 г. РШМ был диагностирован у 187 013 женщин¹. Более 90% инвазивного РШМ обусловлено наиболее канцерогенными штаммами ВПЧ 16-го и 18-го типов. В 50–80% случаев CIN 2–3 вирусная ДНК онкогенных типов ВПЧ 16-го и 18-го типов уже интегрирована в геном клетки. Согласно Международной гистологической классификации ВОЗ (2020), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) подразделяются на внутриэпителиальное поражение плоского эпителия низкой степени (LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesions) и внутриэпителиальное поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL, high-grade

squamous intraepithelial lesions). LSIL включает койлоцитоз, CIN 1 и характеризуется низким риском прогрессирования (60% регрессируют). HSIL включают умеренную дисплазию (CIN 2), тяжелую дисплазию (CIN 3) и внутриэпителиальный рак (CIS, carcinoma *in situ*). Плоскоклеточный рак – это инвазивная карцинома. В настоящее время общепринятой цитологической классификацией заболеваний шейки матки считается классификация Бетесда. Безусловно, в разных странах скрининговые программы имеют свои особенности. Скрининг РШМ предлагается женщинам в возрасте от 21 года до 65 лет. ВПЧ-тестирование один раз в пять лет считается допустимым вариантом, как и Co-test (цитология + ВПЧ-тест). Цитологическое исследование рекомендуется проводить один раз в три года. При выявлении изменения цитологии на скрининге возможно проведение иммуноцитохимии: положительная экспрессия p16/Ki-67 («двойная метка») при ASCUS, ASC-H, LSIL предполагает высокую вероятность HSIL².

¹ Muntyanu A., Nechaev V., Pastukhova E., et al. Risk factors and communities disproportionately affected by cervical cancer in the Russian Federation: a national population-based study. Lancet Reg. Health Eur. 2022; 20: 100454.

² Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом России. М., 2024. https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/597_3.



XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

Длительная персистенция ВПЧ подавляет механизмы естественной противоопухолевой защиты, делая клетку невидимой для иммунной системы. Вирусный геном интегрируется в ДНК клетки хозяина и запускает выработку онкобелков E6/E7, которые стирают клеточные рецепторы с поверхности клетки, блокируют белки контроля деления клеток и апоптоз клетки. Механизмы противоопухолевой самозащиты выключаются, запускается опухолевый процесс.

В клинических рекомендациях Минздрава России 2024 г. сказано, что в дополнение к основной тактике возможно лечение лекарственными средствами продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующей и поддерживающей прогрессию CIN. В исследованиях получены положительные результаты в отношении препаратов на основе диндолилметана и др.² Особого внимания заслуживает отечественный лекарственный препарат Цервикон-ДИМ с активным веществом диндолилметан (ДИМ) 100 мг. Цервикон-ДИМ выпускается в форме вагинальных суппозиториев и входит в фармакологическую группу «прочие противоопухолевые препараты». Лекарственный препарат Цервикон-ДИМ с прямым показанием – лечение дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) шейки матки – способствует элиминации ВПЧ-инфицированных клеток, проявляет противоопухолевую активность в отношении ВПЧ-инфицированных клеток, повышает вероятность регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Доказательная база эффективности диндолилметана основана

на 707 международных публикациях, размещенных в PubMed. В доклинических и клинических исследованиях продемонстрирована противоопухолевая активность диндолилметана – от торможения выработки белков E6/E7 до индукции апоптоза и трансформации в раковые клетки^{3,4}. Как известно, поврежденные вирусом клетки не восстанавливаются, их можно только уничтожить. Установлено, что регрессия LSIL может произойти за 13,8 месяца, что обуславливает необходимость продолжительного лечения. Полный цикл обновления клеток многослойного плоского эпителия составляет 3–6 месяцев. Продолжительность лечения зависит от динамики показателей цитологического исследования и расширенной кольпоскопии.

Препарат Цервикон-ДИМ рекомендуется применять по одному суппозиторию два раза в сутки в течение трех месяцев. Трехмесячный курс лечения может быть продлен до шести месяцев.

Профессор И.А. Аполихина акцентировала внимание на доказательной базе оригинального российского препарата Цервикон-ДИМ, включающей три рандомизированных клинических исследования, но более подробно остановилась на результатах многоцентрового наблюдательного исследования «Церера» с участием десяти российских центров.

В исследовании «Церера» оценивали влияние лекарственного препарата Цервикон-ДИМ в форме вагинальных суппозиториев на течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии (HSIL/LSIL), ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, в условиях реальной клинической практики⁵. В исследование было

включено 140 женщин старше 18 лет с подтвержденным диагнозом LSIL или HSIL (после проведения эксцизии) и подтвержденным положительным ВПЧ. 132 пациентки завершили шестимесячный курс лечения препаратом Цервикон-ДИМ. Первичной целью исследования была оценка влияния препарата Цервикон-ДИМ на цитологический исход и клинические признаки, вторичной – анализ его влияния на элиминацию инфекции ВПЧ и оценка безопасности курсовой терапии. До и после лечения анализировались результаты цитологического исследования, ПЦР-тестирования на ВПЧ, расширенной кольпоскопии.

Результаты исследования «Церера» подтвердили терапевтический эффект препарата Цервикон-ДИМ при легкой и умеренной дисплазии шейки матки. По данным цитологического исследования, регресс заболевания в группе LSIL составил 81%, в группе HSIL регресс верифицирован у всех женщин, явившихся на контрольный визит.

NB

Исследование «Церера»: выводы

- ✓ Комплексное лечение пациенток с HSIL (эксцизия + Цервикон-ДИМ) позволяет достичь 100%-ного эффективного цитологического результата
- ✓ Применение препарата Цервикон-ДИМ у пациенток с LSIL обоснованно, поскольку обеспечивает достижение высокого уровня регрессии неоплазии
- ✓ Механизм действия препарата связан с противовирусным эффектом, что отражается на элиминации инфекции ВПЧ у 80% пациенток через шесть месяцев

³ Ge X., Yannai S., Rennert G., et al. 3,3'-Diindolylmethane induces apoptosis in human cancer cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996; 228 (1): 153–158.

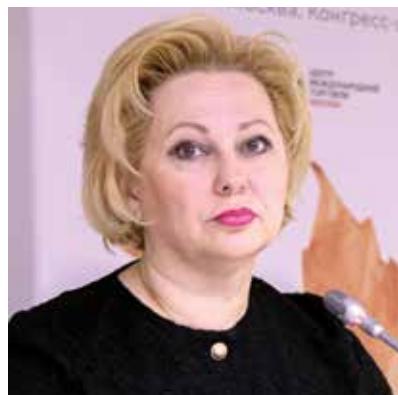
⁴ Thomson C.A., Ho E., Strom M.B. Chemopreventive properties of 3,3'-diindolylmethane in breast cancer: evidence from experimental and human studies. Nutr. Rev. 2016; 74 (7): 432–443.

⁵ Аполихина И.А., Зароченцева Н.В., Горбунова Е.А. и др. Влияние препарата с диндолилметаном на течение цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с ВПЧ-инфекцией, у пациенток в условиях рутинной клинической практики (исследование «Церера»). Акушерство и гинекология. 2025; 3: 178–188.



XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

По данным расширенной кольпоскопии, положительная динамика зафиксирована у 89% пациенток обеих групп: у 79 из 88 в группе LSIL и у 39 из 44 в группе HSIL. Элиминация ВПЧ наблюдалась у 80% пациенток обеих групп исследования.



Профессор, д.м.н.
Н.В. Зароченцева

По словам Нины Викторовны ЗАРОЧЕНЦЕВОЙ, д.м.н., профессора РАН, заместителя директора Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского по научной работе, тактика ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией четко определена в клинических рекомендациях Минздрава России (2024). При LSIL рекомендуется динамическое наблюдение с использованием цитологического исследования микропрепарата шейки матки один раз в шесть месяцев в течение 18–24 месяцев с целью выявления раннего прогрессирования. У молодых пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL и отсутствием аномальной кольпоскопической картины предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки. Хирургическое лечение показано при отсутствии регрессии через 18–24 месяца². Тем не менее может наблюдаться прогрессирование патологического процесса. Эксперт рассмотрела клинический случай.

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы:

1) комплексное лечение пациенток с HSIL (экскизия + Цервикон-ДИМ) приводит к 100-процентному цитологическому результату;

2) применение препарата Цервикон-ДИМ показано пациенткам с LSIL, так как способствует высокому уровню регрессии неоплазии;

3) курсовое применение препарата Цервикон-ДИМ приводит к элиминации ВПЧ у 80% пациенток с неоплазией.

Подходы к терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией

Пациентка О., 25 лет, в анамнезе беременностей нет. По результатам ВПЧ-теста выявлен 16-й тип, длительность персистенции вируса – четыре года. Пациентка с диагнозом LSIL наблюдалась в течение двух лет, получала противовирусную терапию (Изопринозин, Аллокин-альфа, Панавир). В период наблюдения несколько раз обращалась к гинекологу по поводу рецидивирующего бактериального vaginosa (БВ).

Через два года результаты цитологического исследования продемонстрировали со стороны экзоцервика NILM, а со стороны эндоцервика – HSIL. В октябре 2019 г. пациентке выполнили биопсию и выскабливание цервикального канала, в результате чего получено подтверждение HSIL. Последовавшие конизация шейки матки и раздельное диагностическое выскабливание также определили в эндоцервиксе HSIL. Согласно данным гистологического исследования фрагмента шейки матки – HSIL/CIN 3. Обследование в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена выявило очаги тяжелой дисплазии, carcinoma *in situ*. По результатам проведенного в январе 2020 г. ВПЧ-теста ВПЧ высокого канцерогенного риска (BKR) не обнаружен.

Таким образом, у молодой пациентки в течение двух лет патологический процесс прогрессировал от LSIL до HSIL/CIN 3. Поэтому актуальным является поиск эффективных консервативных методов

лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

В 2018 г. в Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат Цервикон-ДИМ, содержащий диндолилметан в качестве действующего вещества. Цервикон-ДИМ – единственный препарат с показанием «лечение дисплазии (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) шейки матки». «При ведении пациенток с LSIL помимо противовирусной терапии необходимо назначать препараты с доказанной противоопухолевой активностью, влияющие на апоптоз ВПЧ-инфицированной клетки», – пояснила эксперт.

Согласно рекомендациям Минздрава России (2024), при HSIL (CIN 2, CIN 3) проводится хирургическое лечение – электроэксцизия шейки матки или конизация с последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса. При обнаружении в удаленном конусе микроинвазии пациентка должна быть направлена к врачу-онкологу.

У молодых женщин с диагнозом CIN 2 при p16-негативном результате иммуногистохимии (ИГХ) допустимо динамичное наблюдение, как при LSIL. У пациенток с диагнозом CIN 2 в биоптате при p16-позитивном результате ИГХ необходима безотлагательная эксцизия шейки матки.

Если в краях резекции шейки матки или соскобе выявляется HSIL, целесообразно провести повторное оперативное лечение. При

XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

обнаружении HSIL в культе шейки матки у женщин после надвлагалищной ампутации матки лечение целесообразно проводить в стационарах 2–3-й группы².

В гайдлайне по проведению эндоцервикального кюретажа и кольпоскопии 2023 г. эндоцервикальное выскабливание (ЭЦВ) рекомендуется всем пациенткам, получающим лечение по поводу HSIL, независимо от кольпоскопической картины. Кроме того, ЭЦВ рекомендуется при неудовлетворительной кольпоскопической картине, особенно у женщин старше 40 лет. Показано, что ЭЦВ обладает диагностической значимостью у пациенток старше 40 лет с онкоцитологией ASCUS-LSIL.

При использовании эксцизионных методов лечения основная задача заключается в адекватном удалении зоны трансформации. Выявление аномальных результатов цитологии в течение первого года после проведения манипуляции свидетельствует об остаточных поражениях (не удалена вся зона трансформации). Профессор Н.В. Зароченцева продемонстрировала это на клинических примерах. Пациентка М., 29 лет, с остаточными поражениями после проведения конизации по поводу HSIL/CIN 3. Результаты гистологического исследования: фокус с CIN 3 в зоне трансформации протяженностью 3 мм, мелким полипом цервикального канала с воспалительной инфильтрацией стромы. Проведенное через шесть месяцев цитологическое исследование определило HSIL, также было выявлено наличие ВПЧ ВКР – 16-го типа (титр 7,2) и 44-го типа (3,5). Пациентке проведена повторная конизация по поводу остаточных поражений CIN 3. Результаты гистологического исследования подтвердили диагноз HSIL/CIN 3.

Пациентка С., 33 года. В анамнезе: регулярные менструации, беременности – 3, выкидыши – 1, роды – 2. На протяжении семи лет наблюдается по поводу хронического цервицита. В течение трех лет отмечается персистенция ВПЧ 16-го типа (титр 5,48). По данным онкоцитологии – LSIL/CIN 1. Между тем кольпоскопия визуализировала аномальную кольпоскопическую картину, выраженный плотный ацетобелый эпителий, грубую мозаику и пунктуацию. По результатам гистологического исследования – HSIL/CIN 2–3. Пациентке была проведена конизация шейки матки.

Через три месяца после хирургического лечения персистенция ВПЧ 16-го типа (титр 7,9) сохранилась. По данным жидкостной цитологии – HSIL/CIN 2. Кольпоскопия показала наличие аномальной кольпоскопической картины, выраженного плотного ацетобелого эпителия, мозаики и пунктуации с переходом в цервикальный канал – остаточное поражение после конизации шейки матки. Пациентке была проведена повторная конизация шейки матки. При неполном выздоровлении сохраняются остаточные поражения. Причинами рецидива могут быть неполное удаление очага поражения, персистирующая ВПЧ-инфекция в окружающих тканях, реактивация скрытой инфекции ВПЧ, вновь приобретенная ВПЧ-инфекция (после лечения). К факторам риска рецидива относят зрелый возраст, цитологию и размер поражения, историю лечения, тип зоны трансформации, размер иссеченного конуса, а также недостаточную квалификацию клинициста⁶. Согласно данным систематического обзора и метаанализа, при положительном крае резекции рецидив возникает в 17,1% случаев, при положительном ВПЧ-тесте – в 28,4%, при положительном крае резекции

и положительном ВПЧ-тесте – в 53% (рис. 1)⁷. Неслучайно в клинических рекомендациях Минздрава России (2024) указана целесообразность проведения повторного оперативного лечения, если в краях резекции шейки матки или соскобе определяется HSIL².

Одним из целесообразных методов снижения рецидивов после лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии считается комбинированное лечение с применением диндолилметана с целью снижения вирусной нагрузки и элиминации поврежденных ВПЧ клеток. Показателями эффективности лекарственной терапии являются снижение вирусной нагрузки в зоне трансформации до эксцизионных манипуляций на шейке матки и уменьшение числа рецидивов после лечения.

Выделяют адьювантную и неoadьювантную терапию. Неoadьювантная терапия проводится до хирургического вмешательства и позволяет уменьшить объем резекции. Назначение диндолилметана можно рассматривать в качестве неoadьювантной терапии ВПЧ-ассоциированной дисплазии, поскольку диндолилметан обладает множественной противоопухолевой активностью⁸.

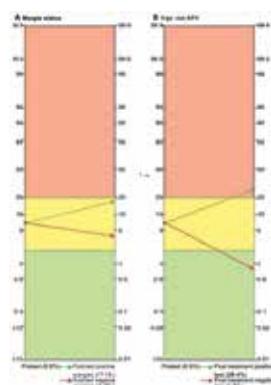


Рис. 1. Риск рецидива CIN⁷

⁶ Velentzis L.S., Brotherton J.M.L., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. Climacteric. 2019; 22 (6): 596–602.

⁷ Arbyn M., Redman C.W.E., Verdoort F., et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2017; 18 (12): 1665–1679.



Лекарственный препарат Цервикон-ДИМ (дииндолилметан, 100 мг) вводится во влагалище два раза в сутки (утром и вечером) по одному суппозиторию. Длительность курса лечения составляет 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. Препарат не следует применять при менструации, лечение целесообразно начинать или возобновлять после ее окончания.

Положительный эффект использования дииндолилметана у ВПЧ-позитивных пациенток с HSIL/CIN 2 профессор Н.В. Зароченцева продемонстрировала на клинических примерах⁹.

Пациентка А.Б., 28 лет. В анамнезе: беременности – 3, аборт – 1, выкидыши – 1, роды – 1. На протяжении семи лет наблюдается по поводу хронического цервицита. В течение четырех лет – персистенция ВПЧ 16-го типа (титр 6,75). Проведенное цитологическое исследование выявило HSIL/CIN 2. Гистологическое заключение по прицельной биопсии шейки матки подтвердило

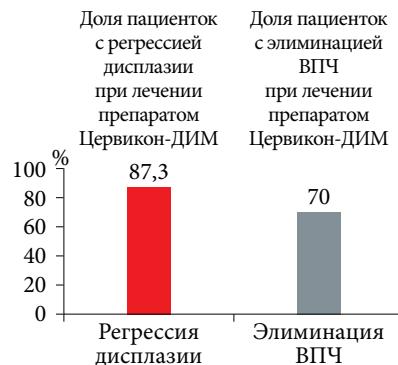


Рис. 2. Эффективность препарата Цервикон-ДИМ в лечении дисплазии матки¹⁰

диагноз HSIL/CIN 2. Согласно клиническим рекомендациям, пациентке было запланировано проведение эксцизионного лечения CIN 2. На этапе предэксцизионной подготовки назначили препарат Цервикон-ДИМ по одной свече во влагалище два раза в день в течение двух месяцев.

На фоне применения препарата Цервикон-ДИМ количество ВПЧ 16-го типа уменьшилось с 6,75 до 4,07. Пациентке выполнили эксцизию шейки матки. По результатам гистологического исследования – LSIL/CIN 1. Таким образом, через два месяца после лечения препаратом Цервикон-ДИМ уменьшились площадь поражения и степень выраженности, снизилась вирусная нагрузка, улучшились результаты гистологического исследования.

Пациентка Б.Е., 35 лет. Обратилась за помощью к специалисту после проведенной несколько лет назад петлевой эксцизии по поводу HSIL/CIN 2. В анамнезе: беременности – 2, роды – 1, медицинский аборт – 1. Наблюдалась по поводу эктопии шейки матки с 20 лет. ВПЧ ВКР впервые выявлен в 27 лет. Проводилась многократная терапия иммуномодулирующими препаратами. По результатам цитологического исследования в настоящее время подтвержден HSIL/CIN 2. ВПЧ 16-го типа (титр 5,19) и 51-го типа (3,3) – в высокой вирусной нагрузке. Выполнены широкая петлевая эксцизия шейки матки (LEEP) + выскабливание цервикального канала. Результат гистологического исследования показал структурные особенности HSIL с распространением изменений на эпителий эндочервикальных криптов, хронический

цервицит. Повторный осмотр был проведен через три месяца после радиоволновой эксцизии: по результатам цитологического исследования – ASCUS, при ВПЧ-тестировании – 16-й тип (титр 5,1) в повышенной вирусной нагрузке. Кольпоскопическое исследование визуализировало аномальную кольпоскопическую картину, выраженный плотный ацетобелый эпителий. По результатам гистологического исследования – HSIL/CIN 2.

Пациентке назначили терапию препаратом Цервикон-ДИМ в течение трех месяцев. Спустя три месяца, согласно результатам цитологического исследования, зона плотного ацетобелого эпителия уменьшилась. При ВПЧ-тестировании выявлено, что вирусная нагрузка ВПЧ 16-го типа снизилась – с 5,1 до 1,9. Было решено продлить терапию препаратом Цервикон-ДИМ на три месяца.

Таким образом, применение суппозиториев Цервикон-ДИМ показало эффективность на этапе предэксцизионной подготовки у пациенток с HSIL/CIN 2–3, а также при наблюдении за пациентками с ВПЧ-ассоциированными CIN уже после применения эксцизионных методов лечения, что позволяет снизить вирусную нагрузку, уменьшить площадь плоскоклеточного поражения и степень поражения шейки матки, а также риск рецидива.

Результаты проведенных в России клинических исследований свидетельствуют о возможности включения препарата Цервикон-ДИМ в комплекс лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий разной степени тяжести^{10–12}.

⁸ Maruthanila V.L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: a therapeutic marvel. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2014; 2014: 832161.

⁹ Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Возможности применения препарата Цервикон-ДИМ у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2022; 3: 40–46.

¹⁰ Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолилметана у пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1–2). Акушерство и гинекология. 2018; 9: 91–98.

¹¹ Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Костенко Т.И. и др. Современный подход к тактике ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. Гинекология. 2020; 22 (6): 56–61.

¹² Кущенко И.И., Боровиков И.О., Горинг Х.И. и др. Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени. Медицинский совет. 2020; 3: 25–31.



XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

В частности, по результатам гистологического исследования установлена регрессия дисплазии CIN 1–2 на фоне

применения суппозитариев Цервикон-ДИМ два раза в день в течение трех месяцев у 87,3% пациенток. Эрадикация ВПЧ

зафиксирована в 70% случаев. Данные статистически значимы по сравнению с плацебо (рис. 2)¹⁰.

Показания и противопоказания к консервативному лечению дисплазии шейки матки

Aктуальность проблемы лечения предраковых заболеваний шейки матки обусловлена увеличением числа заболевших в группе пациенток репродуктивного возраста и ростом распространенности РШМ среди них. По мнению Анны Генриховны КЕДРОВОЙ, д.м.н., профессора, главного онколога ФМБА России, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, заведующей отделением онкологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к ключевым решениям проблемам следует отнести правильную и качественную организацию скрининга, применение ВПЧ-теста в спорных случаях диагностики, сокращение времени персистенции вируса и внедрение ВПЧ-вакцинации.

На трансформацию латентного носительства ВПЧ в неоплазию шейки матки влияют разные факторы, в том числе такое заболевание влагалища, как БВ. Дело в том, что уровень pH влагалища > 5 при БВ способствует активации и персистенции ВПЧ за счет нарушения микробиоценоза и угнетения местного иммунного ответа.

Цервикальный канцерогенез представляет собой достаточно медленный процесс, занимающий 5–10 лет и более. По оценкам исследователей, за десять лет у 17% женщин с негативной цитологией и ВПЧ 16-го и 18-го типов наблюдается прогрессирование до РШМ¹³.

Основным барьером на пути вируса оказывается слизь в канале шейки матки, состав которой зависит от вида железистых клеток, реагирующих на уровень гормонов. Барьерная функция иммунной защиты зависит от уровня секреторного иммуноглобулина альфа (sIgA). В группе риска по отсутствию или низкому уровню sIgA и возможной персистенции вируса – женщины репродуктивного возраста с воспалительным процессом, курящие, длительно принимающие комбинированные оральные контрацептивы, страдающие БВ.

Профессор А.Г. Кедрова акцентировала внимание коллег на недостаточном охвате женщин целевой группы скринингом на РШМ. В 2023 г. в России скрининг на РШМ прошли только 27% женщин целевой группы, а заболеваемость новыми случаями РШМ составила 15,6 на 100 тыс. населения. Для сравнения: охват скринингом на РШМ в лечебных учреждениях ФМБА России достиг 87%, а заболеваемость составила 4,8 на 100 тыс. населения. Лекарственный препарат Цервикон-ДИМ включен в клинические рекомендации Минздрава России по цервикальной интраэпителиальной неоплазии (2024)².

Согласно клиническим рекомендациям, пациенткам с HSIL требуется проведение хирургического лечения с применением экскизионных методов, после чего можно дополнительно



Профessor, д.м.н.
А.Г. Кедрова

назначить терапию диндолилметаном². Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что назначение после экскизии препарата Цервикон-ДИМ два раза в день в течение 3–6 месяцев предотвращает развитие рецидива заболевания. Пациенткам с LSIL рекомендована активная наблюдательная тактика в течение двух лет². Дело в том, что при LSIL имеет место эпизомальная форма персистенции ВПЧ. Иммуногистохимический анализ подтверждает, что клетки живут с вирусным белком, так как репликация и сборка вируса не вызывает цитолиза или цитопатической гибели клеток-хозяев. С помощью препарата Цервикон-ДИМ можно воздействовать на белковую структуру клетки и добиться выздоровления.

Препарат Цервикон-ДИМ обладает множественной противоопухолевой активностью⁸. Благодаря множественной активности при пролиферации клеток шейки матки диндолилметан уменьшает ангиогенез, воспаление, окислительный стресс, стимулирует и усиливает

¹³ Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T., et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J. Natl. Cancer Inst. 2005; 97 (14): 1072–1079.



апоптоз инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток, подавляет рост опухолевых стволовых клеток, ингибирует эпигенетические модификации. Оптимальный терапевтический подход с использованием препарата Цервикон-ДИМ профессор А.Г. Кедрова продемонстрировала на клиническом примере.

Пациентка, 38 лет, планирует беременность после повторного замужества в 2024 г. Обратилась для обследования с жалобами на незначительные слизисто-коричневые выделения после полового акта. Анамнез заболевания: роды – 1 (2017), выкидыши – 1 (2015), в 2023 г. – конизация шейки матки. Гистологическое заключение: удаленный участок шейки матки 3,2 × 1,5 × 2,7 см, степень поражения – HSIL, участки активной метаплазии в криптах, активное воспаление, зона резекции – без патологических изменений. В ДНК ВПЧ онкологических типов не обнаружено, по цитологическому мазку – NILM.

Данные осмотра в феврале 2024 г.: эпителизация хорошая, влагалищная часть шейки матки незначительно укорочена, 3-й тип зоны трансформации, кольпоскопия неинформативна. Взяты мазки на ВПЧ-тест и цитологию: ДНК ВПЧ онкогенных типов не обнаружено, по цитологическому мазку – NILM.

Рекомендации: контрольное обследование через год.

Данные осмотра в марте 2025 г.: слизистая влагалища не изменена, шейка матки воспалена, несколько укорочена, наружный зев с незначительной деформацией, 3-й тип зоны трансформации, эпителизация после конизации хорошая, параметры свободные. Тело матки небольших размеров, в области придатков – без особенностей.

Данные обследования: взяты мазки на цитологическое исследование – ASCUS, ПЦР-тест на ВПЧ выявил ВПЧ 16-го типа. Дополнительные данные: ультразвуковое исследование органов малого

Назначение пациенткам с HSIL препарата Цервикон-ДИМ два раза в день в течение 3–6 месяцев предотвращает развитие рецидива заболевания. Препарат Цервикон-ДИМ обладает множественной противоопухолевой активностью. Благодаря множественной активности при пролиферации клеток шейки матки диндолилметан уменьшает ангиогенез, воспаление, окислительный стресс, стимулирует и усиливает апоптоз инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток, подавляет рост опухолевых стволовых клеток, ингибирует эпигенетические модификации

таза – без патологии; шейка матки – 3,8 см, внутренний зев сокнут; наборова киста – 0,8 см; эндометрий соответствует дню менструального цикла. Рекомендации: Гайномакс по одной свече во влагалище на ночь в течение трех дней, затем – свечи Цервикон-ДИМ 100 мг два раза в день во влагалище в течение трех месяцев.

Заключение

На основании прозвучавших докладов можно сделать следующие выводы. Своевременное и адекватное лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN/LSIL/HSIL) критически важно для предотвращения инвазивного рака шейки матки. Несмотря на то что легкие интраэпителиальные поражения (LSIL) в некоторых случаях могут регресировать самостоятельно, существует значительный риск прогрессирования в тяжелые формы (HSIL) и рак, особенно при персистенции ВПЧ высокого онкогенного риска. Стратегия лечения пациенток с дисплазией должна быть персонализированной: для пациенток с LSIL допустимо динамическое наблюдение, однако при отсутствии регресса патологического процесса или при наличии неблагоприятных факторов показана

Контрольный осмотр – через три месяца.

Лечение оказалось эффективным. «Во время контрольного осмотра мы увидели совсем другую шейку матки. Изменив pH среды влагалища, мы добились, чтобы межклеточное взаимодействие в шейке матки соответствовало нормальному, физиологическому», – констатировала эксперт в заключение.

активная тактика с применением хирургического вмешательства; для HSIL обязательным является хирургическое лечение (экскизия, конизация) с последующим контролем с целью снижения высокого риска рецидивов. Применение препарата Цервикон-ДИМ (диндолилметан) демонстрирует высокую клиническую эффективность в комплексном лечении пациенток с дисплазией различной степени тяжести. Доказано, что применение диндолилметана способствует регрессу дисплазии, элиминации ВПЧ-инфекции и снижению вирусной нагрузки. Цервикон-ДИМ целесообразно применять как в монотерапии при LSIL, так и в составе комбинированного лечения при HSIL, что подтверждено результатами российских клинических исследований и отражено в актуальных клинических рекомендациях Минздрава России.



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

BOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU

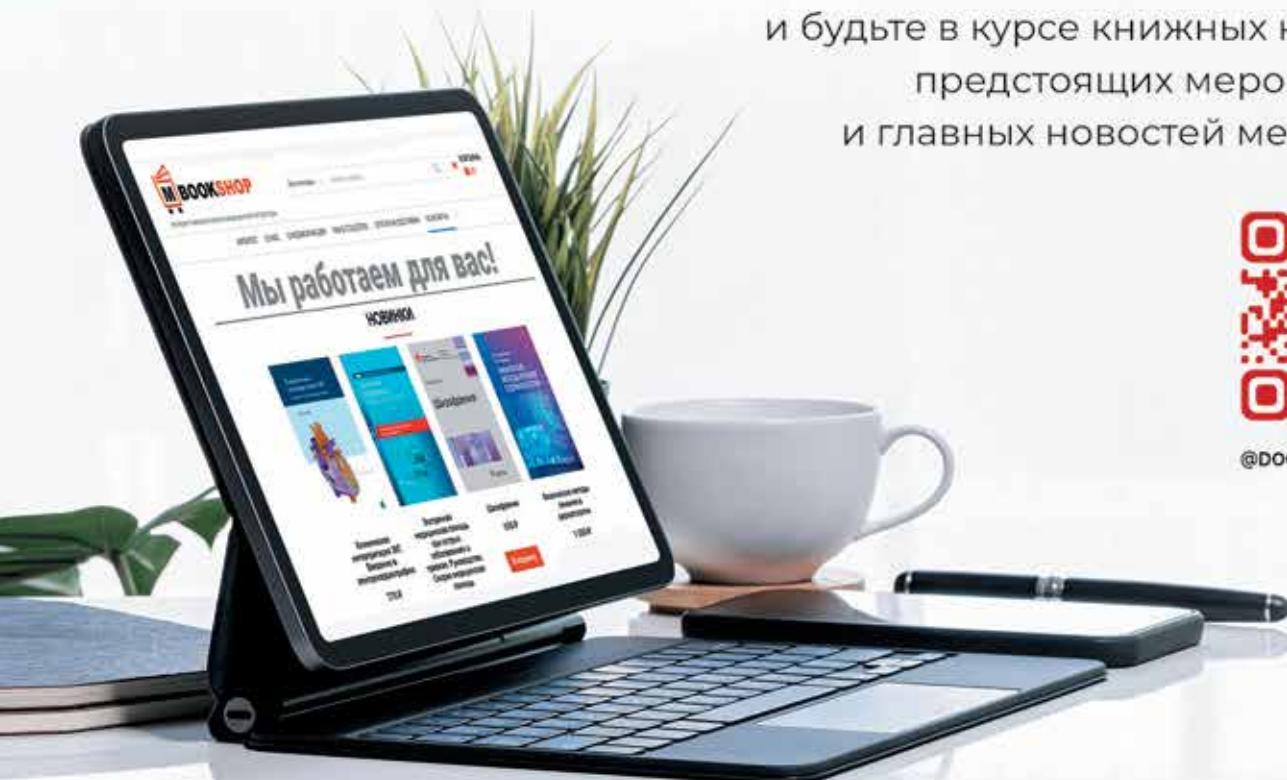


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

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



@DOCTOR_NAVIGATOR

Реклама



Возможности коротких схем терапии вульвовагинальных инфекций. Данные нового неинтervенционного исследования АНГАРА

Вульвовагинальные инфекции (ВВИ) являются одной из самых часто встречающихся патологий, с которыми пациентки обращаются за гинекологической помощью. В связи с высокой распространенностью и негативным влиянием ВВИ и их осложнений на репродуктивное здоровье и качество жизни женщин поиск оптимальных подходов к терапии остается крайне актуальным. Применение эффективных и безопасных методов терапии ВВИ позволяет снизить общую заболеваемость, предотвратить развитие рецидивов и осложнений, сохранить здоровье женщин. Современным возможностям диагностики и новым рациональным подходам к лечению ВВИ был посвящен симпозиум, организованный в рамках XXVI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». Российские эксперты в области гинекологии и микробиологии обсудили применение в терапии ВВИ коротких схем комбинированных препаратов с широким спектром антимикробного и противогрибкового действия, характеризующихся высокой эффективностью при вагинитах любой этиологии, а также рассмотрели основные методы диагностики ВВИ.

Основные проблемы в лечении вульвовагинальных инфекций и их решение. Предварительные результаты неинтervенционного исследования АНГАРА

Симпозиум открыла заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Инна Анатольевна АПОЛИХИНА. Она отметила, что проблемы лечения вульвовагинальных инфекций (ВВИ) в реальной гинекологической практике остаются актуальными.

Сегодня среди инфекционных заболеваний влагалища превалируют смешанные, или микст-инфекции. В мире в структуре ВВИ на долю смешанных инфекций приходится в среднем 30%. Бактериальный вагиноз (БВ) часто сопровождается вульвовагинальным кандидозом (ВВК), аэробным вагинитом, который также встречается в сочетании с трихомонадным вагинитом. Клинические проявления различных ВВИ схожи. Прежде всего пациентки с ВВИ предъявляют жалобы на воспалительные реакции – дискомфорт, зуд, жжение, диспареунию в области влагалища и наружных половых органов, патологические

вагинальные выделения, нарушение мочеиспускания, рези и жжение в области уретры^{1,2}.

По словам эксперта, при выборе лекарственного средства необходимо учитывать спектр его действия и структуру возбудителей ВВИ. Так, при аэробном вагините наблюдается усиленный рост грамотрицательной или грамположительной аэробной микрофлоры, в том числе *Escherichia coli*. Трихомонадный вагинит обусловлен воздействием возбудителя *Trichomonas vaginalis*. Наиболее часто возбудителем ВВК становится *Candida albicans* (95%). Реже заболевание вызывается *C. glabrata* (5–10%), а также *C. tropicalis*, *C. krusei* и другими видами грибов рода *Candida*. Для БВ характерно преобладание таких бактерий, как *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp.,

¹ Радзинский В.Е., Савичева А.М., Воробьев С.В. и др. Биоценоз влагалища. Норма. Нарушения. Восстановление. М.: Медиабюро «Статус презенс», 2023.

² Кира Е.Ф. Комбинированная терапия инфекционных заболеваний женских половых органов. Гинекология. 2010; 12 (1): 26–29.



XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

Prevotella spp., *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis*. При смешанном вагините выявляются различные сочетания анаэробов – возбудителей БВ, *Candida* spp., *T. vaginalis*. Как известно, БВ – невоспалительное заболевание влагалища, в основе патогенеза которого лежат дисбактериоз влагалища, рост условно-патогенной микрофлоры на фоне уменьшения количества лактобактерий. Согласно последним клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов и Российского общества акушеров-гинекологов, при использовании микроскопических методов диагностики БВ необходимо не только обращать внимание на наличие ключевых клеток, но и определять соотношение лейкоцитов и клеток вагинального эпителия.

БВ характеризуется высоким риском развития рецидивов. В среднем БВ развивается примерно у каждой третьей женщины в течение первых трех месяцев после лечения и у 80% – в течение девяти месяцев^{3,4}. Среди потенциальных причин высокой частоты рецидивов БВ можно отметить нерациональную терапию, неадекватную диагностику, а также формирование биопленок микроорганизмов⁵. Образование биопленочных инфекций приводит к затяжному течению БВ и хронизации процесса, повышенной вероятности диссеминации возбудителя, неэффективности традиционной терапии. Бактерии в биопленках могут обмениваться плазмидами резистентности (передача

резистентности от вида к виду). Кроме того, бактерии в биопленке не поддаются воздействию иммунной системы хозяина.

Как отметила профессор И.А. Аполихина, еще одна проблема лечения ВВИ связана с низким уровнем приверженности пациенток лечению. По данным исследований, 54% женщин не завершают назначенного курса терапии ВВИ. Начиная с четвертого дня применения препарата отмечается резкое увеличение числа женщин, которые самостоятельно прекращают лечение⁶.

Эксперт представила предварительные результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования эффективности комбинированного препарата, в состав которого входят тиоконазол, тинидазол и лидокаин, в форме вагинальных суппозиториев в терапии ВВИ в условиях рутинной клинической практики (проект АНГАРА).

Цели исследования – оценить распространенность различных ВВИ по данным молекулярно-биологического исследования, Фемофлор-16 и микроскопии отделяемого мочеполовых органов и проанализировать клиническую эффективность препарата Гайномакс Плюс в качестве терапии ВВИ различного генеза у женщин репродуктивного возраста в условиях рутинной клинической практики.

В исследовании участвовало 150 женщин в возрасте 18–49 лет с патологическими выделениями из влагалища и по крайней мере

с одной жалобой на вагинальную дисфункцию и диагнозом ВВИ.

Один суппозиторий препарата Гайномакс Плюс содержит лидокайн 100 мг, тинидазол 300 мг, тиоконазол 200 мг. В рамках исследования пациентки интравагинально применяли Гайномакс Плюс по одному суппозиторию перед сном на ночь в течение трех дней.

Установлено, что входящий в состав препарата Гайномакс Плюс тиоконазол действует на все виды грибов рода *Candida*, а также оказывает антибактериальное действие, в том числе в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp., возбудителей *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp. Тиоконазол – мощный азоловый антимикотик. Он оказывает мгновенный фунгицидный эффект, преодолевает микробную резистентность⁷. Исследования показали, что Гайномакс Плюс имеет преимущества в лечении аэробного вагинита благодаря тиоконазолу. Доказана высокая активность препарата против грамположительных аэробов, высокий эффект при смешанных инфекциях. Важное свойство тиоконазола – отсутствие негативного влияния на собственный пул лактобактерий^{8,9}.

Тинидазол – средство нового поколения в борьбе с возбудителями БВ. Это противопротозойный препарат с противомикробным действием. Он активен в отношении *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, оказывает бактерицидное действие в отношении анаэробных микроорганизмов

³ McMillan A., Dell M., Zellar M.P., et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2011; 86 (1): 58–64.

⁴ Sherrard J., Wilson J., Donders G., et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int. J. STD AIDS*. 2018; 29 (13): 1258–1272.

⁵ Березовская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А. и др. Биопленки при бактериальном вагинозе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 7 (2): 34–36.

⁶ Исследование «Оценка приверженности терапии гинекологических инфекций». М.: Romir, 2020.

⁷ Marriott M.S., Brammer K.W., Faccini J., et al. Tioconazole, a new broad-spectrum antifungal agent: preclinical studies related to vaginal candidiasis. *Gynakol. Rundsch*. 1983; 23 (Suppl. 1): 1–11.

⁸ Соколова Т.М., Макаров К.Ю., Кулешов В.М., Киселева Т.В. Смешанный вагинит в современных условиях: особенности течения и терапии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024; 23 (5): 89–96.

⁹ Соколова Т.М., Маринкин И.О., Макаров К.Ю. и др. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (9): 16–20.

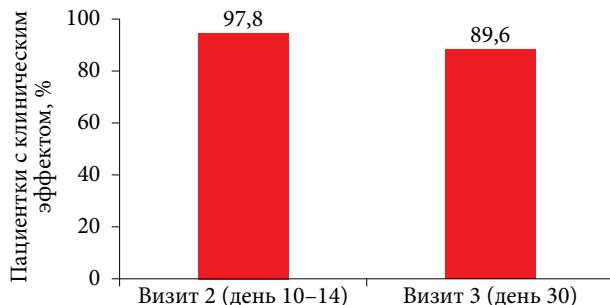


Рис. 1. Гайномакс Плюс: клинический успех трехдневного курса лечения ($n = 150$)

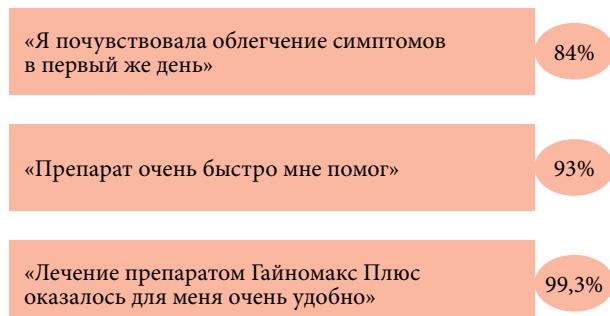


Рис. 2. Мнение пациенток о скорости наступления эффекта при лечении препаратом Гайномакс Плюс

Clostridium spp., *Bacteroides* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. и др. В то же время тинидазол лишен негативного влияния на естественную микрофлору влагалища, представителей семейства *Lactobacillus*. Одно из преимуществ тинидазола – редкая резистентность микроорганизмов к препарату.

Входящий в состав препарата Гайномакс Плюс лидокаин – местный анестетик, оказывает местное анестезирующее действие, купирует болевые ощущения у пациенток с симптомами ВВИ.

Накопленные данные позволяют сделать выводы об эффективности комбинированного препарата Гайномакс Плюс при ВВИ, в том числе в качестве эмпирической терапии при смешанных инфекциях. Докладчик прокомментировала данные, полученные в исследовании АНГАРА. Анализ структуры ВВИ показал высокую частоту развития смешанных вагинитов. У участниц исследования выявлено частое сочетание аэробной и анаэробной флоры. Установлено, что цервицит часто сопровождается вагинитом (один из четырех случаев), реже – БВ (один из восьми случаев)¹⁰.

Наиболее частыми жалобами пациенток при включении в исследование были патологические выделения, вагинальное жжение, зуд, неприятный запах, диспареуния, боль при мочеиспускании. По данным анализа Фемофлор-16, до лечения среди возбудителей ВВИ превалировали *Candida* spp., *Ureaplasma*, *Eubacterium* spp. и *G. vaginalis*.

По словам эксперта, при выборе препарата для терапии вагинальных инфекций необходимо учитывать предпочтения пациенток. Очевидно, для женщин в приоритете максимально быстрое избавление от симптомов ВВИ. Таким образом, короткий и эффективный курс лечения обеспечивает приверженность пациенток лечению.

Благодаря комбинации активных компонентов Гайномакс Плюс демонстрирует быстрое достижение положительного эффекта в отношении динамики клинических симптомов, уровня pH и микробного состава отделяемого из влагалища у пациенток с ВВИ.

После трехдневного курса препаратом Гайномакс Плюс в исследуемой группе отмечалось быстрое купирование симптомов ВВИ, таких как патологические выделения, зуд, жжение, диспареуния, боль при мочеиспускании.

Терапия препаратом Гайномакс Плюс способствовала клиническому успеху – отсутствию каких-либо жалоб у пациенток на визите у врача. Общая клиническая эффективность трехдневной терапии препаратом Гайномакс Плюс составила 89,6%, что не уступает эффективности десятидневного курса распространенными препаратами для лечения ВВИ (рис. 1). Кроме того, после трехдневного приема препарата Гайномакс Плюс зафиксировано восстановление пула лактобацилл. По данным микроскопии отделяемого цервикального канала, на фоне применения препарата Гайномакс Плюс наблюдался эффект в лечении сопутствующего цервицита.

Оценка нежелательных явлений при использовании препарата Гайномакс Плюс показала хорошую переносимость терапии: только у 6 (4%) женщин были выявлены незначительные нежелательные явления – головная боль, вздутие живота, однократный жидкий стул, диарея, кожный зуд, цервикалгия. Терапия препаратом Гайномакс Плюс была безопасной и отличалась высокой комплайентностью¹⁰.

Назначение пациенткам с ВВИ трехдневного курса терапии препаратом Гайномакс Плюс ассоциировалось с высокой клинической эффективностью: симптомы заболевания купировались после первого суппозитория у 84% пациенток. Зарегистрирована высокая микробиологическая эффективность: эрадикация 90–100% аэробов, 80–100% анаэробов, 71% *Candida*, 100% *Mycoplasma hominis*. При этом 99,3% пациенток отметили удобство применения препарата Гайномакс Плюс (рис. 2).

Завершая выступление, профессор И.А. Аполихина подчеркнула, что полученные предварительные результаты исследования АНГАРА продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата Гайномакс Плюс при ВВИ.

¹⁰ Отчет «Предварительные результаты исследования АНГАРА», сентябрь 2025.



XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

Стандартизация диагностики вульвовагинальных инфекций – залог успеха для клинициста

Как отметила заведующая отделом медицинской микробиологии Научно-исследовательского института (НИИ) акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Алевтина Михайловна САВИЧЕВА, точный диагноз – основа правильного выбора метода лечения ВВИ.

В настоящее время основными методами лабораторной диагностики ВВИ являются микроскопическое исследование вагинального отделяемого и мультиплексные молекулярные методы, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени. При необходимости применяют культуральные исследования (бактериологический посев) для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам¹¹.

На практике у врачей часто возникают сложности с интерпретацией данных микроскопии из-за низкой информативности трактовки результатов лабораторно-диагностических тестов, отсутствия стандартизации при заполнении бланков.

При выполнении микроскопического исследования для диагностики ВВИ важно выявить ключевые, базальные и парабазальные клетки, оценить наличие или отсутствие лактобацилл, определить соотношение лейкоцитов и клеток вагинального эпителия.

По словам эксперта, необходимо внедрять в работу лабораторной службы унифицированные бланки для заполнения результатов микроскопического

анализа клинических материалов из влагалища, цервикального канала, уретры. Сегодня российскими специалистами подготовлен проект единого бланка микроскопического исследования отделяемого мочеполового тракта. Использование унифицированного бланка в клинической практике лабораторной службы позволит повысить качество и информативность клинических лабораторных исследований и упростить подход к диагностике ВВИ. В бланке указаны референсные значения показателей. Так, важным критерием диагностики ВВИ являются признаки воспаления, в первую очередь соотношение лейкоцитов и клеток вагинального эпителия. Воспалительный процесс констатируется при данном соотношении более 5:1. В свою очередь при исследовании отделяемого цервикального канала количество лейкоцитов более 30 в поле зрения указывает на повышенный уровень лейкоцитов и свидетельствует о текущем инфекционном процессе, включая цервицит.

При диагностике и лечении ВВИ необходимо учитывать наличие возрастных изменений вагинального микробиоценоза у женщин в разные возрастные периоды.

Сегодня для оценки микробиоценоза урогенитального тракта женщины используется высокотехнологичный молекулярно-генетический тест Фемофлор II. Он позволяет выявлять лакто- и бифидобактерии, условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, включая возбудителей инфекций,

передаваемых половым путем (ИППП), вирус папилломы человека (ВПЧ), герпесвирусы.

Профессор А.М. Савичева представила ряд клинических примеров дифференциальной диагностики ВВИ с использованием молекулярных методов оценки микробного состава вагинальной микробиоты. Она отметила, что в клинической практике при диагностике ВВК нередки случаи ошибочной трактовки лабораторных тестов. Например, у пациентки, получающей лечение по поводу ВВК, вызванного *C. albicans*, при проведении микроскопии вагинального мазка выявлены почкающиеся дрожжевые клетки. При углубленном исследовании вагинального мазка для выявления и типирования возбудителей рода методом ПЦР в режиме реального времени вместо *C. albicans* обнаружены *C. glabrata* и дрожжевые грибы, требующие комплексного подхода к терапии¹².

Диагностика ВВК предполагает применение микроскопии вагинального мазка, молекулярных методов, культуральных методов исследования с видовой идентификацией и определением чувствительности грибов к антимикотическим препаратам. Для диагностики ВВК можно применять валидированные методы амплификации нуклеиновых кислот. Необходимо классифицировать ВВК по степени тяжести и осложнениям. Следует помнить, что обнаружение *Candida* spp. в отсутствие жалоб не требует лечения.

Диагностика БВ основана на результатах микроскопической оценки вагинального мазка, окрашенного по Граму. Для БВ характерно увеличение пула факультативных и облигатных

¹¹ Eleutério J, Campaner A.B., de Carvalho N.S. Diagnosis and treatment of infectious vaginitis: proposal for a new algorithm. Front. Med. (Lausanne). 2023; 10: 1040072.

¹² Savicheva A.M. Molecular testing for the diagnosis of bacterial vaginosis. Int. J. Mol. Sci. 2023; 25 (1): 449.



XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

анаэробных бактерий, наличие ключевых клеток, снижение количества лактобацилл и повышение рН. Особенность БВ – отсутствие воспаления. Ключевую роль в патогенезе БВ играют *G. vaginalis*. Они прикрепляются к эпителиальным клеткам влагалища, инициируют образование биопленок, а также снижают окислительно-восстановительный потенциал влагалищной среды. О наличии биопленочного БВ свидетельствуют $\text{рН} \geq 5,3$, выявление ключевых клеток и выраженный анаэробный дисбиоз в вагинальных мазках.

Диагноз вульвовагинальной атрофии должен быть основан на симптомах и дополнен клиническим обследованием. Для диагностики вульвовагинальной атрофии используется микроскопический метод с оценкой микробиоценоза влагалища. Для атрофии характерны увеличение количества парабазальных и базальных клеток и уменьшение поверхностных клеток многослойного плоского эпителия. Иногда можно обнаружить обилие лейкоцитов и присутствие бактерий, отличных от морфотипов лактобацилл.

Как отметила профессор А.М. Савичева, к редко встречающимся в клинической практике состояниям относят лактобациллез, цитолитический вагиноз. При лактобациллезе в мазках выявляется избыточное количество лактобацилл или увеличение их размера. При цитолитическом вагинозе помимо этого выявляют цитолиз клеток вагинального эпителия. Для диагностики подобного состояния

можно использовать микроскопию вагинального мазка. Повышенный рН исключает цитолитический вагиноз.

Как уже отмечалось, в гинекологической практике часто встречаются ВВИ смешанной этиологии. В ходе микроскопического исследования микробиоценоза влагалища выявляются признаки наличия смешанной инфекции (аэробный вагиноз и БВ, ВВК и аэробный вагиноз, ВВК и БВ).

При смешанных ВВИ применяют комплексные препараты с широким спектром действия (анти микотическим и антибактериальным). В качестве препарата выбора при ВВИ смешанной этиологии можно рассматривать Гайномакс. В состав препарата Гайномакс входят активные компоненты с доказанной эффективностью тиоконазол и тинидазол. Тиоконазол характеризуется выраженным противогрибковым действием в отношении дрожжевых и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также антибактериальным эффектом в отношении аэробов и анаэробов. Противопротозойный препарат тинидазол высокоактивен против *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, а также оказывает бактерицидное действие на анаэробную флору (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp. и др.)¹³. Тинидазол – мощное антибактериальное средство, безопасное для собственных лактобацилл¹⁴. Кроме того, к преимуществам тинидазола относят более длительный период полуыведения и благоприятный профиль безопасности.

В исследовании с участием 65 беременных с БВ и ВВК сравнивали эффективность и безопасность применения препарата Гайномакс в форме суппозиториев коротким (трехдневным) или более продолжительным (семидневным) курсом. В обеих группах после лечения препаратом Гайномакс отмечались уменьшение бактериальной массы до нормальных значений, повышение количества лактобактерий и нормализация уровня рН. Таким образом, Гайномакс способствует повышению количества лактобактерий и нормализации уровня рН при лечении беременных с БВ и ВВК¹⁵.

Результаты исследований продемонстрировали, что тиоконазол имеет самую низкую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) по сравнению с другими препаратами. При этом тиоконазол вызывает подавление роста большинства возбудителей при концентрациях значительно ниже его МИК. В концентрациях, в четыре раза превышающих его МИК, тиоконазол оказывает быстрый (в течение часа) фунгицидный эффект.

В сравнительном исследовании способности имидазолов (клотrimазола, эконазола, кетоконазола, миконазола и тиоконазола) ингибировать и уничтожать *C. albicans* установлено, что тиоконазол вызывает гибель всех изолятов в течение восьми часов, в то время как остальные исследуемые препараты не приводят к гибели даже одного изолята в течение указанного периода времени¹⁶.

¹³ Инструкция по медицинскому применению препарата Гайномакс. ЛП-000007.

¹⁴ Ших Е.В., Лазарева Н.Б., Пономаренко Т.М. Короткие курсы антимикробной терапии при бактериальном вагинозе: возможности современной фармакологии. Гинекология. 2022; 24 (4): 271–276.

¹⁵ Каткова Н.Ю., Гусева О.К., Качалина О.В. и др. Лечение вагинитов при беременности. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 190–194.

¹⁶ 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.

XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

В заключение профессор А.М. Савичева подчеркнула, что в основе дифференциальной диагностики ВВИ лежит комплексный подход с использованием микроскопических исследований

и современных молекулярно-биологических методов. Применение качественных методов диагностики и свое временное назначение кратковременных курсов терапии

комбинированным препаратом Гайномакс ассоциируется с быстрым и эффективным выздоровлением и повышением качества жизни пациенток с ВВИ.

нов, менструация, сексуальная активность, диета, прием антибактериальных и антимикотических препаратов, ношение определенной одежды, спринцевание, курение²⁰.

Согласно рекомендациям Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISSVD) 2023 г., ощущаемое пациенткой усиление выделений необязательно является патологией и не должно автоматически требовать лечения. Изменения влагалищной микробиоты в отсутствие симптомов не требуют лечения. Применение гормональных контрацептивов способствует нормобиозу²¹.

В рекомендациях представлены подходы к диагностике ВВИ и основные характеристики микроскопии при различных состояниях (ВВК, БВ, трихомониазе, лактобациллезе, атрофическом вагините, цервиците и др.). По мнению экспертов ISSVD, микроскопия влажного препарата служит надежным инструментом диагностики БВ.

Культуральный посев считается золотым стандартом диагностики кандидоза. При этом посев следует проводить в хронических или рецидивирующих случаях ВВК, при неэффективности лечения, подозрении

Обзор международных клинических рекомендаций: курс на снижение длительности лечения вульвовагинальных инфекций

Главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор Светлана Олеговна ДУБРОВИНА проанализировала международный опыт и современные тенденции в лечении ВВИ. Она отметила, что микробы являются постоянными спутниками человека. В исследованиях последних лет установлено, что организм человека состоит из человеческих клеток всего на 43%, остальные принадлежат микроорганизмам. Сегодня часто используются термины «микробиота» и «микробиом», которые имеют разные значения. Микробиота – совокупность микроорганизмов, живущих внутри и на поверхности тела человека, тогда как микробиом составляют гены этих микроорганизмов. Интересно, что даже если два человека имеют 99,5% общих генов, одинаковых кишечных бактерий у них всего 25%.

Одним из способов существования микроорганизмов является биопленка – сообщество различных микроорганизмов, плотно фиксированных на эпителии

и укрытых защитным белково-полисахаридным каркасом. Изучение особенностей механизмов образования и функционирования биопленок необходимо для понимания патогенеза инфекционных заболеваний, повышения эффективности диагностики ВВИ и антимикробной терапии.

Прогрессирование цервикальной интраэпителиальной неоплазии ассоциировано с повышением разнообразия вагинального микробиома. Так, микробиом с высоким разнообразием и низким уровнем относительной численности *Lactobacillus* spp. связан с увеличением риска персистенции ВПЧ и тяжести заболевания¹⁷.

Исходя из современных представлений, вагинальную микробиоту у женщин можно классифицировать по типам состояния микробного сообщества. Выделяют четыре типа вагинальной микробиоты, в которой преобладают представители рода *Lactobacillus*. Кроме того, обнаружен тип микробиоты, ассоциированный исключительно с бифидобактериями^{18, 19}.

На состав вагинальной микробиоты влияют уровень гормо-

¹⁷ Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S., et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. Sci. Rep. 2015; 5: 16865.

¹⁸ Mancabelli L., Tarracchini C., Milani C., et al. Vaginotypes of the human vaginal microbiome. Environ. Microbiol. 2021; 23 (3): 1780–1792.

¹⁹ De Seta F., Campisciano G., Zanotta N., et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. Front. Microbiol. 2019; 10: 2451.

²⁰ Ravel J., Gajer P., Abdo Z., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108 Suppl. 1 (Suppl. 1): 4680–4687.

²¹ Воспалительные заболевания в гинекологии. Руководство для врачей / под ред. С.О. Дубровиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024.



на присутствие видов *C. non-albicans* или наличия симптомов и отрицательном результате микроскопии. Тесты на чувствительность целесообразно проводить только при подозрении на резистентность грибов рода *Candida*²¹.

Одним из важных условий эффективности терапии ВВИ является приверженность пациенток лечению. По данным Всемирной организации здравоохранения, приверженность терапии в развитых странах составляет в среднем 50%. Плохая приверженность долгосрочной терапии существенно снижает эффективность лечения, что делает проблему критически важной для здоровья населения с позиций как качества жизни, так и экономики здравоохранения²².

В клинических рекомендациях Минздрава России (2022) сказано, что лечение ВВ осуществляется препаратами группы нитроимидазола и клиндамицином с целью исчезновения или снижения количества ключевых клеток при микроскопическом исследовании во время контрольного обследования и достижения клинического выздоровления²³. Назначают клиндамицин, крем 2%, 5,0 г интравагинально один раз в сутки (на ночь) в течение семи дней, или метронидазол, гель вагинальный, по 5,0 г интравагинально два раза в сутки в течение пяти дней, или клиндамицин, суппозитории вагинальные, 100 мг интравагинально один раз в сутки (на ночь) в течение трех дней.

Кроме того, взрослым с ВВ рекомендовано назначать *per os* клин-

дамицин 300 мг два раза в сутки в течение семи дней, или тинидазол 2,0 г один раз в сутки в течение трех дней, или метронидазол 500 мг два раза в сутки в течение семи дней.

В отечественных и международных рекомендациях прослеживается тенденция к снижению длительности курса терапии ВВ⁴. Профессор С.О. Дубровина отметила, что ВВ часто протекает на фоне ВВК, поэтому целесообразно применять комбинированные препараты с противомикробным, противогрибковым и противовоспалительным эффектами.

В рекомендациях по лечению ИППП, выпущенных Центром по контролю и профилактике заболеваний Департамента здравоохранения США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) в 2021 г., в разделе по ВВК отмечено, что краткосрочные препараты для местного применения (1–3 дня) эффективны при неосложненном ВВК. Лечение азолами приводит к облегчению симптомов и микробиологической эффективности у 80–90% пациенток, завершивших терапию²⁴.

В отношении *Candida non-albicans* предусмотрен более длительный курс терапии (7–14 дней) с применением азоловых антимикотиков. Нистатин не рекомендован в качестве альтернативы у пациенток с ВВК²⁴. Результаты исследований подтверждают, что короткие курсы терапии ВВИ значительно повышают приверженность пациенток лечению. Доказано, что в отличие от долгосрочной

антимикотической терапии (12–20 дней) назначение трехдневного курса тиоконазола в составе препарата Гайномакс Плюс приводит не только к достижению клинического выздоровления, но и к повышению приверженности пациенток с ВВК лечению⁶.

Опубликованы данные о связи между ВВ и выраженной персистенцией хламидийной инфекции. Установлено, что ВВ ассоциируется с большей устойчивостью хламидий. Эффективное лечение ВВ и оптимизация вагинального микробиома способствуют элиминации хламидий. Нормализация микробиоты влагалища может стать новой стратегией предотвращения хламидийной инфекции²⁵. По словам эксперта, в рекомендациях CDC отмечается необходимость оптимизации лечения пациенток с ВВ и трихомониазом из-за риска развития резистентности *T. vaginalis* к метронидазолу. Если после семидневного приема высоких доз метронидазола или тинидазола перорально наблюдается неэффективность лечения, возможен переход на другие схемы терапии:

- пероральный прием высоких доз тинидазола (2 г/сут) + тинидазол интравагинально 500 мг два раза в сутки в течение 14 дней;
- пероральный прием тинидазола (1 г три раза в сутки) + интравагинальный паромомицин в течение 14 дней^{24, 26}.

Кроме того, наблюдается тенденция к увеличению резистентности *Neisseria*

²² World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO, 2003.

²³ Клинические рекомендации. Бактериальный вагиноз – 2022–2023–2024 (04.05.2022). Утверждены Минздравом России.

²⁴ Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. Recommendations and Reports. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. 2021; 70 (4).

²⁵ Brown S.E., Tuddenham S., Shardell M.D., et al. Bacterial vaginosis and spontaneous clearance of Chlamydia trachomatis in the longitudinal study of vaginal flora. J. Infect. Dis. 2023; 228 (6): 783–791.

²⁶ Sobel J.D., Nyirjesy P., Brown W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. Clin. Infect. Dis. 2001; 33 (8): 1341–1346.

XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

gonorrhoeae к азитромицину. В рекомендациях CDC сказано, что применение двойной терапии цефтриаксоном и азитромицином при гонококковой инфекции нецелесообразно. В США для лечения неосложненной гонореи рекомендуется только однократное

внутримышечное введение цефтриаксона²⁷.

Резюмируя сказанное, профессор С.О. Дубровина отметила, что положения международных клинических рекомендаций, результаты клинических исследований и клинический опыт свидетельствуют о вы-

сокой эффективности при лечении ВВИ коротких курсов комбинированных препаратов, в состав которых входят активные компоненты с доказанными антимикробным и противовоспалительным эффектами (Гайномакс, Гайномакс Плюс).

Отношение количества лейкоцитов к количеству эпителиальных клеток достигло 1:1. Таким образом, на фоне лечения произошла эрадикация условно-патогенных бактерий и грибов рода *Candida*. Полное излечение достигнуто у 151 (95,6%) пациенток из 158. На дообследование в кожно-венерологический диспансер направлены 7 (4,4%) пациенток с подозрением на ИПП²⁸.

Терапия комбинированными препаратами, содержащими тиоконазол и тинидазол (Гайномакс и Гайномакс Плюс), в течение трехдневного курса показала высокую эффективность у пациенток со смешанным вагинитом. Распространенность вагинитов смешанной этиологии обуславливает необходимость изучения новых подходов к лечению. Основной целью лечения должно быть воздействие на выявляемую флору путем местного применения комбинированных препаратов, в частности антибактериального препарата широкого спектра действия и антимикотика азолового ряда, обеспечивающих элиминацию возбудителей и предотвращение развития резистентности условно-патогенных бактерий. Применение данных препаратов соответствует требованиям международных и российских рекомендаций. Комбинированные препараты Гайномакс и Гайномакс Плюс характеризуются высоким клиническим эффектом при ВВИ, в том числе

Реальная клиническая практика в лечении вульвовагинальных инфекций

Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Омского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава Омской области, д.м.н. Ирина Вячеславовна САВЕЛЬЕВА рассказала о современных принципах лечения ВВИ в реальной клинической практике. В начале выступления она прокомментировала результаты отечественного клинического исследования по оценке возможности комбинированной терапии смешанного вагинита у женщин репродуктивного возраста.

Проведен ретроспективный анализ эффективности терапии смешанного вагинита у 158 пациенток в возрасте 18–45 лет, которым назначали препараты в форме суппозиториев Гайномакс (тиоконазол 100 мг, тинидазол 150 мг) и Гайномакс Плюс (тиоконазол 200 мг, тинидазол 300 мг, лидокаин 100 мг) в течение трех дней²⁸. Критериями эффективности лечения были исчезновение клинических симптомов заболевания и нормализация лабораторных показателей. Выбор препаратов Гайномакс и Гайномакс Плюс был обусловлен доказанной эффективностью и безопасностью комбинации

тиоконазола и тинидазола в лечении ВВИ. Показаниями к применению препаратов Гайномакс и Гайномакс Плюс являются ВВК, трихомонадный вульвовагинит, неспецифический вагинит (аэробный вагинит), БВ и микстинфекции. В многочисленных исследованиях показано выраженное противогрибковое и антибактериальное действие тиоконазола. В свою очередь тинидазол – высокоактивный противопротозойный препарат с противомикробным действием, не влияет на лактофлору даже в высоких дозах. Применение комбинации тиоконазола и тинидазола коротким курсом обеспечивает элиминацию полного спектра потенциальных возбудителей при ВВИ на фоне сохранения собственной микробиоты. Согласно полученным результатам, симптомы заболевания полностью регрессировали у 95,6% пациенток. На 5–7-й день после окончания лечения зафиксировано лабораторное улучшение у всех пациенток, включенных в ретроспективный анализ: общая бактериальная масса снизилась до $10^7 \pm 0,6$, количество аэробных и анаэробных микроорганизмов – до $10^2 \pm 1,0$. Количество лактобактерий увеличилось в 1,7 раза, pH влагалищного содержимого снизился до $4,0 \pm 0,4$.

²⁷ St. Cyr S., Barbee L., Workowski K.A., et al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2020; 69 (50): 1911–1916.

²⁸ Савельева И.В., Бухрова Е.А., Галинская Е.Г. и др. Возможности комбинированной терапии больных смешанным вагинитом в репродуктивном возрасте. Акушерство, гинекология и репродукция. 2024; 18 (6): 800–808.



XXVI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

смешанных вагинитах, оказывают быстрое бактерицидное действие на возбудителей и не подавляют собственные лактобактерии. Использование комбинированных препаратов обеспечивает стабильность влагалищной экосистемы и профилактику возможных осложнений²⁸.

Результаты метаанализа четырех клинических исследований использования препарата Гайномакс в терапии ВВИ, БВ и трихомониаза показали, что применение препарата Гайномакс значительно повышает шансы клинического излечения: БВ – в 20 раз, микробиологического излечения БВ – в 16 раз, микробиологического излечения от ВВИ – в 21 раз, трихомониаза – в 29 раз. Установлены ассоциации между приемом препарата и статистически значимым достоверным снижением в ходе лечения патологических вагинальных выделений в 25 раз, симптоматики воспаления – в 33 раза, покраснения вульвы – в 11 раз. Полученные данные подтверждают высокую эффективность и безопасность интравагинального применения комбинации тинидазола и тиоконазола при ВВИ, БВ и трихомониазе²⁹.

Интерес представляют данные многоцентрового открытого исследования эффективности короткого курса терапии ВВИ. В исследовании участвовали 69 небеременных репродуктивного возраста (18–50 лет) хотя бы с одним клиническим симптомом ВВИ и положительным результатом лабораторного исследования, подтверждающим наличие возбудителя. Пациентки, включенные в исследование, получали комбинированный препарат (300 мг тинидазола, 200 мг тиоконазола, 100 мг лидокаина)

по одному вагинальному суппозиторию в сутки в течение трех дней. После завершения лечения за женщинами наблюдали еще в течение 27 дней. Анализ данных показал, что полного клинического выздоровления достигли на десятый день наблюдения 80,6% пациенток, на 30-й день – 86,6%. Выраженное улучшение отмечалось на десятый день наблюдения у 17,9%, на 30-й день – у 10,4% женщин. Отсутствие эффекта от терапии на десятый и 30-й день зафиксировано у минимального количества женщин – 1,5 и 3% соответственно. Эксперты пришли к выводу, что комбинированный препарат является высокоэффективным и безопасным в терапии ВВИ и БВ³⁰.

В завершение И.В. Савельева представила предварительные результаты отечественного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования эффективности комбинированного препарата тиоконазола, тинидазола и лидокаина в форме вагинальных суппозиториев в терапии ВВИ в условиях реальной клинической практики (АНГАРА). Научный руководитель исследования – профессор И.А. Аполихина. В исследовании участвовали 13 центров России и 150 пациенток репродуктивного возраста.

В Омске было набрано 30 пациенток с симптомами ВВИ, две из которых были исключены на этапе набора по критериям исключения. В исследовании приняли участие 28 женщин. У большинства из них (93%) в качестве предварительного диагноза рассматривался острый вагинит. После выполнения лабораторных исследований у 25% пациенток выявлены смешанные

инфекции (микст-инфекции). В ходе исследования 28 пациенток с ВВИ получали трехдневный курс терапии комбинированным препаратом (тиоконазол, тинидазол и лидокаин) в форме вагинальных суппозиториев. В результате лечения комбинированным препаратом (тиоконазол, тинидазол и лидокаин) в форме вагинальных суппозиториев у пациенток зафиксирована положительная динамика клинических симптомов ВВИ. По окончании лечения симптомы ВВИ купировались у всех участниц исследования. Уже ко второму визиту (10–14-й день) полностью исчезли жалобы на патологические выделения, вагинальное жжение, зуд, неприятный запах, диспареунию, боль при мочеиспускании. Нежелательные явления на фоне терапии не зарегистрированы. На данный момент рецидивы ВВИ в наблюданной группе пациенток отсутствуют, период наблюдения за пациентками составляет около четырех месяцев.

Таким образом, предварительные результаты исследования демонстрируют высокую клиническую и микробиологическую эффективность комбинированного препарата, в состав которого входят тиоконазол, тинидазол и лидокаин (Гайномакс Плюс). Оптимальные дозы активных компонентов препарата обеспечивают максимально широкий спектр действия и высокую эффективность при вагинитах любой этиологии, включая смешанные формы. Короткий курс терапии ВВИ, минимальный риск развития нежелательных явлений способствуют высокой приверженности пациенток лечению. ♀

²⁹ Торшин И.Ю., Аполихина И.А. и др. Эффективность и безопасность комбинации тинидазола и тиоконазола в лечении вагинальных инфекций. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 214–222.

³⁰ Regidor P.A., Sailer M. Open prospective study to evaluate the efficacy of a new vaginal pessary containing 300 mg tinidazole, 200 mg tioconazole and 100 mg lidocaine with a 3-day regime (GynomaxXL®) in the treatment of vaginal infections due to bacterial vaginosis, candidiasis and mixed infections // <https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.002327.php>.



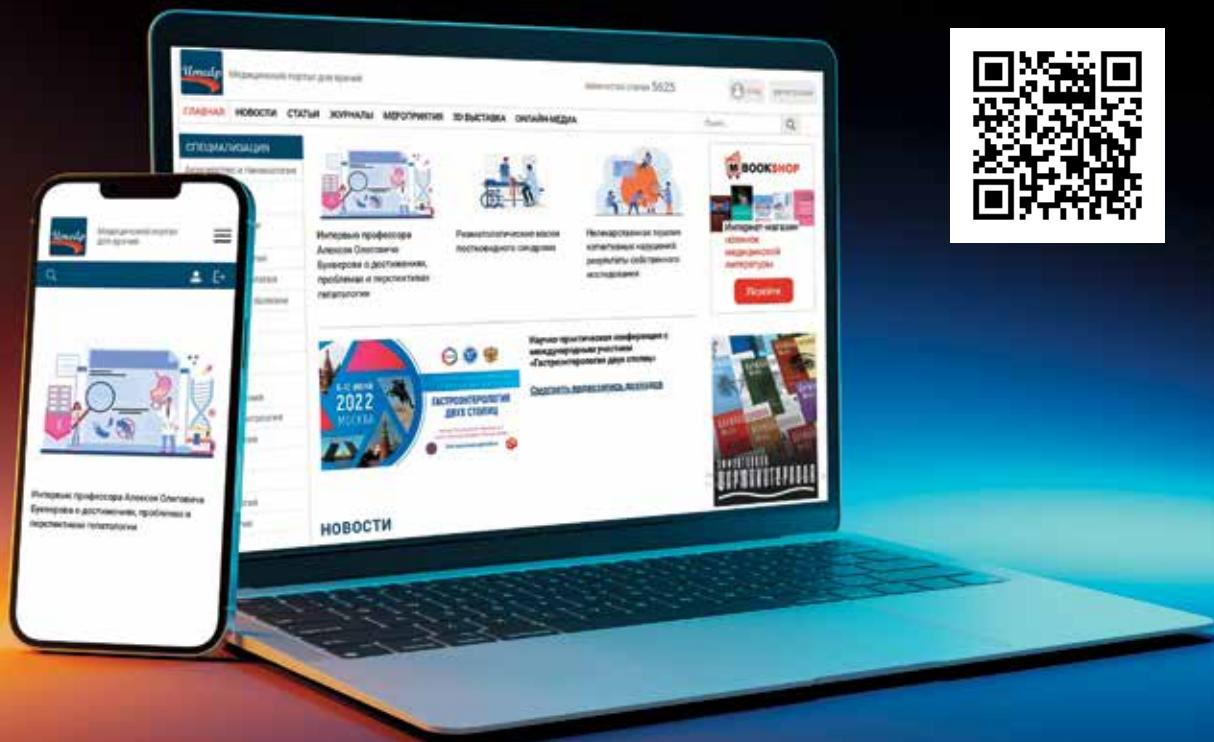
Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



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/umedpportal>



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

ГАЙНОМАКС

Яркая жемчужина для стартовой терапии ВВИ

3 дня в лечении инфекций



Уникально

- единственная вагинальная форма тинидазола и тиоконазола в России³



Широкий спектр

- бактериальный вагиноз
- вагинальный кандидоз
- неспецифический вагинит
- микст-инфекции
- трихомонадный вульвовагинит



Комфортно

- увлажняющая основа^{1,2,4,5}
- удобная форма введения^{1,2,4}



Сохраняет лактобактерии⁶



Реклама

Гайномуакс

тинидазол 150 мг, тиоконазол 100 мг



Курс терапии:

по 1 овуле 1 раз в день 7 дней
или по 1 овуле 2 раза в день 3 дня¹



Инструкция
по применению

Гайномуакс ПЛЮС

лидокаин 100 мг, тинидазол 300 мг, тиоконазол 200 мг



Курс терапии:

по 1 овуле 1 раз в день 3 дня²



Инструкция
по применению

Материал предназначен для работников здравоохранения

* ВВИ – вульвовагинальные инфекции.

Список литературы:

1. Общая характеристика лекарственного препарата Гайномуакс от 16.07.2025.
2. Инструкция к медицинскому применению препарата Гайномуакс Плюс – ЛП- 007796.
3. Государственный реестр лекарственных средств август 2025 года.
4. Шик Е.В., Лазарева Н.Б., Пономаренко Т.М. Короткие курсы антимикробной терапии при бактериальном вагинозе: возможности современной фармакологии. Гинекология. 2022;24(4):271-276.
5. Духанин А.С., Семёнина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2.
6. Соколова Т.М., Маринин И.О., Макаров К.Ю. и др. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – № 9. – С. 16–20. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-9-16-20.

GM/RU/082025/1286

ООО «Алцея», Россия, 129110, г. Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 6, помещение I. Тел. +7 (495) 502-92-47

E-mail: safety@alceapharma.ru
www.alceapharma.ru