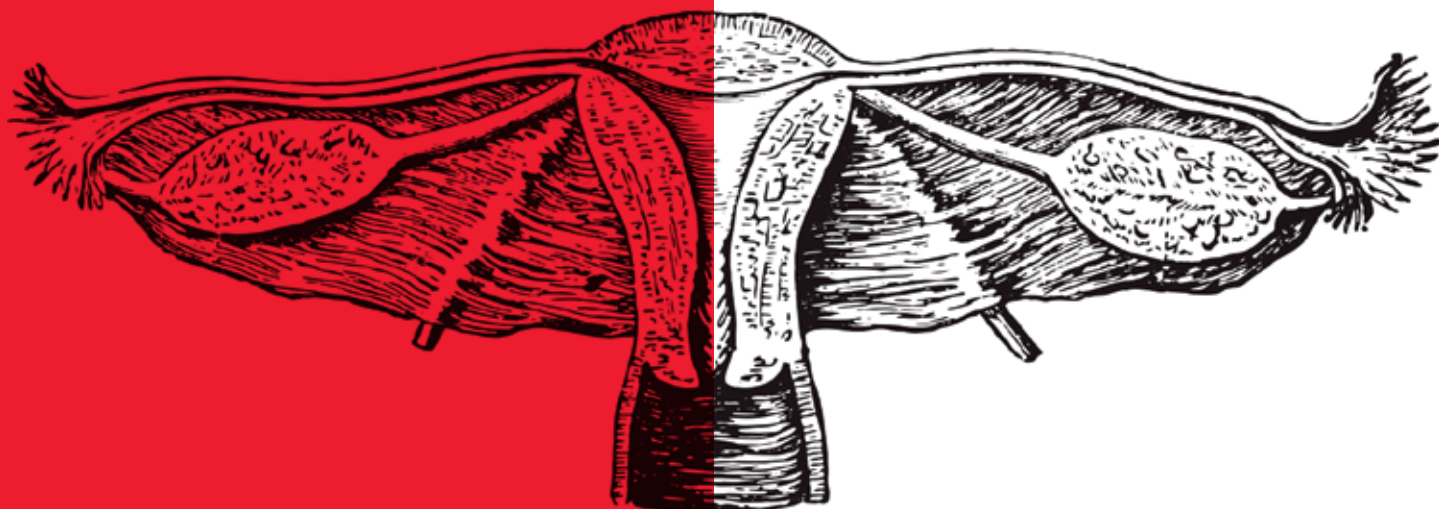


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **19** ТОМ 22
2026



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ № 2

Трансдермальная
менопаузальная
гормональная терапия:
преимущества
при коморбидной
патологии

12

Гестационный
сахарный диабет
и гиповитаминоз D:
неоцененный фактор
метаболического риска

50

Плазма, обогащенная
тромбоцитами:
терапевтический
потенциал
при склерозирующем
лихене вульвы

70



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*

РЕКЛАМА

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

KEDP/DAFRPC

Эффективная фармакотерапия. 2026.
Том 22. № 19.
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)

Effective Pharmacotherapy. 2026.
Volume 22. Issue 19.
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)

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, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *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. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *д.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yuriy G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitriy S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yuriy A. VASYUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBIEVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBIEVA, *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. ZAITSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitriy E. KARATEEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yuriy A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Elena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaliy V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigoriy 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)*
Dmitriy Yu. MAICHUK, *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. OINOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

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

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

Кардиология и ангиология
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. ЛИШЧУК,
О.М. МАСЛЕННИКОВА, Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ,
О.Д. ОСТРОУМОВА, А.Ш. РЕВИШВИЛИ, А.С. РЯЗАНОВ,
Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ, В.В. СКИБИЦКИЙ,
Е.В. ШЛЯХТО, М.Ю. ШЧЕРБАКОВА

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)
Elena 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)
Elena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasilii F. UCHAIKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Evgeniy I. SHMELEV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology
V.O. ANDREEVA, I.A. APOLIKHINA, V.E. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.E. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, E.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, E.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, E.I. BREKHOV, E.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIENKO, 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. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, E.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. VEOVODA, Ya.L. GABINSKIY, E.N.E. GALAL, M.G. GLEZER,
Yu.I. GRINSHTEIN, 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, A.S. RYAZANOV,
T.Z. SEISEMBEKOV, V.V. SKIBITSKIY,
E.V. SHLYAKHTO, M.Yu. SHCHERBAKOVA

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

Psychiatry
A.E. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEIKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, В.И. ЕГОРОВ, С.А. КАРПИЩЕНКО,
Н.А. МИРОШНИЧЕНКО, О.В. ФЕСЕНКО

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. 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, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Ж.Б. ПОНЕЖЕВА,
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

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEKSEEV, E.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. KAMENSKIKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIEVA,
O.V. ZAITSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, V.I. EGOROV, S.A. KARPISHCHENKO,
N.A. MIROSHNICHENKO, O.V. FESENKO

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEEVA, L.P. ANANEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNIY, I.A. ZBOROVSKAYA, E.G. ZOTKIN,
A.E. KARATEEV, 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,
E.M. SHILOV

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, E.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, Zh.B. PONEZHEVA,
N.V. SKRIPCHENKO, A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors

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

Journalists A. GORCHAKOVA, S. EVSTAFEVA

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

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru. Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.
The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.
Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.
'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- Н.В. КОРОТКИХ, Е.И. ФЕДОТОВА, Э.Р. ДОВЛЕТХАНОВА,
И.В. БЕЛЯКИНА, Н.В. ШПЕРЛИНГ
Пилотное многоцентровое открытое несравнительное
исследование крема дозированного Триофемин
при вульвовагинальной атрофии 6

Проспективные исследования

- С.В. ДОРА
Влияние способа введения менопаузальной гормональной
терапии на метаболический профиль и индекс стеатоза
печени у женщин с коморбидной патологией в периоде
естественной менопаузы 12
- Е.В. КОЛЕСНИКОВА, Н.В. МИНГАЛЕВА, Е.А. КУРИЛЕНКО
Объективная оценка структурно-функционального
состояния тканей вульвы при негормональной
коррекции атрофических изменений 22

Обзор

- Н.З. МАММАЕВА, Е.И. МАНУХИНА, Т.П. ЗАХАРОВА
Новые подходы к исследованию биопленок
при бактериальном вагинозе 28
- Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН,
Ю.Д. СЕМДЯНКИНА
Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера:
генетические аспекты и новые данные 32
- Е.В. СИБИРСКАЯ, А.Г. КОНОПЛЯННИКОВ,
П.О. НИКИФОРОВА, А.А. КУЦЕВА
Репродуктивное здоровье девочек и девушек-подростков
при дисплазии соединительной ткани 40
- И.Р. САФАРЯН, С.Г. ЦАХИЛОВА, М.А. ЦАРЬКОВА,
И.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ
Гестационный сахарный диабет и дефицит витамина D:
индивидуальный подход к ведению беременных 50
- Л.В. ХРУЩ, Е.И. МАНУХИНА
ADAM12 и его роль в развитии и прогнозировании
акушерских осложнений 58
- С.Г. ЦАХИЛОВА, И.Р. САФАРЯН, О.В. КОНЫШЕВА,
Н. САКВАРЕЛИДЗЕ
Преэклампсия и офтальмологический скрининг беременных:
взаимосвязь и значение в диагностике заболевания 62
- Е.В. СИБИРСКАЯ, И.А. МЕЛЕНЧУК, С.Т. БЕРКЕЛИЕВА
Терапевтический потенциал PRP при склерозирующем лихене
вульвы: анализ эффективности и перспективы применения 70
- Е.В. СИБИРСКАЯ, М.Н. СУХОВ, Ю.А. КИРИЛЛОВА,
А.А. ЖУЙКОВА
Варикозное расширение вен малого таза и женская
репродуктивная система: современное состояние проблемы 78

Contents

Clinical Studies

- N.V. KOROTKIKH, E.I. FEDOTOVA, E.R. DOVLETKHANOVA,
I.V. BELYAKINA, N.V. SHPERLING
Pilot Multicenter Open Incomparable Study
of Triofemin Dosed Cream for Vulvovaginal
Atrophy

Prospective Studies

- S.V. DORA
Impact of the Route of Administration
of Menopausal Hormone Therapy on Metabolic Profile
and Liver Steatosis Index in Women with Comorbid Pathology
During Natural Menopause
- E.V. KOLESNIKOVA, N.V. MINGALEVA, E.A. KURILENOK
Objective Assessment of the Structural and Functional State
of Vulvar Tissues During Non-Hormonal Correction
of Atrophic Changes

Review

- N.Z. MAMMAEVA, E.I. MANUKHINA, T.P. ZAKHAROVA
New Approaches to Biofilm Research in Bacterial
Vaginosis
- L.V. ADAMYAN, E.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN,
Yu.D. SEMDYANKINA
Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser Syndrome:
Genetic Aspects and New Insights
- E.V. SIBIRSKAYA, A.G. KONOPLYANNIKOV,
P.O. NIKIFOROVA, A.A. KUTSEVA
Reproductive Health of Girls and Female Adolescents
with Connective Tissue Dysplasia
- I.R. SAFARYAN, S.G. TSAKHILOVA, M.A. TSARKOVA,
I.V. DOBROVOLSKAYA
Gestational Diabetes and Vitamin D Deficiency:
an Individual Approach to Pregnancy Management
- L.V. KHRUSHCH, E.I. MANUKHINA
ADAM12 and Its Role in the Development and Prediction
of Obstetric Complications
- S.G. TSAKHILOVA, I.R. SAFARYAN, O.V. KONYSHEVA,
N. SAKVARELIDZE
Preeclampsia and Ophthalmic Screening of Pregnant Women:
Relationship and Significance in the Diagnosis of the Disease
- E.V. SIBIRSKAYA, I.A. MELENCHUK, S.T. BERKELIEVA
Therapeutic Potential of PRP in Vulvar Lichen Sclerosus:
Efficacy Analysis and Prospects for Application
- E.V. SIBIRSKAYA, M.N. SUKHOV, Yu.A. KIRILLOVA,
A.A. ZHUIKOVA
Pelvic Varicose Veins and the Female Reproductive System:
Current State of the Problem



левотироксин натрия

L-Тироксин Берлин-Хеми

Точность дозирования и надёжная стабильность^{1,3}



Срок годности 3 года при температуре не выше 30°C¹

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственных препаратах L-тироксин Берлин-Хеми (50, 75, 100, 125 или 150 мкг блистеры), используя QR-код:

L-Тироксин 50 Берлин-Хеми, тб. 50 мкг №50



L-Тироксин 75 Берлин-Хеми, тб. 75 мкг №100



L-Тироксин 100 Берлин-Хеми, тб. 100 мкг №50



L-Тироксин 100 Берлин-Хеми, тб. 100 мкг №100



L-Тироксин 125 Берлин-Хеми, тб. 125 мкг №100



L-Тироксин 150 Берлин-Хеми, тб. 150 мкг №100



Реклама

Базовая информация о препарате L-Тироксин Берлин-Хеми от 24.07.2025. Международное непатентованное наименование: левотироксин натрия, дозировка 50, 75, 100, 125, 150 мкг. **Показания к применению:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы (в основном после оперативного лечения); диффузный токсический зоб после достижения эутиреоидного состояния антиреидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Режим дозирования и способ применения:** суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний препарат L-Тироксин Берлин-Хеми назначают в суточной дозе 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – 12,5 мкг/сут. Дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12,5 мкг/сут каждые 2 недели – и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с антиреидными препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. **Способ применения:** суточную дозу препарата L-Тироксин Берлин-Хеми принимают внутрь утром натощак, по крайней мере за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу препарата L-Тироксин Берлин-Хеми дают в один прием, за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата. Деление таблетки. Если положить таблетку на твердую ровную поверхность риской вверх и надавить на нее пальцем, то получатся две половинки таблетки. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или любому из вспомогательных веществ; нелеченый тиреотоксикоз; нелеченая гипотиреозная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников; применение в период беременности в комбинации с антиреидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. Гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или любому из вспомогательных веществ; нелеченый тиреотоксикоз; нелеченая гипотиреозная недостаточность; нелеченая недостаточность надпочечников; применение в период беременности в комбинации с антиреидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

1. Общая характеристика лекарственного препарата L-тироксин Берлин-Хеми (50, 75, 100, 125, 150 мкг).
2. Сертификат NСGMP/EAEU/BY/00251-2023.
3. Chun J. Stability of levothyroxine tablets in blister packaging versus bottles and vials under simulated in-use conditions. AAPS Open. 2022;8(1). doi:10.1186/s41120-022-00062-5.



ООО «Берлин-Хеми»/А. Менарини, 123112 Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: +7 (495)785-01-00, факс: +7 (495)785-01-01. http://www.berlin-chemie.ru

RU-ЦП-07-2025-V01-рпнт.-Дата согласования 27.08.2025

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Пилотное многоцентровое открытое несравнительное исследование крема дозированного Триофемин при вульвовагинальной атрофии

² Воронежский областной научно-клинический онкологический центр

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Н.В. Коротких, к.м.н.^{1,2}, Е.И. Федотова¹, Э.Р. Довлетханова, к.м.н.³, И.В. Белякина, к.м.н.⁴, Н.В. Шперлинг, д.м.н., проф.⁵

⁴ Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»

Адрес для переписки: Наталия Викторовна Коротких, kornat78@mail.ru

Для цитирования: Коротких Н.В., Федотова Е.И., Довлетханова Э.Р. и др. Пилотное многоцентровое открытое несравнительное исследование крема дозированного Триофемин при вульвовагинальной атрофии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-6-11

⁵ Университет «Реавиз», Санкт-Петербург

Цель – оценить эффективность и безопасность применения дозированного крема для интимной гигиены Триофемин у пациенток с вульвовагинальной атрофией (ВВА) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Проведено пилотное многоцентровое (21 центр) открытое несравнительное исследование с участием 153 пациенток в пери- и постменопаузе (средний возраст – $52,1 \pm 7,4$ года) с подтвержденной ВВА. Крем Триофемин применяли по стандартной схеме (по одному крему дозированному один раз в день на ночь) в течение 30 дней. Оценивали pH влагалища, микробиоценоз влагалища (методом Фемофлор-16), индекс вагинального здоровья (ИВЗ), выраженность симптомов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), качество жизни (по опроснику MENQOL), частоту нежелательных явлений.

Результаты. Через 30 дней от начала терапии зарегистрировано статистически значимое улучшение всех показателей: ИВЗ увеличился с $12,4 \pm 3,1$ до $19,2 \pm 2,9$ балла ($p < 0,001$), выраженность симптомов по ВАШ снизилась с $7,5 \pm 3,2$ до $2,3 \pm 1,9$ балла ($p < 0,001$), показатель по MENQOL – с $13,1 \pm 6,8$ до $5,7 \pm 4,1$ ($p < 0,001$), pH влагалища – с $5,7 \pm 0,7$ до $4,7 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). Нормализация микробиоценоза (абсолютный нормоценоз) достигнута у 68,3% пациенток с исходным дисбиозом. Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано, жжение и зуд отметила 1 (0,6%) пациентка.

Заключение. Негормональный крем Триофемин эффективно устраняет симптомы ВВА, восстанавливает pH и микробиоценоз, улучшает качество жизни и обладает высоким профилем безопасности. Триофемин может быть рекомендован как эффективная негормональная альтернатива для лечения ВВА, особенно у пациенток с противопоказаниями к назначению эстрогенов, а также у предпочитающих негормональные методы лечения.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, негормональный крем, Триофемин, фитоэстрогены, гиалуроновая кислота, лактобактерии, микробиоценоз

Введение

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) является одним из наиболее частых проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) и встречается более чем у половины женщин в периоде менопаузы. Согласно имеющимся данным, около 65% женщин

испытывают первые симптомы уже в течение первого года после наступления менопаузы, а через шесть лет этот показатель достигает 85% [1]. Неизбежным следствием ВВА становится значительное снижение качества жизни, затрагивающее психологическое благополучие, межличностные



отношения, профессиональную активность и сексуальную сферу. Основные симптомы (сухость, зуд, жжение, диспареуния) обусловлены дефицитом эстрогенов, который приводит к истончению эпителия, повышению pH влагалища, снижению количества лактобактерий и развитию дисбиоза [2]. Современные исследования показывают, что изменения микробиоты влагалища, включая снижение доли лактобацилл, повышение альфа-разнообразия и увеличение колонизации анаэробными бактериями (*Gardnerella*, *Prevotella*), наряду с повышением pH (> 4,5) составляют микробиологическую основу прогрессирования симптомов ГУМС [3, 4].

К сожалению, ВВА остается недостаточно диагностируемым состоянием: ее симптомы нередко ошибочно рассматривают как проявления нормального старения, и многие женщины вынуждены мириться с дискомфортом [5]. Долгое время золотым стандартом лечения ВВА оставались местные эстрогены (кремы, свечи, кольца). Однако у значительной части пациенток имеются противопоказания к гормональной терапии (рак молочной железы в анамнезе, гиперплазия эндометрия, тромбоз/эмболия) или отмечается фобия гормонального лечения [6]. Кроме того, отсутствие своевременной терапии повышает риск осложнений: рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, стеноза уретры, пролапса гениталий.

В связи с этим все большее значение приобретают негормональные средства, которые эффективно купируют симптомы без системных рисков. Современные клинические рекомендации признают негормональную терапию важным компонентом лечения ВВА. В соответствии с согласованной позицией трех ведущих профессиональных организаций – Американской урологической ассоциации (American Urological Association, AUA), Североамериканского общества менопаузы (The North American Menopause Society, NAMS) и Эндокринологического общества (The Endocrine Society, ENDO) – вагинальные увлажнители и лубриканты рассматриваются как терапия первой линии, особенно у пациенток с противопоказаниями к использованию гормональных препаратов [7]. При этом NAMS и ENDO рекомендуют начинать лечение именно с негормональных средств, переходя к гормональной терапии только при их недостаточной эффективности [6]. Особое место среди негормональных средств занимает гиалуроновая кислота (ГК) – естественный компонент внеклеточного матрикса, обеспечивающий глубокое увлажнение и поддержание тургора тканей. Систематический обзор, включавший пять рандомизированных контролируемых исследований (335 женщин в возрасте 45–70 лет), показал, что эффективность, безопасность и переносимость ГК сопоставимы с таковыми эстрогенов при лечении симптомов ГУМС [8]. Другой систематический обзор (шесть исследований, 311 женщин) подтвердил, что ГК и эстрогены одинаково эффективно уменьшают вагинальную атрофию и диспареунию, при этом ГК может применяться у пациенток с противопоказаниями к назначению менопаузальной гормональной терапии (МГТ)

или у тех, кто предпочитает негормональное лечение [9]. Необходимо отметить, что в одном исследовании ГК показала даже большее преимущество в устранении зуда и жжения вульвы перед эстрогенами [1]. Пилотное рандомизированное исследование (n = 49) также не выявило клинически значимых различий между вагинальной ГК и вагинальным эстрогеном через 12 недель терапии, при этом улучшение отметили более 90% пациенток обеих групп [10].

Растительные соединения с эстроген-подобной активностью представляют еще одно перспективное направление негормональной терапии. Экстракт красного клевера, содержащий изофлавоны, считается одним из наиболее изученных фитоэстрогенов. Обзор, обобщивший данные восьми рандомизированных контролируемых исследований с участием 8769 женщин в возрасте 40–65 лет, продемонстрировал, что лечение изофлавонами красного клевера улучшает все менопаузальные симптомы, включая вагинальную атрофию, а также положительно влияет на сопутствующие состояния – уровень липидов крови, атеросклероз и когнитивные нарушения [11, 12].

Восстановление нормоценоза влагалища является ключевой задачей терапии ВВА, поскольку снижение доли лактобацилл и колонизация патогенными анаэробами непосредственно связаны с тяжестью симптомов [3]. Комплексный обзор, посвященный динамике вагинальной микробиоты в постменопаузе в рамках концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, показал, что как гормональные, так и негормональные вмешательства (включая пробиотики) эффективно нормализуют состав микробиоты и улучшают вагинальное здоровье. Применение пробиотических штаммов лактобактерий способствует закислению среды, подавлению роста анаэробных патогенов и восстановлению защитной функции эпителия. В настоящее время проводятся рандомизированные контролируемые исследования эффективности комбинации *Lactobacillus crispatus* M247 с лазерной терапией у женщин с атрофическим вульвовагинитом, что подчеркивает растущий интерес к пробиотическим стратегиям [13].

Важно подчеркнуть, что лечение вагинальной атрофии следует начинать при возникновении первых симптомов, не дожидаясь их усугубления, поскольку позднее начало терапии ассоциировано с более выраженными клиническими проявлениями и большим дискомфортом [8]. К сожалению, многие женщины обращаются за эффективным лечением слишком поздно, когда симптомы уже значительно выражены, что указывает на необходимость активного выявления и раннего вмешательства.

К негормональным средствам, воздействующим на ключевые звенья патогенеза ВВА, относится Триофемин – дозированный крем для интимной гигиены, не содержащий гормонов. В его состав входят:

- экстракт дикого ямса (диоскореи) – улучшает трофику тканей, стимулирует регенерацию;
- экстракт центеллы азиатской – стимулирует синтез коллагена I и III типа, повышает упругость, оказывает антиоксидантное действие;

- экстракт красного клевера – содержит изофлавоны (фитоэстрогены), способствует синтезу коллагена и ГК, уменьшает зуд и дискомфорт;
- экстракт алоэ – удерживает влагу, восстанавливает гидробаланс, оказывает успокаивающее действие;
- пантенол (провитамин В5) – улучшает обмен веществ в клетках, укрепляет коллагеновые волокна, ускоряет заживление;
- гиалуронат натрия – обеспечивает глубокое увлажнение, повышает эластичность и тургор кожи, восстанавливает защитные функции;
- два штамма лактобактерий *Lactobacillus acidophilus* и *L. casei rhamnosus Doderleini* – создают кислую среду, способствуют восстановлению микробиологического баланса, улучшают обменные процессы и защитную функцию тканей.

Таким образом, Триофемин воздействует на все ключевые звенья патогенеза ВВА – сухость, нарушение барьерной функции, снижение эластичности, дисбиоз – без использования гормонов, что делает его обоснованной альтернативой гормональной терапии, особенно у пациенток с противопоказаниями к эстрогенам.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения дозированного крема для интимной гигиены Триофемин у пациенток с ВВА в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Выполнено многоцентровое открытое несравнительное (одноруповое) пилотное исследование, одобренное локальным этическим комитетом (протокол № 14/1 от 23.01.2026). Все пациентки подписали информированное согласие.

Критерии включения:

- клинические симптомы ВВА (сухость, зуд, жжение, диспареуния) – не менее двух симптомов;
- индекс вагинального здоровья (ИВЗ) < 15 баллов и/или рН влагалища > 5,0;
- отказ от использования других местных или системных средств за месяц до начала исследования.

Критерии исключения:

- отягощенный аллергологический анамнез;
- подтвержденная или подозреваемая злокачественная опухоль половых органов или молочной железы;
- гиперплазия эндометрия;
- острые и хронические (в стадии обострения) воспалительные заболевания органов малого таза; наличие инфекций, передаваемых половым путем (сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидиоз, *Mycoplasma genitalium*);

- индивидуальная непереносимость компонентов крема;
- применение гормональной терапии (МГТ, местных интравагинальных эстрогенов) за месяц до включения в исследование и в настоящее время;
- любое клинически значимое состояние, из-за которого, по мнению исследователя, пациентка не может принимать участие в исследовании;
- беременность, лактация, планирование беременности в период проведения исследования.

Участницы исследования получали крем дозированный для интимной гигиены Триофемин – негормональный, содержащий экстракты дикого ямса, центеллы азиатской, красного клевера, алоэ, пантенол, гиалуронат натрия, лактобактерии. Режим применения: одна доза (1,2 г) на ночь ежедневно в течение 30 дней.

До и через 30 дней от начала лечения анализировали следующие параметры:

- ИВЗ (шкала 0–25 баллов, оценивает эластичность, секрет, рН, эпителий, влажность);
- рН влагалища (индикаторная полоска);
- суммарный балл симптомов (сухость, зуд, жжение, диспареуния) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–10 баллов);
- качество жизни по опроснику MENQOL (Menopause-Specific Quality of Life, суммарный домен);
- микробиоценоз влагалища методом Фемофлор-16 (оценка абсолютного/условного нормоценоза, дисбиоза);
- частоту нежелательных явлений (НЯ), переносимость крема.

Статистический анализ проводили с использованием SPSS 26. Для парных сравнений «до – после» применяли парный t-критерий (для ИВЗ, рН) и критерий Уилкоксона (для ВАШ, MENQOL). Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты

В исследование включено 153 пациентки. Средний возраст – $52,1 \pm 7,4$ года (диапазон – 18–67 лет). В периоде постменопаузы находились 103 (67,3%) пациентки, в периоде перименопаузы – 50 (32,7%). Средняя длительность постменопаузы составила $4,9 \pm 3,8$ года. Из сопутствующих заболеваний имели место артериальная гипертензия (12,4%), ожирение (8,5%), сахарный диабет 2-го типа (3,9%), заболевания щитовидной железы (5,2%).

Полученные клинические результаты представлены в табл. 1. ИВЗ увеличился на 54,8% (с 12,4 – умеренная атрофия до 19,2 – норма/легкая атрофия). Улучшение отмечено по всем субшкалам: увлажненность, эластичность, объем секрета. рН влагалища снизился с патологического 5,7 до почти физиологического 4,7 (норма для репродуктивного возраста < 4,5). Целевой рН < 5,0 достигнут у 81% пациенток. Выраженность симптомов по ВАШ уменьшилась более чем в три раза. Полное

Таблица 1. Динамика клинических показателей

Показатель	До лечения (n = 153)	Через 30 дней от начала лечения (n = 153)	p
ИВЗ, балл	12,4 ± 3,1	19,2 ± 2,9	< 0,001*
рН влагалища	5,7 ± 0,7	4,7 ± 0,5	< 0,001*
Суммарный балл по ВАШ	7,5 ± 3,2	2,3 ± 1,9	< 0,001**
MENQOL (суммарный)	13,1 ± 6,8	5,7 ± 4,1	< 0,001**

* Парный t-критерий.

** Критерий Уилкоксона.

Таблица 2. Микробиоценоз (Фемофлор-16)

Тип микробиоценоза	До лечения, абс. (%)	Через 30 дней от начала лечения, абс. (%)
Абсолютный нормоценоз	18 (11,8)	91 (59,5)
Условный нормоценоз	15 (9,8)	44 (28,8)
Дисбиоз (анаэробный/аэробный/смешанный)	120 (78,4)	18 (11,7)

купирование симптомов (0 баллов) отмечалось у 28 (18,3%) пациенток, снижение до легкой степени (1–3 балла) – у 104 (68,0%). Качество жизни (MENQOL) улучшилось с 13,1 (умеренное снижение) до 5,7 (минимальные жалобы).

Кроме того, оценивали биоценоз влагалища методом Фемофлор-16 до лечения и через 30 дней от начала лечения (табл. 2).

У 68,3% пациенток с исходным дисбиозом достигнут абсолютный нормоценоз. Количество лактобактерий (Фемофлор-16) значительно возросло, что объясняется действием лактобактерий, входящих в состав крема, и созданием благоприятной кислой среды.

Серьезных НЯ не зафиксировано. У 1 (0,6%) пациентки выявлена индивидуальная непереносимость компонентов крема (жжение и зуд), потребовавшая назначения антигистаминной терапии.

Обсуждение

Настоящее пилотное исследование продемонстрировало эффективность негормонального крема Триофемин у пациенток с ВВА. Улучшение клинических и микробиологических показателей сопоставимо с результатами местной эстрогенотерапии, однако достигается за счет принципиально иных механизмов.

Компоненты Триофемина характеризуются следующими механизмами действия:

- увлажнение и восстановление гидробаланса. Гиалуронат натрия и экстракт алоэ обеспечивают глубокое увлажнение, что подтверждается уменьшением сухости (снижение по ВАШ с 7,8 до 2,1 балла). Пантенол укрепляет коллагеновые волокна, улучшая трофику;
- стимуляция синтеза коллагена и повышение эластичности. Центелла азиатская (азиатикозид) и изофлавоны красного клевера активируют фибробласты, что объясняет увеличение ИВЗ по субшкале «эластичность» с $2,1 \pm 0,8$ до $4,2 \pm 0,6$;
- восстановление микробиоценоза. Лактобактерии, входящие в состав крема, способствуют закислению среды (снижение pH с 5,7 до 4,7) и подавлению анаэробных патогенов (*Gardnerella*, *Prevotella*). Как следствие – достижение абсолютного нормоценоза у 68,3% пациенток – показатель, сравнимый с таковым при использовании местных эстрогенов (по данным метаанализа, 60–75%) [10];
- фитоэстрогенный эффект. Изофлавоны красного клевера обладают слабой эстрогеноподобной активностью, достаточной для уменьшения атрофических изменений, но без системных рисков [11]. Этим


Идеальный старт при ГУМС/ВВА^{1,2}

Уникальная комбинация гиалуроновой кислоты, фитокомплекса и лактобактерий уменьшает выраженность симптомов^{3,4}



Компоненты, входящие в состав, способствуют:

- ✦ Увлажнению и повышению эластичности слизистой влагалища⁵
- ✦ Восстановлению и пролиферации влагалищного эпителия⁶
- ✦ Нормализации влагалищной микрофлоры⁷



Как применять³

ТРИОФЕМИН

крем-свечи 0 x1

Основной курс 20–30 дней ежедневно

Поддерживающий курс 2–3 раза в неделю

Повторные курсы 2–3 раза в год 20–30 дней ежедневно

Применение ГУМС – гинетуранарный менопаузальный синдром. ВВА – вульвовагинальная атрофия. 1. Менопауза и климактерические состояния у женщины. Клинические рекомендации. Москва, 2024. 2. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society, Menopause, September 2020 – Volume 27 – issue 9 – p 976–992 doi: 10.1097/GME.0000000000000189. 3. Аннотация/информация для потребителей крем для интимной гигиены дозированный «ТРИОФЕМИН®». 4. Добролюбова Ю.С., Карамышева А.Х. Негормональная терапия атрофического вагинита на разных стадиях постменопаузы. РМЖ. Мать и дитя. 2025;8(4):349–351. DOI: 10.32364/2618-8430-2025-8-4-10. 5. Dos Santos C.C.M., Ugolini M.L.R., Colonetti T., et al. Hyaluronic Acid in Postmenopausal Vaginal Atrophy, A Systematic Review. J Sex Med. 2021 Jan;18(1):156–166. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.10.016. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33293208. 6. Ritzmann D. Herbal Treatment of Female Urogenital Atrophy: A Retrospective Cohort Analysis. Complement Med Res. 2024;31(2): 124–132. doi: 10.1155/000536193. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38211573. PMID: PMC1098024. 7. Zeng Q., Shi H., Pan H., et al. Associations of vaginal microbiota with the onset, severity, and type of symptoms of genitourinary syndrome of menopause in women. Front Cell Infect Microbiol. 2024 Sep 24;14:102389. doi: 10.3389/fcimb.2024.102389. PMID: 39380726; PMID: PMC11458563.



www.triofemin.ru

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



объясняется улучшение трофики эпителия (ИВЗ) без побочных эффектов.

В отличие от простых увлажнителей (например, гиалуроновых свечей без дополнительных компонентов) Триофемин содержит комплекс, действующий на все звенья ВВА: увлажнение (гиалуронат, алоэ), регенерацию (центелла, пантенол, дикий ямс), поддержку лактофлоры (лактобактерии) и легкую фитоэстрогенную стимуляцию (красный клевер), что подчеркивает синергизм компонентов.

Заключение

Применение негормонального дозированного крема Триофемин улучшает ИВЗ, снижает pH, купирует

сухость, зуд и диспареунию, восстанавливает микробиоценоз влагалища. Триофемин может быть рекомендован как эффективная негормональная альтернатива для лечения ВВА, особенно у пациенток с противопоказаниями к назначению эстрогенов, а также у предпочитающих негормональные методы. Отсутствие системных эффектов и хорошая переносимость делают его привлекательным для длительного использования. Полученные результаты обосновывают целесообразность проведения рандомизированных контролируемых исследований. ❖

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Выражаем глубокую признательность всем врачам-исследователям, предоставившим клинические данные:

- ✓ Е.И. Абашовой, к.м.н., с.н.с. отдела гинекологии и эндокринологии, врачу акушеру-гинекологу Центра гинекологической эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург);
- ✓ В.В. Авруцкой, профессору, д.м.н., заведующей консультативно-поликлиническим отделением НИИАП, профессору кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону);
- ✓ М.И. Базиной, д.м.н., доценту, главному внештатному специалисту по репродуктивному здоровью Министерства здравоохранения Красноярского края, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск);
- ✓ И.О. Ульяновой, к.м.н., доценту кафедры оперативной гинекологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск);
- ✓ Е.А. Винокуровой, д.м.н., профессору кафедры акушерства и гинекологии ИМД ФГБОУ ВО ТюмГМУ Минздрава России (Тюмень);
- ✓ О.А. Гюсан, к.м.н., врачу акушеру-гинекологу высшей категории (Ставрополь);
- ✓ И.Г. Елатенцевой, к.м.н., руководителю службы эстетической гинекологии группы клиник «ЕВРОМЕД» (Новосибирск);
- ✓ Е.Г. Кобаидзе, д.м.н., профессору кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь);
- ✓ Е.П. Коваленко, к.м.н., доценту кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», заслуженному врачу Республики Крым (Симферополь);
- ✓ Е.В. Колесниковой, д.м.н., доценту кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (Краснодар);
- ✓ Г.А. Лазаревой, д.м.н., профессору, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Института непрерывного образования КГМУ (Курск);
- ✓ Е.А. Межевитиновой, д.м.н., в.н.с. научно-поликлинического отделения ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, заслуженному врачу РФ (Москва);
- ✓ С.Е. Мельниковой, к.м.н., доценту кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург);
- ✓ М.Н. Мочаловой, к.м.н., заведующей кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (Чита);
- ✓ Е.Б. Воробец, акушеру-гинекологу/эндокринологу высшей категории (Чита);
- ✓ Н.И. Свиридовой, д.м.н., доценту, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии, директору Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (Волгоград);
- ✓ Р.Р. Хохловой, к.м.н., ассистенту кафедры акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, заведующей КДО ГБУЗ ВОКПЦ № 2 (Волгоград);
- ✓ Ф.А. Фаттаховой, к.м.н., доценту кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань);
- ✓ Л.Х. Хейдар, к.м.н., доценту кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва);
- ✓ О.Ю. Цыганковой, к.м.н., доценту кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск);
- ✓ Н.Б. Чабановой, д.м.н., доценту, врачу акушеру-гинекологу сети клиник «Мой доктор» (Москва).



Литература

1. Cuccu I., Golia D'Augè T., Firulli I., et al. Update on genitourinary syndrome of menopause: a scoping review of a tailored treatment-based approach. *Life (Basel)*. 2024; 14 (11): 1504.
2. Nappi R.E., Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*. 2014; 17 (1): 3–9.
3. Pongsupasamit P., Thonusin C., Luewan S., et al. Beyond hormones: 3PM approach to vaginal microbiota dynamics in postmenopausal women. *EPMA J*. 2025; 16 (2): 299–350.
4. Zeng Q., Shu H., Pan H., et al. Associations of vaginal microbiota with the onset, severity, and type of symptoms of genitourinary syndrome of menopause in women. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2024; 14: 1402389.
5. Peters K.J. What is the genitourinary syndrome of menopause and why does it matter? *The Permanente Journal*. 2021; 25: 20.248.
6. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020; 27 (9): 976–992.
7. Kaufman M.R., Ackerman L.A., Amin K.A., et al. The AUA/SUFU/AUGS Guideline on Genitourinary Syndrome of Menopause. *J. Urol.* 2025; 214 (3): 314–315.
8. Panay N., Palacios S., Bruyniks N., et al. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019; 124: 55–61.
9. Коротких Н.В., Мошуров И.П., Самофалова О.В. и др. Комплексная терапия и профилактика вульвовагинальной атрофии после специального лечения у онкогинекологических больных. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (19): 6–11.
10. Rahn D.D., Carberry C., Sanses T.V., et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124 (6): 1147–1156.
11. Chen M.N., Lin C.C., Liu C.F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015; 18 (2): 260–269.
12. Ghazanfarpour M., Sadeghi R., Latifnejad Roudsari R., et al. Red clover for treatment of hot flashes and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol.* 2016; 36 (3): 301–311.
13. Evaluation of the efficacy and safety of *Lactobacillus crispatus* M247 (Crispact®) with vaginal laser therapy in menopausal women with atrophic vulvovaginitis (VVA). *ClinicalTrials.gov*. 2025. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06978907> (дата обращения: 20.04.2026).

Pilot Multicenter Open Incomparable Study of Triofemin Dosed Cream for Vulvovaginal Atrophy

N.V. Korotkikh, PhD^{1,2}, E.I. Fedotova¹, E.R. Dovletkhanova, PhD³, I.V. Belyakina, PhD⁴, N.V. Shperling, PhD, Prof.⁵

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

² Voronezh Regional Clinical Oncologic Dispensary

³ V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

⁴ Institute of Advanced Medical Training of FSBI 'N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center'

⁵ Reaviz University, Saint Petersburg

Contact person: Nataliya V. Korotkikh, kornat78@mail.ru

The aim is to evaluate the clinical efficacy and safety of using Triofemin dosed cream in patients with vulvovaginal atrophy (VVA) in real clinical practice.

Material and methods. A pilot multicenter (21 centers) open, non-comparative study was conducted with the participation of 153 peri- and postmenopausal patients (mean age – 52.1 ± 7.4 years) with confirmed VVA. Triofemin cream was applied according to the standard regimen (one dose of cream once a day at night) for 30 days. We assessed vaginal pH, vaginal microbiocenosis (using the Femoflor-16 method), the Vaginal Health Index (VHI), symptom severity on a visual analogue scale (VAS), quality of life (using the MENQOL questionnaire), and the frequency of adverse events.

Results. 30 days after the start of therapy, a statistically significant improvement in all indicators was registered: the VHI increased from 12.4 ± 3.1 to 19.2 ± 2.9 points ($p < 0.001$), the severity of VAS symptoms decreased from 7.5 ± 3.2 to 2.3 ± 1.9 points ($p < 0.001$), the MENQOL index decreased from 13.1 ± 6.8 to 5.7 ± 4.1 ($p < 0.001$), the pH of the vagina decreased from 5.7 ± 0.7 to 4.7 ± 0.5 ($p < 0.001$). Normalization of microbiocenosis (absolute normocenosis) was achieved in 68,3% of patients with initial dysbiosis. No serious adverse events were recorded, burning and itching were noted by 1 (0.6%) patient.

Conclusion. Triofemin non-hormonal cream effectively eliminates the symptoms of VVA, restores pH and microbiocenosis, improves quality of life and has a high safety profile. Triofemin can be recommended as an effective non-hormonal alternative for the treatment of VVA, especially in patients with contraindications to the appointment of estrogens, as well as those who prefer non-hormonal methods of treatment.

Keywords: vulvovaginal atrophy, non-hormonal cream, Triofemin, phytoestrogens, hyaluronic acid, lactobacilli, microbiocenosis

Влияние способа введения менопаузальной гормональной терапии на метаболический профиль и индекс стеатоза печени у женщин с коморбидной патологией в периоде естественной менопаузы

С.В. Дора, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Дора, doras2001@mail.ru

Для цитирования: Дора С.В. Влияние способа введения менопаузальной гормональной терапии на метаболический профиль и индекс стеатоза печени у женщин с коморбидной патологией в периоде естественной менопаузы. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 12–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-12-20

Цель – сравнить влияние 12-месячной трансдермальной и пероральной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на динамику климактерического синдрома, антропометрических показателей, кардиометаболических, гепатальных маркеров, индекса стеатоза печени у пациенток в постменопаузе с отягощенным метаболическим анамнезом для определения оптимального пути введения МГТ.

Материал и методы. В проспективное сравнительное когортное исследование, проведенное на базе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (2022–2025 гг.), было включено 72 женщины в периоде естественной менопаузы с климактерическим синдромом умеренной степени (≥ 12 баллов по шкале Грина). Пациенток разделили на две группы: 33 женщины первой группы применяли трансдермальный гель эстрадиола 1,5 мг/сут + микронизированный прогестерон 100 мг/сут перорально, 39 женщин второй – эстрадиола валерат 2 мг/сут перорально + диеногест 2 мг/сут или дидрогестерон 10 мг/сут. Оценивали динамику симптомов по шкале Грина, антропометрические показатели, состав тела (биоимпедансометрия), липидный профиль, уровни печеночных ферментов, глюкозы, инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ). Рассчитывали индексы инсулинорезистентности и стеатоза печени. Статистический анализ выполнен с использованием StatTech v. 4.8.8.

Результаты. Исходно группы были сопоставимы по всем параметрам ($p > 0,05$). К 12-му месяцу в обеих группах достигнуто сопоставимое снижение выраженности климактерического синдрома (редукция общего балла по шкале Грина на 60,3–65,1%; $p < 0,001$ внутри групп; межгрупповые различия недостоверны, $p = 0,62$).

При этом трансдермальная МГТ продемонстрировала преимущества в отношении метаболических показателей: достоверное снижение массы тела, индекса массы тела, окружности талии ($\Delta -2,5 \pm 1,9$ см; $p = 0,021$ межгрупповое), процента жировой массы ($\Delta -6,1\%$; $p = 0,033$) и увеличение мышечной массы ($\Delta +0,6$ кг; $p = 0,047$). В группе пероральной терапии изменения были недостоверны. Индекс стеатоза печени в группе трансдермальной МГТ снизился на $18,5 \pm 4,2$ балла ($p < 0,001$), в группе пероральной – лишь на $6,6 \pm 5,1$ балла ($p = 0,04$; $p = 0,018$ между группами). Отмечалось также более выраженное снижение уровней триглицеридов (-29 и -9% соответственно; $p = 0,024$), гамма-глутамилтранспептидазы, индекса инсулинорезистентности ($-0,57$ против $-0,07$; $p = 0,008$) и вчСРБ (-39 и -10% соответственно; $p = 0,031$) при трансдермальном способе.

Заключение. Трансдермальная и пероральная МГТ обладают эквивалентной клинической эффективностью в купировании климактерического синдрома. Однако трансдермальный путь введения имеет существенные преимущества в отношении коррекции компонентов состава тела, показателей инсулинорезистентности, системного воспаления и индекса стеатоза печени. У пациенток с абдоминальным ожирением, дислипидемией и высоким риском развития метаболически ассоциированной жировой болезни печени в рамках персонализированного подхода предпочтительно применение трансдермальной МГТ.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, трансдермальный путь введения, пероральный путь введения, метаболический профиль, стеатоз печени, индекс жировой дистрофии печени, инсулинорезистентность, коморбидность, кардиометаболический риск



Введение

Менопаузальный переход представляет собой сложный многокомпонентный процесс, сопровождающийся не только выраженными климактерическими проявлениями – вазомоторными (приливы, ночная потливость), психоэмоциональными (тревожность, лабильность настроения, нарушения сна), соматовегетативными и урогенитальными симптомами (сухость слизистых оболочек, диспареуния, рецидивирующие инфекции) [1], но и глубокими системными метаболическими перестройками [2]. Эти изменения нередко взаимно отягощают друг друга, формируя порочный круг, и выступают независимыми триггерами прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, которая остается ведущей причиной заболеваемости и смертности в постменопаузе [3].

Центральным звеном патогенеза метаболических нарушений в менопаузе является дефицит эстрогенов [4]. Эстрогеновые рецепторы (альфа и бета) экспрессируются в ключевых метаболически активных тканях – адипоцитах, гепатоцитах, скелетной мускулатуре, эндотелии сосудов и клетках поджелудочной железы [4]. Снижение концентрации эстрадиола приводит к нарушению регуляции липолиза и липогенеза, что способствует перераспределению жировой ткани по висцеральному типу [4]. Висцеральная жировая ткань в отличие от подкожной характеризуется высокой метаболической активностью: она секретирует провоспалительные адипокины (лептин, резистин, висфатин, хемерин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6), снижает продукцию адипонектина и способствует развитию инсулинорезистентности [4–6]. Одновременно формируются атерогенная дислипидемия и системное воспаление низкой степени, что в совокупности создает благоприятный фон для прогрессирования эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [3, 7].

В условиях исходной метаболической полиморбидности (абдоминальное ожирение, предиабет, дислипидемия, артериальная гипертензия) климактерический синдром приобретает особое клиническое значение. Он не только существенно снижает качество жизни, но и выступает катализатором ускоренного формирования кардиометаболического риска [3]. По данным эпидемиологических исследований, у женщин в постменопаузе с метаболическими нарушениями вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда возрастает более чем в два и три раза соответственно [8], а риск метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) увеличивается пропорционально степени инсулинорезистентности и висцерального ожирения [9].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) остается наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом коррекции климактерических симптомов, демонстрируя высокую результативность в купировании вазомоторных, психоэмоциональных и урогенитальных проявлений, а также в профилактике остеопороза [10]. Накопленные данные позволяют рассматривать МГТ как потенциальный инструмент модуляции кардиометаболических нарушений [10],

особенно при своевременном назначении в рамках концепции окна терапевтических возможностей [11] – периода, когда сосудистая стенка еще сохраняет чувствительность к эстрогенам, а атеросклеротические изменения носят обратимый характер.

Между тем в клинической практике остается актуальной дилемма выбора оптимального пути введения эстрогенов. Пероральные формы подвергаются интенсивному печеночному метаболизму вследствие эффекта первичного прохождения, при котором значительная часть препарата метаболизируется в печени до поступления в системный кровоток [12–14]. Этот процесс может сопровождаться стимуляцией синтеза триглицеридов, белков острой фазы, включая С-реактивный белок (СРБ), факторов свертывания и ангиотензиногена [13, 14], что потенциально повышает риск тромботических осложнений [15].

Трансдермальные препараты, минуя портальную систему кровообращения, обеспечивают более стабильные физиологические концентрации эстрадиола, имитируя фолликулярную фазу менструального цикла [13]. Такой путь введения лишен выраженного влияния на печеночный синтез и ассоциирован с более низким риском венозных тромбоэмболических осложнений [13, 15]. Он предпочтителен для женщин с метаболическими нарушениями и заболеваниями печени [11]. Тем не менее сравнительная эффективность различных способов введения МГТ в отношении метаболических показателей и МАЗБП остается недостаточно изученной [9]. Отсутствие крупных рандомизированных исследований влияния МГТ на стеатоз печени ограничивает возможности персонализированного подхода [16]. Цель исследования – сравнить влияние 12-месячной трансдермальной и пероральной МГТ на динамику климактерического синдрома, антропометрических параметров, биохимических маркеров кардиометаболического и гепатального профиля, показателей жесткости печени у пациенток в постменопаузе с отягощенным метаболическим анамнезом для определения оптимального способа введения МГТ в данной группе риска.

Материал и методы

В проспективное сравнительное когортное исследование, проведенное на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» в период с 2022 по 2025 г., было включено 72 женщины в периоде естественной менопаузы, подписавшие информированное добровольное согласие на участие. Средний возраст женщин составил $51,3 \pm 3,1$ года, длительность менопаузы – $31,2 \pm 13,4$ месяца. Пациентки были разделены на две группы в зависимости от способа введения МГТ. Группы были строго сопоставимы по индексу массы тела (ИМТ) (различия не более $\pm 1,5$ кг/м²), длительности менопаузы (± 6 месяцев), сроку начала терапии (в пределах окна терапевтических возможностей) и предполагаемой длительности наблюдения (12 месяцев). В первой группе (трансдермальная МГТ; n = 33) применяли гель эстрадиола в дозе 2,5 г/сут

(что соответствует 1,5 мг эстрадиола) трансдермально в комбинации с микронизированным прогестероном 100 мг/сут перорально (непрерывный режим), во второй (пероральная МГТ; n = 39) – эстрадиола валерат 2 мг/сут перорально в комбинации с диеногестом 2 мг/сут или дидрогестероном 10 мг/сут.

Критерии включения:

- ИМТ в диапазоне 25–35 кг/м²;
- наличие климактерических проявлений (оценка по модифицированной шкале менопаузального рейтинга ≥ 12 баллов);
- добровольное информированное согласие на проведение МГТ.

Сопутствующая базовая терапия была сопоставима между группами:

- антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина в комбинации с антагонистами кальция или диуретиками) получали 52% пациенток;
- гиполипидемическую терапию (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: аторвастатин 10–20 мг или розувастатин 5–10 мг) – 26% пациенток.

Дозы сопутствующих препаратов оставались стабильными не менее шести месяцев до включения в исследование.

Сбор клинических данных осуществляли с помощью анкетирования и оценки качества жизни по модифицированной шкале Грина [17]. Шкала Грина предназначена для количественной оценки выраженности климактерических симптомов и включает пункты, сгруппированные в субшкалы психологических, соматических и вазомоторных проявлений [17]. Интерпретация результатов:

- 1–11 баллов – слабая степень выраженности симптомов;
- 12–19 баллов – средняя степень тяжести (рекомендуется гормональная заместительная терапия);
- ≥ 20 баллов – тяжелая форма синдрома (требует динамического наблюдения акушера-гинеколога и эндокринолога для контроля состояния и подбора индивидуальной терапии).

Артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений измеряли после десятиминутного отдыха в положении сидя. Проводили стандартную антропометрию: массу тела (кг) и рост измеряли на калиброванных весах и ростомере, окружность талии (ОТ) – на уровне середины расстояния между нижним краем реберной дуги и верхним краем подвздошной кости, окружность бедер (ОБ) – по наиболее выступающим точкам большого вертела и ягодиц. Рассчитывали ИМТ (кг/м²) и индекс «талия/бедро» (ИТБ = ОТ/ОБ). Состав тела оценивали методом биоимпедансметрии (BIA) на сертифицированном анализаторе с определением жировой (%) и мышечной (кг) массы.

Забор венозной крови для биохимического анализа осуществляли натощак после 12-часового ночного голодания. В сыворотке крови определяли:

- липидный профиль (уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности, триглицеридов (ТГ));
- активность печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП));
- концентрацию глюкозы и инсулина натощак;
- высокочувствительный СРБ (вЧСРБ) (мг/л).

Все анализы выполняли стандартизированными ферментативными и иммуноферментными методами на автоматическом анализаторе.

Для интегральной оценки инсулинорезистентности рассчитывали триглицерид-глюкозный индекс (TyG) по формуле [18, 19]:

$$\text{TyG} = \text{Ln} [\text{триглицериды (мг/дл)} \times \text{глюкоза (мг/дл)} / 2].$$

Для оценки вероятности стеатоза печени рассчитывали индекс жировой дистрофии печени (FLI) по валидированной формуле, включающей ИМТ, ОТ, уровни ТГ и ГГТП [20]. Значения FLI интерпретировали в диапазоне 0–100; количество баллов > 60 указывало на высокий риск стеатоза [20].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного пакета StatTech v. 4.8.8 (ООО «Статтех», Россия).

Нормальность распределения количественных признаков оценивали на основании критерия Шапиро – Уилка (ввиду размера выборки $n < 50$ в группах). При нормальном распределении показатели описывали как среднее (M) и стандартное отклонение (SD) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ), при ненормальном – как медиану (Me) и межквартильный размах (Q₁–Q₃). Категориальные данные представлены в абсолютных значениях и процентах.

Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам применяли:

- t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении);
- критерий Манна – Уитни (при ненормальном распределении).

Сравнение категориальных переменных в таблицах сопряженности 2×2 проводили с помощью точного критерия Фишера (при ожидаемой частоте менее 5) либо критерия χ^2 Пирсона.

Динамику показателей внутри каждой группы (до и после лечения через 12 месяцев) оценивали на основании:

- парного t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении разностей);
- критерия Уилкоксона (при ненормальном распределении разностей).

Корреляционный анализ выполняли с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении признаков) или рангового коэффициента Спирмена (при ненормальном распределении).

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

Результаты

Предварительный анализ подтвердил статистическую сопоставимость групп по всем демографическим, антропометрическим и клинико-лабораторным



показателям ($p > 0,05$), что позволило корректно сравнить терапевтические эффекты. На момент включения в исследование пациентки обеих групп имели климактерический синдром средней степени тяжести. Динамика качества жизни и симптоматики по шкале Грина представлена на рис. 1 и 2.

На этапе включения в исследование пациентки обеих групп имели сопоставимую степень выраженности климактерического синдрома, соответствующую тяжелой степени выраженности (более 20 баллов по шкале Грина). Средний общий балл составил $48,2 \pm 5,1$ в группе трансдермальной МГТ и $45,1 \pm 5,4$ в группе пероральной МГТ. Статистически значимых различий между группами на старте не выявлено ($p = 0,62$), что подтверждает успешную рандомизацию и валидность последующего сравнения терапевтической эффективности.

К 12-му месяцу терапии в обеих группах зафиксировано статистически значимое снижение выраженности симптомов ($p = 0,001$ для внутригруппового сравнения): в группе трансдермальной МГТ общий балл уменьшился с $48,2 \pm 5,1$ до $16,8 \pm 3,2$, в группе пероральной МГТ – с $45,1 \pm 5,4$ до $17,9 \pm 3,6$. Межгрупповое сравнение итоговых показателей не выявило достоверных различий ни по динамике общего балла ($p = 0,62$), ни по доле пациенток, достигших целевого уровня контроля симптомов: критерий «средняя степень синдрома» зафиксирован у 93,9% пациенток группы трансдермальной МГТ и у 89,7% – группы пероральной МГТ ($p = 0,48$).

Помимо оценки субъективной симптоматики важным аспектом исследования стал анализ объективных маркеров метаболического профиля, прежде всего динамики массы тела и параметров распределения жировой ткани. С учетом установленной связи эстрогенного дефицита с перераспределением жира по висцеральному типу и развитием саркопенического ожирения в менопаузе проведена сравнительная оценка антропометрических показателей в обеих группах исходно и через 12 месяцев терапии (табл. 1).

Анализ объективных метаболических маркеров выявил статистически значимые межгрупповые различия в динамике жирового и мышечного компонентов состава тела. Наиболее выраженные различия обнаружены по показателям висцерального ожирения: в группе трансдермальной МГТ ОТ достоверно уменьшилась на $2,5 \pm 1,9$ см ($p = 0,03$ внутри группы), а ИТБ – на $0,02 \pm 0,02$, тогда как в группе пероральной МГТ динамика была минимальной (Δ ОТ $-0,5 \pm 2,2$ см; Δ ИТБ $0,00 \pm 0,03$). Межгрупповые различия по этим параметрам достигли статистической значимости ($p = 0,021$ и $p = 0,019$ соответственно).

Результаты биоимпедансного анализа подтвердили благоприятное влияние трансдермального способа введения на компонентный состав тела: в данной группе процент жировой массы снизился с $48,9 \pm 3,1$ до $42,8 \pm 2,9$ (Δ $-6,1\%$; $p < 0,01$ внутри группы) при одновременном увеличении скелетно-мышечной массы на $0,6 \pm 0,7$ кг. В группе пероральной МГТ изменения жировой (Δ $-0,4\%$) и мышечной (Δ $-0,1$ кг) массы оказались недостоверными. Межгрупповое сравнение

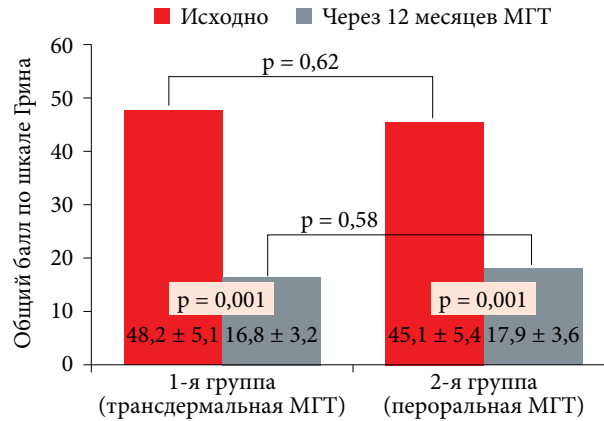


Рис. 1. Динамика общего балла по модифицированной шкале Грина у пациенток с климактерическим синдромом на фоне трансдермальной и пероральной МГТ

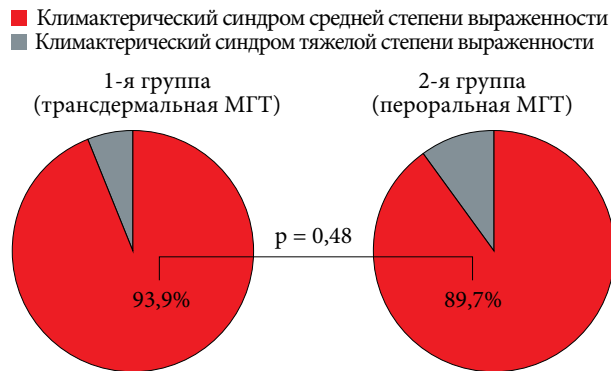


Рис. 2. Выраженность климактерического синдрома через 12 месяцев лечения

подтвердило преимущества трансдермальной терапии как по редукции жирового компонента ($p = 0,033$), так и по динамике мышечной массы ($p = 0,047$).

Таким образом, к 12-му месяцу терапии в группе трансдермальной МГТ зафиксировано достоверное снижение массы тела, ИМТ, ОТ и процента жировой массы при одновременном увеличении скелетно-мышечной массы, тогда как пероральный режим не оказал статистически значимого влияния на указанные параметры. Эти результаты согласуются с международными данными, демонстрирующими, что трансдермальный путь введения эстрадиола не индуцирует гиперинсулинемию [12], не повышает уровень СРБ [13] и фибриногена [13], не стимулирует висцеральный липогенез [12]. Современные систематические обзоры подтверждают, что трансдермальные формы ассоциированы с более благоприятным ремоделированием жировой ткани и сохранением мышечного компонента [22], что снижает кардиометаболический риск у женщин с избыточной массой тела и абдоминальным ожирением [25, 26]. Следовательно, при наличии метаболических нарушений или склонности к висцеральному ожирению трансдермальная МГТ представляет собой патогенетически обоснованный выбор, обеспечивающий не только эффективное купирование климактерической симптоматики,

Таблица 1. Динамика антропометрических показателей и параметров состава тела у пациенток с климактерическим синдромом на фоне трансдермальной и пероральной МГТ (исходно и через 12 месяцев)

Параметр	1-я группа (трансдермальная МГТ; n = 33)	2-я группа (пероральная МГТ; n = 39)	p
Масса тела, кг:			
■ до лечения	78,4 ± 6,2*	79,1 ± 6,8*	НД
■ через 12 месяцев терапии	76,9 ± 6,0*	79,3 ± 6,9*	НД
p	0,04*	НД*	
ИМТ, кг/м ² :			
■ до лечения	30,2 ± 2,8*	30,5 ± 3,0*	НД
■ через 12 месяцев	29,9 ± 2,7*	30,6 ± 3,1*	НД
Δ ИМТ, кг/м ²	-0,3 ± 0,4	+0,1 ± 0,5	0,038
p	НД*	НД*	
ОТ, см:			
■ до лечения	94,3 ± 5,1*	95,1 ± 5,4*	НД
■ через 12 месяцев	91,8 ± 4,6*	94,6 ± 5,3*	НД
Δ ОТ, см	-2,5 ± 1,9	-0,5 ± 2,2	0,021
p	0,03*	НД*	
ОБ, см:			
■ до лечения	108,2 ± 4,9*	108,9 ± 5,2*	НД
■ через 12 месяцев	107,5 ± 4,7*	108,7 ± 5,1*	НД
Δ ОБ, см	-0,7 ± 1,8	-0,2 ± 2,0	НД
p	НД*	НД*	
ИТБ			
■ до лечения	0,87 ± 0,04*	0,87 ± 0,05*	НД
■ через 12 месяцев	0,85 ± 0,03*	0,87 ± 0,04*	НД
Δ ИТБ	0,02 ± 0,02	0,0 ± 0,03	0,019
p	НД	НД	
Жировая масса (BIA), %:			
■ до лечения	48,92 ± 3,1*	47,5 ± 3,3*	НД
■ через 12 месяцев	42,8 ± 2,9*	47,1 ± 3,2*	НД
Δ жировой массы (BIA)	-6,1 ± 1,4	-0,4 ± 1,5	0,033
p	0,01	НД	
Мышечная масса (BIA), кг:			
■ до лечения	25,6 ± 1,6*	26,6 ± 1,7*	НД
■ через 12 месяцев	26,2 ± 1,5*	26,5 ± 1,6*	НД
Δ мышечной массы (BIA)	+0,6 ± 0,7	-0,1 ± 0,5	0,047
p	НД*	НД*	

* p < 0,05.

Примечание. НД – различия статистически недостоверны (p ≥ 0,05).

но и объективное улучшение антропометрических и биоимпедансных показателей.

Важным компонентом оценки эффективности МГТ стал анализ биохимических маркеров, ассоциированных с метаболической дисфункцией печени и сердечно-сосудистым риском. Оценивались следующие показатели: FLI, уровни ТГ, ГГТП, TuG и vСРБ. Эти параметры позволяют комплексно охарактеризовать влияние различных способов введения эстрогенов на гепатоцеллюлярный метаболизм, инсулинорезистентность и системное воспаление – ключевые звенья патогенеза МАЖБП и атеросклероза в периоде менопаузы (табл. 2).

Исходно группы были сопоставимы по всем исследуемым биохимическим маркерам (p > 0,05). FLI, отражающий вероятность стеатоза печени, в обеих группах соответствовал высокому риску (> 60 баллов): 66,4 ± 9,8 в группе трансдермальной МГТ и 65,8 ± 10,2 в группе пероральной терапии (p = 0,79). Через 12 месяцев наблюдения в группе трансдермальной МГТ отмечалось достоверное снижение FLI на 18,5 ± 4,2 балла (p < 0,001), что переводит средний показатель из категории высокого риска в пограничный

(40–60 баллов). В группе пероральной МГТ снижение составило лишь 6,6 ± 5,1 балла (p = 0,04), однако средний балл остался в зоне высокого риска. Межгрупповое сравнение динамики выявило статистически значимое преимущество трансдермального способа введения (p = 0,018).

Аналогичная тенденция зафиксирована для липидных и воспалительных маркеров. Уровень ТГ в группе трансдермальной МГТ снизился на 0,7 ± 0,3 ммоль/л (-29%) против 0,2 ± 0,4 ммоль/л (-9%) в группе пероральной терапии; различия в динамике статистически значимы (p = 0,024). Активность ГГТП, отражающая цитолиз гепатоцитов и окислительный стресс в печени, достоверно уменьшилась только в группе трансдермальной МГТ (Δ -14 ± 7 Ед/л; p < 0,001), тогда как в группе пероральной терапии изменения были минимальными и недостоверными (Δ -3 ± 8 Ед/л); межгрупповое сравнение динамики также подтвердило преимущество трансдермального способа введения (p = 0,012).

Особого внимания заслуживает динамика TuG – интегрального маркера инсулинорезистентности. В группе трансдермальной МГТ зафиксировано его снижение на 0,57 ± 0,22 (p < 0,001), что свидетельствует о значимом



улучшении чувствительности к инсулину. В группе пероральной терапии изменение составило лишь $-0,07 \pm 0,28$ ($p = 0,11$). Межгрупповое различие динамики достигло высокой статистической значимости ($p = 0,008$). Уровень вчСРБ, отражающий системное воспаление низкой степени, в группе трансдермальной МГТ достоверно снизился на $1,3 \pm 0,6$ мг/л (-39% ; $p < 0,001$), тогда как в группе пероральной терапии уменьшение составило $0,3 \pm 0,8$ мг/л (-10%). Сравнение динамики также подтвердило преимущество трансдермального пути ($p = 0,031$). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном противовоспалительном эффекте чрескожного эстрадиола у пациенток с метаболической полиморбидностью.

Обсуждение

Полученные данные указывают на сопоставимую клиническую эффективность трансдермальной и пероральной МГТ в купировании климактерического синдрома умеренной степени. Это согласуется с международными данными, подтверждающими эквивалентность обоих путей введения в контроле климактерической симптоматики [15, 16]. Исходная статистическая сопоставимость групп ($p > 0,05$) обеспечила методологическую валидность сравнения: к 12-му месяцу терапии общий балл по шкале Грина достоверно снизился на $60,3-65,1\%$ в обеих когортах ($p < 0,001$ внутри групп). При этом межгрупповые различия отсутствовали как по итоговой динамике ($p = 0,62$), так и по доле пациенток, перешедших в категорию более легкой степени выраженности климактерического синдрома ($93,9$ против $89,7\%$; $p = 0,48$). В силу доказанной эквивалентности клинического ответа выбор формы МГТ, согласно современным рекомендациям, целесообразно осуществлять на основе индивидуального профиля безопасности, сопутствующих рисков и предпочтений

пациентки, а не ожидаемой разницы в симптоматическом эффекте [15, 21].

Несмотря на эквивалентный клинический ответ, трансдермальный путь введения продемонстрировал существенные преимущества в отношении метаболического профиля и композитного состава тела. К 12-му месяцу терапии в данной группе достоверно снизились масса тела, ИМТ, ОТ и процент жировой массы при одновременном увеличении скелетно-мышечной массы, тогда как пероральный путь не оказал статистически значимого влияния на указанные параметры. Эти результаты согласуются с данными метаанализа L. Shi и соавт., подтвердившими, что гормональная терапия у женщин в постменопаузе ассоциирована с увеличением тощей массы тела (SMD $0,32$; 95% ДИ $0,02-0,61$) и снижением жировой массы (SMD $-0,30$; 95% ДИ: $-0,51-0,09$) по сравнению с плацебо [22].

Кроме того, выявлено преимущественное влияние трансдермальной МГТ на биохимические маркеры метаболической дисфункции печени, инсулинорезистентности и системного воспаления. К 12-му месяцу терапии в этой группе достоверно снизились FLI – на $18,5 \pm 4,2$ балла, уровень ТГ – на 29% , активность ГГТП, γ ГТ и уровень вчСРБ, тогда как пероральный режим продемонстрировал значительно менее выраженную динамику по всем параметрам (межгрупповые различия: $p = 0,008-0,024$). Эти результаты согласуются с данными S.E. Kim и соавт. о снижении распространенности МАЖБП с 24 до $17,3\%$ в группе трансдермальной МГТ и ее увеличении с $25,3$ до $29,4\%$ в группе пероральной терапии [23].

Анализ литературы показал, что на текущий момент отсутствуют исследования, непосредственно оценивающие влияние МГТ на показатели сдвиговой эластографии у женщин в постменопаузе. Имеющиеся работы затрагивают лишь влияние МГТ на стеатоз пе-

Таблица 2. Динамика биохимических маркеров метаболической дисфункции печени и сердечно-сосудистого риска у пациенток в менопаузе на фоне трансдермальной и пероральной МГТ (12 месяцев наблюдения)

Параметр	1-я группа (трансдермальная МГТ; n = 33)	2-я группа (пероральная МГТ; n = 39)	p
FLI (0–100):			
■ до лечения	$66,4 \pm 9,8$	$65,8 \pm 10,2$	НД
■ через 12 месяцев	$47,9 \pm 8,5$	$59,2 \pm 9,6$	НД
p	0,01	0,05	
Уровень ТГ, ммоль/л:			
■ до лечения	$2,4 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,6$	НД
■ через 12 месяцев	$1,7 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,5$	НД
p	0,02	НД	
Уровень ГГТП, Ед/л:			
■ до лечения	$42,02 \pm 8,02$	$41,31 \pm 14,21$	НД
■ через 12 месяцев	$28,33 \pm 9,78$	$38,02 \pm 11,01$	0,02
p	0,01	0,04	
γГТ:			
■ до лечения	$9,02 \pm 0,38$	$8,98 \pm 0,41$	НД
■ через 12 месяцев	$8,45 \pm 0,31$	$8,91 \pm 0,36$	НД
p	0,04	НД	
Уровень вчСРБ, мг/л:			
■ до лечения	$3,3 \pm 1,2$	$3,1 \pm 1,1$	НД
■ через 12 месяцев	$2,0 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,9$	НД
p	0,04	НД	

Примечание. НД – различия статистически недостоверны ($p \geq 0,05$).

чени с использованием расчетных индексов (например, FLI, HSI) [24] либо фокусируются на изучении МАЖБП без оценки эластографических параметров в динамике терапии [23].

Выявленные метаболические преимущества трансдермальной формы объясняются отсутствием эффекта первичного печеночного прохождения, характерного для пероральных эстрогенов [13]. Минуя пор털ную систему, трансдермальный эстрадиол не индуцирует синтез богатых триглицеридами липопротеинов, не стимулирует висцеральный липогенез и не усугубляет инсулинорезистентность [12]. Метаанализ M. Doma и соавт., включивший восемь рандомизированных клинических исследований (n = 885), подтвердил, что пероральные эстрогены ассоциированы с достоверным повышением уровня ТГ (MD 19,82 мг/дл; 95% ДИ 6,85–32,78; p < 0,01) по сравнению с трансдермальным способом введения. В то же время значимых различий в уровнях общего холестерина и ЛПНП не выявлено [25]. Напротив, пероральные эстрогены, как было показано, способствуют накоплению жира в абдоминальной области, изменяя функцию

адипоцитов через эстрогеновые рецепторы, что напрямую модулирует распределение жировой ткани и липидный обмен [4]. Наши данные о снижении жировой массы и увеличении скелетно-мышечной массы на фоне трансдермальной МГТ согласуются с современными данными систематических обзоров и метаанализов, подтверждающими, что такой путь введения ассоциирован с более благоприятным ремоделированием жировой ткани, сохранением мышечного компонента, улучшением инсулиновой чувствительности и снижением риска МАЖБП у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом [22–25]. Таким образом, при наличии метаболических нарушений, признаков стеатоза печени или повышенного сердечно-сосудистого риска трансдермальная МГТ представляет патогенетически обоснованный выбор (например, Эстрогель®), обеспечивающий не только эффективное купирование климактерической симптоматики, но и объективное улучшение ключевых биохимических маркеров, ассоциированных с долгосрочным прогнозом метаболического здоровья в постменопаузе. ❀

Литература

1. Santoro N., Roeca C., Peters B.A., Neal-Perry G. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (1): 1–15.
2. Lambrinoudaki I., Paschou S.A., Armeni E., Goulis D.G. The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022; 18 (10): 608–622.
3. El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M., et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 142 (25): e506–e532.
4. Lizcano F. Roles of estrogens, estrogen-like compounds, and endocrine disruptors in adipocytes. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 921504.
5. Mauvais-Jarvis F. Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011; 22 (1): 24–33.
6. Hemat Jouy S., Mohan S., Scichilone G., et al. Adipokines in the crosstalk between adipose tissues and other organs: implications in cardiometabolic diseases. *Biomedicines.* 2024; 12 (9): 2129.
7. Ryczkowska K., Adach W., Janikowski K., et al. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? *Arch. Med. Sci.* 2022; 19 (2): 458–466.
8. Tao J., Li B., Sun H., et al. Association between metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women: a cohort study. *Diabetes Obes/ Metab.* 2025; 27 (2): 1004–1012.
9. Pafili K., Paschou S.A., Armeni E., et al. Non-alcoholic fatty liver disease through the female lifespan: the role of sex hormones. *J. Endocrinol. Invest.* 2022; 45 (9): 1609–1623.
10. Zhang G.Q., Chen J.L., Luo Y., et al. Menopausal hormone therapy and women's health: an umbrella review. *PLoS Med.* 2021; 18 (8): e1003731.
11. Paschou S.A., Athanasiadou K.I., Papanas N. Menopausal hormone therapy in women with type 2 diabetes mellitus: an updated review. *Diabetes Ther.* 2024; 15 (4): 741–748.
12. Lan X.H., Cai Sh., Li G., et al. Effects of transdermal 17 β -estradiol + norethisterone acetate on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women: a meta-analysis of data from randomized, controlled trials. *Clin. Ther.* 2023; 45 (11): e222–e233.
13. Goodman M.P. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J. Womens Health (Larchmt.).* 2012; 21 (2): 161–169.
14. Polyzos S.A., Lambrinoudaki I., Goulis D.G. Menopausal hormone therapy in women with dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Hormones (Athens).* 2022; 21 (3): 375–381.
15. Goldštajn M.Š., Mikuš M., Ferrari F.A., et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2023; 307 (6): 1727–1745.
16. Polyzos S.A., Goulis D.G. Menopause and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Maturitas.* 2024; 186: 108024.

Утрожестан® + Эстрожель®

оптимальный дуэт
для безопасного старта МГТ
и сохранения качества
жизни женщины



Доказанная эффективность:

- устранение вазомоторных и психоэмоциональных симптомов^{1,4,8}
- профилактика остеопороза^{1,3}



Оптимальная безопасность:

- минимальный риск ВТЭ, ССЗ, ЖКБ и рака молочной железы⁵⁻¹⁰



Хорошая переносимость – низкий процент отказов от терапии¹¹



Гибкий режим приёма^{1,2,8}

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. Листок-вкладыш Эстрожель®, 0,6 мг/г, гель трансдермальный, <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. 2. Листок-вкладыш Утрожестан® 100, 200 мг®, <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. 3. Tzay-Shing Yang. A Clinical Trial of 3 Doses of Transdermal 17 β -estradiol for Preventing Postmenopausal Bone Loss: A Preliminary Study J Chin Med Assoc • May 2007. 4. Prior JC, Cameron A, Fung M, Hitchcock CL, Janssen P, Lee T, Singer J. Oral micronized progesterone for perimenopausal night sweats and hot flashes: a Phase III Canada-wide randomized placebo-controlled 4 month trial. Sci Rep. 2023 Jun 5; 13(1): 9082, 10. 5. Fournier A, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Mar 10; 26(8): 1260–8. 6. Løkkegaard E, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. Eur Heart J. 2008 Nov; 29(21): 2660–8. 7. Canonico M, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation. 2007 Feb 20; 115(7): 840–5. 8. МЗ РФ Клинические рекомендации «Менопауза и климактерические состояния у женщин», 2024. 9. Юренева С.В. Менопаузальная гормональная терапия – индивидуализированный подход с позиции эффективности и безопасности: обзор международных рекомендаций. Акушерство и гинекология. 2024; 9: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.224.10>. Liu B, et al. Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. BMJ. 2008 Jul 10; 337: a386. 11. Sarri G., Pedder H., Dias S., Guo Y., Lumsden M.A. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. BJOG. 2017 Sep; 124(10): 1514–23. DOI: 10.1111/1471-0528.14619. Epub 2017 May 11. PMID: 28276200.

ВТЭ — венозная тромбоземболия, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

ООО «Безен Хелскеа РУС», Россия, 123100, г. Москва, ул. 2-ая Звенигородская, вл. 12, стр. 1.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф, www.инозит.рф

17. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» Минздрава России. М., 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_3 (дата обращения: 15.06.2026).
18. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2008; 6 (4): 299–304.
19. Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The correct formula for the triglycerides and glucose index. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 179 (7): 1171.
20. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6: 33.
21. Tang R., Xie Z., Ruan X., et al. Changes in menopausal symptoms comparing oral estradiol versus transdermal estradiol. *Climacteric.* 2024; 27 (2): 171–177.
22. Shi L., Xu X., Xiang G., Duan S. Anti-osteoporosis treatments changed body composition in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (36): e30522.
23. Kim S.E., Min J.S., Lee S., Choi D. Different effects of menopausal hormone therapy on non-alcoholic fatty liver disease based on the route of estrogen administration. *Sci. Rep.* 2023; 13: 15461.
24. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Соболь А.А., Гуляева И.Л. Динамика функционального состояния печени и эндотелия у пациенток с метаболическим синдромом на фоне менопаузальной гормональной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2024; 3: 50–56.
25. Doma M., Loayza Pintado J.J., Atwal A., et al. Efficacy of oral versus transdermal estrogen therapy on cardiovascular and lipid parameters among postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Menopause.* 2026; 33 (2): 242–250.

Impact of the Route of Administration of Menopausal Hormone Therapy on Metabolic Profile and Liver Steatosis Index in Women with Comorbid Pathology During Natural Menopause

S.V. Dora, PhD, Prof.

Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

Contact person: Svetlana V. Dora, doras2001@mail.ru

Aim – to compare the effects of 12-month transdermal versus oral menopausal hormone therapy (MHT) on the dynamics of climacteric syndrome, anthropometric parameters, cardiometabolic and hepatic markers, and the liver steatosis index in postmenopausal patients with an adverse metabolic history, in order to determine the optimal route of administration.

Material and methods. A prospective comparative cohort study was conducted at Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (2022–2025). The study included 72 women during natural menopause with moderate climacteric syndrome (Greene scale score ≥ 12 points). The patients were divided into two groups: 33 patients in the first group received transdermal estradiol gel 1.5 mg/day + micronized progesterone 100 mg/day orally; 39 patients in the second group received estradiol valerate 2 mg/day orally + dienogest 2 mg/day or dydrogesterone 10 mg/day. Symptom dynamics were assessed using the Greene scale, anthropometric parameters, body composition (bioimpedance analysis), lipid profile, liver enzymes, glucose, insulin, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). Insulin resistance and liver steatosis indices were calculated. Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.8.8.

Results. At baseline, the groups were comparable in all parameters ($p > 0.05$). By month 12, both groups achieved a comparable reduction in the severity of climacteric syndrome (reduction in total Greene scale score by 60.3–65.1%; $p < 0.001$ within groups; intergroup differences not significant, $p = 0.62$). At the same time, transdermal MHT demonstrated advantages in metabolic parameters: a significant decrease in body weight, body mass index, waist circumference ($\Delta -2.5 \pm 1.9$ cm; intergroup $p = 0.021$), percentage of fat mass ($\Delta -6.1\%$; $p = 0.033$) and an increase in muscle mass ($\Delta +0.6$ kg; $p = 0.047$), whereas changes in the oral therapy group were not significant. The liver steatosis index decreased by 18.5 ± 4.2 points in the transdermal MHT group ($p < 0.001$) and by only 6.6 ± 5.1 points in the oral group ($p = 0.04$; intergroup $p = 0.018$). A more pronounced reduction was also noted with transdermal administration in triglyceride levels (-29 vs -9% , respectively; $p = 0.024$), gamma-glutamyltransferase, the insulin resistance index (-0.57 vs -0.07 ; $p = 0.008$), and hs-CRP (-39 vs -10% , respectively; $p = 0.031$).

Conclusion. Transdermal and oral MHT have equivalent clinical efficacy in relieving climacteric syndrome. However, the transdermal route of administration has significant advantages in improving body composition components, insulin resistance indicators, systemic inflammation, and the liver steatosis index. In patients with abdominal obesity, dyslipidemia, and a high risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, transdermal MHT is preferable within the framework of a personalized approach.

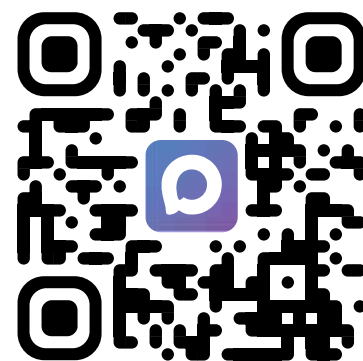
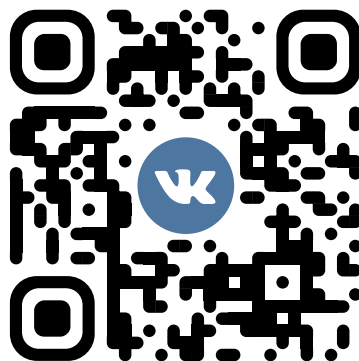
Keywords: menopausal hormone therapy, transdermal route of administration, oral route of administration, metabolic profile, liver steatosis, fatty liver index, insulin resistance, comorbidity, cardiometabolic risk

ГлавВрач ОНЛАЙН

Полезная информация
для принятия управленческих
решений

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

Присоединяйтесь к сообществу профессионалов!



Объективная оценка структурно-функционального состояния тканей вульвы при негормональной коррекции атрофических изменений

Е.В. Колесникова, Н.В. Мингалева, Е.А. Куриленок

Адрес для переписки: Екатерина Викторовна Колесникова, Jokagyno@rambler.ru

Для цитирования: Колесникова Е.В., Мингалева Н.В., Куриленок Е.А. Объективная оценка структурно-функционального состояния тканей вульвы при негормональной коррекции атрофических изменений. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 22–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-22-27

Цель – объективно оценить структурно-функциональное состояние слизистой оболочки вульвы и влагалища у пациенток с атрофией до и после применения комплекса лечебно-гигиенических мероприятий.

Материал и методы. В проспективное открытое одноцентровое исследование было включено 40 пациенток в возрасте ≥ 18 лет с верифицированной атрофией вульвы различной этиологии. Протокол лечения (десять дней) включал:

- специализированную интимную гигиену (увлажняющий моющий гель Эстрогиал);
- использование лубриканта Эстрогиал;
- ежедневные топические аппликации дозированного крема Ацилакт ДУО в области преддверия влагалища.

Объективный статус оценивали до и после терапии по трем критериям: рН-метрия вульвы, индекс вагинального здоровья по Бахманн (ИВЗ), балльная оценка степени атрофии (0–3 балла). Статистический анализ выполняли с использованием критерия Уилкоксона; данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q₁; Q₃]).

Результаты и обсуждение. Зафиксирована статистически значимая положительная динамика всех изучаемых показателей ($p < 0,001$). Медиана рН снизилась с 5,5 [4,8; 5,8] до 4,5 [4,2; 4,8], что свидетельствует о восстановлении защитной кислой среды. Интегральный показатель состояния тканей (ИВЗ) увеличился с 4 [3; 5] до 5 [4; 5] баллов, а степень атрофии уменьшилась с 2 [1; 2] до 1 [0; 1] балла.

Полученные данные коррелируют с результатами международных исследований, подтверждая, что синергизм гиалуроновой кислоты и лактобактерий эффективно восстанавливает увлажненность, эластичность и барьерную функцию эпителия и обеспечивает регресс морфологических признаков атрофии даже без использования гормональных препаратов.

Заключение. Разработанный комплекс лечебно-гигиенических мероприятий представляет собой патогенетически обоснованный и высокоэффективный метод коррекции атрофии вульвы. Данный негормональный подход является предпочтительным для пациенток репродуктивного возраста, а также для женщин с противопоказаниями к назначению или низкой приверженностью локальной эстрогенотерапии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение устойчивости достигнутых эффектов в долгосрочном периоде.

Ключевые слова: атрофия вульвы, рН вульвы, фитоэстрогены, лактобациллы, гиалуроновая кислота, индекс вагинального здоровья

Введение

Проблема атрофии вульвы приобретает статус медико-социальной пандемии в условиях общемирового тренда на увеличение продолжительности жизни и периода социальной активности женщин. По данным эпидемиологических исследований, симптомами вульвовагинальной атрофии (ВВА) различной степени выраженности регистрируются у 45–63% женщин в постменопаузе [1]. Однако дефицит эстрогенов, запускающий каскад дистрофических изменений, не ограничивается воз-

растной инволюцией: все чаще ВВА диагностируется у женщин репродуктивного возраста на фоне лактации, после радикального лечения онкогинекологических заболеваний или приема препаратов, подавляющих функцию яичников. Отдельную проблему представляет атрофия вульвы, обусловленная применением ряда лекарственных средств, а также склеротическим лихеном вульвы [2–4].

В основе патогенеза ВВА лежат прогрессирующее истончение многослойного плоского эпителия, снижение



синтеза гликогена и закономерная редукция популяции палочек Дедерлейна. Это приводит к необратимому защелачиванию среды (повышению pH > 5,0) и нарушению барьерной функции тканей вульвы [5, 6]. Клинически состояние манифестирует не только сухостью и зудом, но и формированием порочного круга хронического воспаления, что требует поиска эффективных способов регенерации.

Несмотря на высокую эффективность локальной гормональной терапии, значительная часть пациенток (до 40–50%) отказывается от использования эстрогенов из-за наличия противопоказаний, гормонофобии или опасений системного влияния при длительном применении [7–9]. Сказанное особенно актуально для пациенток репродуктивного возраста. В связи с этим важным направлением современной фармакологии является разработка негормональных схем коррекции с сопоставимой эффективностью в отношении восстановления трофики тканей.

Особый научно-практический интерес представляет синергизм низкомолекулярной гиалуроновой кислоты (ГК) и пробиотических штаммов. Доказано, что топическое применение ГК способствует активной гидратации и стимуляции неоангиогенеза, что морфологически подтверждается улучшением показателей эластичности и целостности эпителия [10, 11]. В то же время локальное использование лактобацилл позволяет форсировать восстановление физиологического уровня pH, что является необходимым условием долгосрочной ремиссии [12, 13]. Значимой проблемой практической гинекологии остается субъективность оценки результатов лечения. Большинство работ опирается на опросники качества жизни, тогда как для объективизации терапевтического эффекта требуется динамический мониторинг физико-химических и морфологических параметров, в частности pH-метрии вульвы и расчет индекса вагинального здоровья по Бахманн (ИВЗ) [14]. Таким образом, изучение влияния комплексных негормональных программ на объективные критерии состояния тканей вульвы является актуальной задачей, решение которой позволит расширить возможности персонализированной терапии атрофии вульвы различной этиологии.

Цель – объективно оценить структурно-функциональное состояние слизистой оболочки вульвы и влагалища у пациенток с атрофией до и после применения комплекса лечебно-гигиенических мероприятий.

Материал и методы

Проспективное клиническое исследование проведено на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 2 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар). В исследование было включено 40 пациенток в возрасте 18 лет и старше с клинико-лабораторными признаками атрофии вульвы различного генеза (инволюционного, лактационного, ятрогенного, системного и идиопатического). Критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- наличие верифицированных субъективных жалоб (хронический дискомфорт, ксероз слизистых, раздражение в области вульвы, поверхностная диспареуния, снижение либидо);

- объективные признаки атрофии тканей (истончение эпителиального покрова, снижение эластичности);
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- острые инфекционно-воспалительные процессы гениталий;
- неопластические заболевания органов малого таза;
- тяжелая соматическая или психическая патология в стадии декомпенсации;
- использование локальных эстрогенов или системной менопаузальной гормональной терапии в течение последних трех месяцев (период «отмывки»);
- гестация;
- индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препаратов.

Разработанный алгоритм комплексной коррекции предусматривал:

- специализированную гигиену (ежедневное использование моющего геля Эстрогиал, содержащего ГК, сок алоэ вера, экстракты календулы, клевера и хмеля);
- оптимизацию депиляции (ограничение зоны удаления волос только областью бикини – лобок, паховые складки – с сохранением волосяного покрова на больших половых губах для минимизации механической травматизации);
- лубрикацию (применение интимного увлажняющего геля Эстрогиал с низкомолекулярной ГК и фитоэкстрактами при половых контактах);
- биосинбиотическую терапию в виде аппликации дозированного крема Ацилакт ДУО (*Lactobacillus acidophilus* и комплекс Суперлимфлайф) ежедневно перед сном в объеме одной дозы (суппозитория) в области преддверия влагалища. Длительность курса – десять дней, с использованием гигиенических средств (Ola Silk Sense Daily).

Объективная оценка включала расширенный осмотр с pH-метрией тканей вульвы (индикаторные тест-полоски), расчет ИВЗ (pH, увлажненность, эластичность, целостность эпителия) и балльную оценку степени атрофии (0–3 балла). Для исключения критериев невключения выполняли микроскопию мазков по Граму, жидкостную цитологию шейки матки, ультразвуковое исследование органов малого таза, детекцию методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) основных инфекций, передаваемых половым путем, вируса папилломы человека высокого риска и герпес-вирусов. Количественный состав микробиоты оценивали методом ПЦР в режиме реального времени. Проводили также ультразвуковое сканирование органов малого таза экспертного класса.

Повторный визит осуществлялся через семь дней для анализа результатов лабораторного скрининга. При подтверждении соответствия критериям селекции пациенткам назначали разработанный лечебно-профилактический комплекс независимо от этиологического фактора атрофии вульвы.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программного пакета GraphPad Prism v. 6.0 (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). На предварительном этапе проверяли количественные данные

на соответствие закону нормального распределения на основании критерия Шапиро – Уилка. С учетом балльной структуры показателей (степень атрофии, ИВЗ) и распределения значений pH вульвы, отличного от нормального, данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q₁; Q₃], где Q₁ – 25-й перцентиль, Q₃ – 75-й перцентиль. Для оценки статистической значимости различий объективных параметров до и после проведения комплекса мероприятий использовали непараметрический критерий Уилкоксона (Wilcoxon signed-rank test) для зависимых выборок. Данный метод позволил математически подтвердить достоверность динамики изменения уровня кислотности (pH), морфофункционального состояния тканей (по Бахманн) и редукции клинических признаков атрофии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,001$.

Результаты

Средний возраст пациенток составил 33 [29; 36,25] года, то есть большинство женщин находилось в репродуктивном периоде.

Степень атрофии вульвы. Оценка степени атрофии в баллах является ключевым объективным показателем эффективности терапии. Данный метод позволяет количественно охарактеризовать регрессию морфологических изменений и нарушения трофики тканей. Динамика балльной оценки отражает степень восстановления

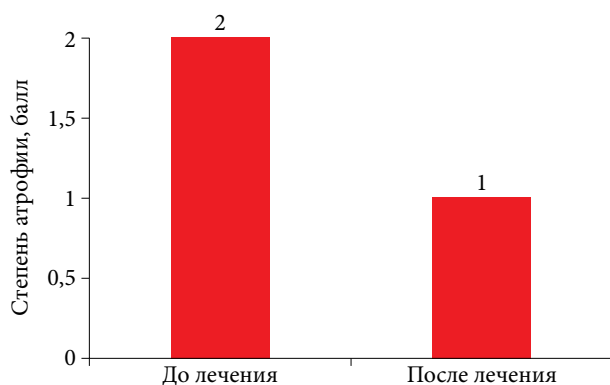


Рис. 1. Выраженность атрофии вульвы до и после применения лечебно-гигиенических мероприятий ($p < 0,001$)

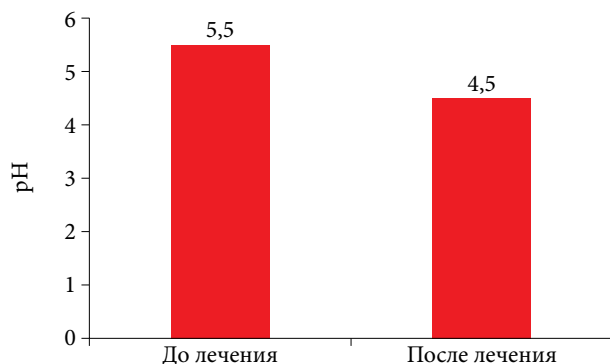


Рис. 2. Динамика показателя pH вульвы до и после применения лечебно-гигиенических мероприятий ($p < 0,001$)

структурной целостности, эластичности и регенераторного потенциала эпителиального покрова, что служит прямым свидетельством терапевтического успеха в комплексной коррекции ВВА. При оценке атрофии вульвы в баллах использовались следующие критерии:

- 0 баллов – отсутствие атрофии;
- 1 балл (начальная стадия) – в области малых половых губ исчезает кожный рисунок, губы начинают уменьшаться и уплощаться;
- 2 балла (промежуточная стадия) – значительное уменьшение размеров малых половых губ и клитора, однако они еще различимы как самостоятельные анатомические образования;
- 3 балла (окончательная стадия) – полное исчезновение малых половых губ и практически полное исчезновение клитора (определяется лишь остаточный фиброзный тяж), атрофический процесс нередко захватывает большие половые губы, что особенно заметно у пациенток с низкой массой тела.

До начала терапии медиана степени атрофии составляла 2 [1; 2] балла. После завершения курса показатель снизился до 1 [0; 1] балла (рис. 1). Различия статистически достоверны ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона).

Улучшение клинической картины (редукция балльной оценки) наблюдалось у 31 (77,5%) пациентки. У 9 (22,5%) женщин состояние стабилизировалось. Особенно значимым считается факт полного исчезновения признаков атрофии (снижение до 0 баллов) у 13 (32,5%) обследованных. Это подчеркивает высокую регенераторную эффективность используемой схемы. Случаев прогрессирования атрофии не зафиксировано.

pH вульвы. Определение pH вульвы – фундаментальный метод оценки микробиологического статуса наружных половых органов. Нормализация кислотно-щелочного баланса (снижение pH до физиологических значений $< 4,5$) свидетельствует о восстановлении доминирования лактобактерий, что является критическим фактором поддержания барьерной функции и защиты тканей от колонизации условно-патогенными микроорганизмами.

Динамика pH служит прямым объективным маркером эффективности терапии, направленной на нормализацию биоценоза и создание физиологической среды в области вульвы. Анализ динамики показателя pH вульвы выявил достоверное снижение уровня кислотности после проведения комплекса лечебно-гигиенических мероприятий. До лечения медиана pH составляла 5,5 [4,8; 5,8], что свидетельствовало о нарушении физиологического кислотно-щелочного баланса. После проведенного курса терапии медиана pH снизилась до 4,5 [4,2; 4,8], что указывало на нормализацию микроокружения (рис. 2).

Таким образом, статистическая обработка данных с использованием непараметрического критерия Уилкоксона показала высокостатистически достоверные различия между показателями pH до и после лечения ($p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают эффективность применяемой схемы в восстановлении кислотно-щелочного баланса вульвы, что является ключевым фактором для нормализации микробиоценоза и регенерации тканей.



ИВЗ. ИВЗ – интегральный показатель, объединяющий пять параметров (рН, увлажненность, эластичность, объем выделений и целостность эпителия), позволяет трансформировать визуальные клинические признаки в количественный эквивалент. Это обеспечивает высокую точность мониторинга регенерации тканей и математически подтверждает патогенетическую эффективность проводимой терапии, направленной на восстановление структурно-функционального потенциала слизистых оболочек.

Анализ ИВЗ продемонстрировал значимую положительную динамику на фоне терапии. До начала исследования медиана ИВЗ составляла 4 [3; 5] балла. После завершения комплекса мероприятий показатель достоверно увеличился до 5 [4; 5] баллов (рис. 3).

Статистическая обработка с применением непараметрического критерия Уилкоксона выявила высокую степень достоверности различий ($p < 0,001$). Рост индекса наблюдался у 67,5% обследованных. Необходимо отметить, что у 11 пациенток с исходно максимально возможным баллом состояние тканей оставалось стабильно высоким (5 баллов до и после лечения). Полученные данные объективно подтверждают восстановление увлажненности, эластичности и целостности эпителиального барьера вульвы после применения предложенного комплекса лечебно-гигиенических мероприятий.

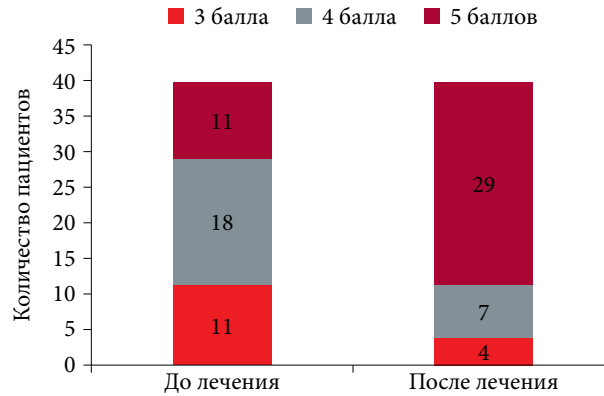


Рис. 3. Распределение частоты баллов по ИВЗ до и после комплекса лечебно-гигиенических мероприятий ($p < 0,001$)

Обсуждение

Выявленная в нашем исследовании атрофия вульвы у пациенток репродуктивного возраста подтверждает данные литературы о росте атрофических процессов в области вульвы и влагалища у молодых женщин [10]. Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность комплексного негормонального подхода, основанного на применении средств Эстрогиал и Ацилакт ДУО. Достоверные положительные изменения

ЭСТРОГИАЛ™ С НЕЖНОСТЬЮ О ДЕЛИКАТНОМ!

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ СИСТЕМА УВЛАЖНЕНИЯ: ЗАБОТА В ЛЮБОМ ВОЗРАСТЕ И ПРИ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ СУХОСТИ ИНТИМНОЙ ЗОНЫ

ЭСТРОГИАЛ моющий гель

- Ежедневная гигиена
- Деликатное очищение и увлажнение



ЭСТРОГИАЛ/ЭСТРОГИАЛ ПЛЮС крем дозированный

- Ежедневное / усиленное (ПЛЮС) увлажнение
- Длительная поддержка



ЭСТРОГИАЛ интимный гель

- Точечное применение, в том числе во время интимной близости



Реклама

ООО «БИОТЕХФАРМ»
Россия, 127106, г. Москва,
Алтуфьевское шоссе, дом 27, оф. 339
Тел./факс: +7 (495) 363-31-24 top@btf1.ru

СГР: № ВУ.70.06.01.001.Е.003744.09.16 от 07.09.2016
СГР: № КГ.11.01.09.001.Р.001063.02.23 от 09.02.2023
СГР: № КГ.11.01.09.012.Р.004098.08.24 от 22.08.2024
СГР: № КГ.11.01.09.001.Р.005580.10.24 от 31.10.2024

Больше информации на сайте
www.estrogial.ru



зафиксированы по всем объективным параметрам: степени атрофии, рН вульвы и ИВЗ.

Установлено высокодостоверное снижение степени атрофии вульвы: медиана снизилась с 2 [1; 2] до 1 [0; 1] балла ($p < 0,001$). У 77,5% пациенток зафиксировано улучшение, у 32,5% достигнута полная редукция признаков атрофии (0 баллов). Эти результаты согласуются с данными исследований об эффективности топических препаратов ГК в улучшении трофики эпителия [11, 12, 15]. Комплексный подход с включением пробиотика способствовал более выраженному восстановлению эпителиального покрова, что также подтверждается другими авторами [6, 13].

Нормализация рН – ключевой объективный маркер восстановления здоровой микроэкологии. До лечения преобладал щелочной или слабощелочной уровень (медиана 5,5 [4,8; 5,8]), характерный для атрофических изменений и дисбиоза. После терапии рН достоверно снизился до 4,5 [4,2; 4,8] ($p < 0,001$), что свидетельствует о восстановлении доминирования лактобактерий и формировании физиологической кислой среды – барьера для патогенной микрофлоры. Полученные данные коррелируют с исследованиями, показывающими, что применение вагинальных пробиотиков эффективно нормализует рН и способствует снижению выраженности симптомов ВВА [5, 6, 13].

Интегральная оценка по ИВЗ также продемонстрировала значимое улучшение: медиана возросла с 4 [3; 5] до 5 [4; 5] баллов ($p < 0,001$). Отмечен выраженный рост доли пациенток, достигших максимальных баллов, что свидетельствует о комплексном восстановлении увлажненности, эластичности, целостности эпителия и нормализации трансудата. Эти результаты подтверждают высокую клиническую ценность ИВЗ как объективного инструмента оценки эффективности терапии ВВА [15].

Основу дозированного крема Ацилакт ДУО составляет комплекс Суперлимфлайф – высокоэффективная композиция биологически активных компонентов, включающая широкий спектр витаминов, аминокислот, цитокинов, факторов роста и других регуляторных молекул, оказывающих иммуномодулирующее и репаративное действие [16]. Витаминный компонент комплекса содержит водорастворимые и жирорастворимые витамины, играющие ключевую роль в метаболизме клеток кожи и иммунной системы. Витамины группы В участвуют в энергетическом обмене, синтезе нуклеиновых кислот и белков, обеспечивая оптимальные условия для пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток [17]. Белковый компонент комплекса обогащен незаменимыми аминокислотами, необходимыми для синтеза коллагена, эластина и других структурных белков дермы. Эти соединения обеспечивают

регенеративный потенциал кожи, стимулируя процессы ремоделирования внеклеточного матрикса и ускоряя эпителизацию поврежденных участков. Некоторые аминокислоты выполняют сигнальную функцию, активируя рецептор-зависимые пути восстановления тканей. Цитокиновая составляющая комплекса представлена широким спектром провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и колониестимулирующих факторов. Они регулируют миграцию лейкоцитов, активацию макрофагов, продукцию антител и формирование адаптивного иммунного ответа [18]. Факторы роста, входящие в состав комплекса, инициируют ангиогенез, фиброплазию и дифференцировку кератиноцитов, существенно сокращая сроки заживления ран и повреждений кожного покрова. Таким образом, комплексное действие витаминно-минерального белково-пептидного комплекса Суперлимфлайф в составе крема Ацилакт ДУО обеспечивает мощную синергию с пробиотическим компонентом, создавая оптимальные условия для ускорения процессов регенерации, нормализации барьерных функций кожи и формирования устойчивого местного иммунитета, что также подтверждено настоящим исследованием.

Заключение

Достигнутые объективные улучшения показателей рН вульвы, ИВЗ и степени атрофии, подтвержденные статистически высокодостоверными данными, позволяют рекомендовать предложенную схему для широкого применения в клинической практике, особенно в случаях, когда гормональная терапия противопоказана или неприемлема для пациенток.

Полученные результаты подтверждают патогенетически обоснованный механизм действия комбинации ГК, фитогликоидов и пробиотиков, направленный на восстановление микробиотенноза и трофики эпителия. Ключевое преимущество данного подхода – безопасность и высокая переносимость, что делает его особенно ценным для пациенток с противопоказаниями к гормональной терапии. Кроме того, негормональные средства считаются оптимальным выбором для женщин репродуктивного возраста, стремящихся сохранить естественное гормональное равновесие, а также для пациенток, предпочитающих натуральные методы коррекции.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку долгосрочной эффективности данной терапии, ее влияния на качество жизни и сексуальную функцию в отдаленном периоде. Перспективными представляются также сравнительные исследования с различными видами локальной гормональной терапии для определения оптимальных ниш применения негормональных средств. ❧

Литература

1. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., et al. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data. *Cureus*. 2020; 12 (4): e7586.
2. Perelmuter S., Stokes C., Chapalamadugu M., et al. Postpartum and lactation-related genitourinary symptoms: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2025; 146 (1): 59–72.
3. Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В. Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лихена вульвы. *Гинекология*. 2022; 24 (5): 362–368.



4. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Генитоуринарный лактационный синдром – новое название старой проблемы? Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (9): 19–24.
5. Lin Y.-P., Chen W.-C., Cheng C.-M., Shen C.-J. Vaginal pH value for clinical diagnosis and treatment of common vaginitis. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (11): 1996.
6. Енькова Е.В., Киселева Е.В., Енькова В.В. и др. Микробиом влагалища на страже женского здоровья (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2023; 4: 15–22.
7. Kaufman M.R., Ackerman L.A., Amin K.A., et al. The AUA/SUFU/AUGS guideline on genitourinary syndrome of menopause. *J. Urol*. 2025; 14 (3): 242–250.
8. Zhang H.Y., Andiman S.E., D'Ascanio A.M., et al. Barriers to effective treatment of genitourinary syndrome of menopause: a qualitative study on patient perspectives on vaginal estrogen. *Int. Urogynecol. J*. 2026; 37 (2): 367–374.
9. Vergauwen G., Cools P., Denys H., et al. GRACE-trial: a randomised active-controlled trial for vulvovaginal atrophy in patients with breast cancer on endocrine therapy – study protocol. *BMJ Open*. 2023; 13 (4): e068053.
10. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Атрофический вагинит у пациенток репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20 (3): 42–47.
11. Dos Santos C.C.M., Uggioni M.L.R., Colonetti T., et al. Hyaluronic acid in postmenopause vaginal atrophy: a systematic review. *J. Sex. Med*. 2021; 18 (1): 156–166.
12. Stabile G., Topouzova G.A., De Seta F. The role of microbiota in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2023; 26 (4): 353–360.
13. Alvisi S., Gava G., Orsili I., et al. Vaginal health in menopausal women. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (10): 615.
14. Lan Y., Jin B., Zhang Y., et al. Vaginal microbiota, menopause, and the use of menopausal hormone therapy: a cross-sectional, pilot study in Chinese women. *Menopause*. 2024; 31 (11): 1014–1023.
15. Мкртчян Л.С., Кукош М.Ю., Бычкова А.Е. и др. Гиалуроновая кислота в коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома у женщин после противоопухолевого лечения. *Акушерство и гинекология*. 2025; 10: 20–28.
16. Коротких Н.В., Мошуров И.П., Самофалова О.В. и др. Комплексная терапия и профилактика вульвовагинальной атрофии после специального лечения у онкогинекологических больных. *Эффективная фармакотерапия*. 2024; 20 (19): 6–11.
17. Draelos Z., Bogdanowicz P., Saurat J.H. Top weapons in skin aging and actives to target the consequences of skin cell senescence. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2024; 38 (Suppl. 4): 15–22.
18. Lin Z.C., Hsu C.Y., Hwang E., et al. The role of cytokines/chemokines in an aging skin immune microenvironment. *Mech. Ageing Dev*. 2023; 210: 111761.

Objective Assessment of the Structural and Functional State of Vulvar Tissues During Non-Hormonal Correction of Atrophic Changes

E.V. Kolesnikova, N.V. Mingaleva, E.A. Kurilenok

Kuban State Medical University, Krasnodar

Contact person: Ekaterina V. Kolesnikova, Jokagyno@rambler.ru

Objective – to objectively assess the structural and functional state of the vulvar and vaginal mucosa in patients with atrophy before and after a complex of therapeutic and hygienic interventions.

Material and methods. This prospective, open-label, single-center study included 40 female patients aged ≥ 18 years with verified vulvar atrophy of various etiologies. The treatment protocol (ten days) included:

- specialized intimate hygiene (Estrogial moisturizing intimate wash gel);
- use of Estrogial lubricant;
- daily topical applications of Acylact DUO dosed cream to the vaginal vestibule.

Objective status was assessed before and after therapy according to three criteria: vulvar pH-metry, Bachmann Vaginal Health Index (VHI), and a score for the degree of atrophy (0–3 points). Statistical analysis was performed using the Wilcoxon test; data are presented as median and interquartile range (Me [Q₁; Q₃]).

Results and discussion. Statistically significant positive dynamics were observed for all studied parameters ($p < 0.001$). Median pH decreased from 5.5 [4.8; 5.8] to 4.5 [4.2; 4.8], indicating restoration of the protective acidic environment. The integrated tissue status index (VHI) increased from 4 [3; 5] to 5 [4; 5] points, while the degree of atrophy decreased from 2 [1; 2] to 1 [0; 1] point. These data correlate with the results of international studies, confirming that the synergy of hyaluronic acid and lactobacilli effectively restores moisture, elasticity, and barrier function of the epithelium, ensuring regression of morphological signs of atrophy even without the use of hormonal drugs.

Conclusion. The developed complex of therapeutic and hygienic measures represents a pathogenetically justified and highly effective method for correcting vulvar atrophy. This non-hormonal approach is preferable for patients of reproductive age, as well as for women with contraindications to or low adherence to local estrogen therapy. Further research should focus on the long-term sustainability of the achieved effects.

Keywords: vulvar atrophy, vulvar pH, phytoestrogens, lactobacilli, hyaluronic acid, Vaginal Health Index

Новые подходы к исследованию биопленок при бактериальном вагинозе

Н.З. Маммаева, Е.И. Манухина, д.м.н., проф., Т.П. Захарова, к.м.н.

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

Для цитирования: Маммаева Н.З., Манухина Е.И., Захарова Т.П. Новые подходы к исследованию биопленок при бактериальном вагинозе. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 28–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-28-31

*Бактериальный вагиноз – нарушение микрофлоры влагалища, негативно влияющее на качество жизни пациенток репродуктивного возраста. Заболевание характеризуется образованием биопленок – устойчивых ассоциаций микроорганизмов, соединенных между собой. Биопленки часто становятся причиной хронических и рецидивирующих инфекций, а также снижают эффективность антибактериальной терапии. Одним из методов визуализации биопленок во влагалище у пациенток с бактериальным вагинозом является флуоресцентная гибридизация *in situ*.*

Ключевые слова: биопленка, флуоресцентная микроскопия, бактериальный вагиноз, микрофлора, флуоресцентная гибридизация *in situ*, FISH

Введение

Частота встречаемости бактериального вагиноза (БВ) варьирует в зависимости от популяции: среди пациенток репродуктивного возраста она составляет 5–59%, среди беременных – 13–31% [1]. При наличии влагалищных выделений БВ выявляется в 80–87% случаев, а у беременных – в 37–40% [2]. Жалобы на выделения, зуд или жжение предъявляют 50% беременных [3]. Дисбиоз влагалища повышает риск инфекций, передаваемых половым путем, а также в 40% случаев служит предиктором преждевременных родов [4]. На фоне дисбиоза в 70% наблюдений возрастает количество *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp., в 30% – *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae*. Частота рецидивов БВ достигает 50–67%. О рецидиве говорят, если за год зарегистрировано три эпизода заболевания, а жалобы возобновляются в течение трех месяцев после завершения терапии [5].

Рецидивирующее течение вагинита сопровождается повышением концентрации *Enterococcus* и *St. agalactiae*, что приводит к развитию воспаления. Дисбиотический процесс характеризуется снижением уровня лактобактерий и ростом числа анаэробных бактерий – *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Sneathia*, которые участвуют в образовании биопленок, способствуя переходу заболевания в рецидивирующую форму. При хронической форме преобладают анаэробы, при вагините – аэробы. Повторная терапия вагинита антибиотиками подавляет количество лактобацилл и увеличивает титры патогенов, что способствует трансформации вагинита в БВ. Именно поэтому рецидивирующее течение трудно поддается лечению [6].

Актуальность проблемы обусловлена широкой распространенностью БВ и ростом частоты рецидивов после терапии у пациенток репродуктивного возраста [7].

Формирование биопленочного процесса при бактериальном вагинозе

Большинство бактерий формируют биопленки на слизистых оболочках и искусственных поверхностях, что в дальнейшем снижает эффективность лечения. В связи с этим в настоящее время особое внимание уделяется исследованию препаратов, подавляющих биопленки [8]. БВ сегодня можно рассматривать как биопленочный процесс, при котором микроорганизмы находятся на слизистой оболочке влагалища, связаны между собой и окружены матриксом [9, 10]. Внеклеточный матрикс биопленок состоит из полисахаридов, нуклеиновых кислот и белков [8–13]. В зарубежном исследовании показано, что во внеклеточном матриксе биопленок концентрация внеклеточной ДНК составляет 10,6%, полисахаридов – 22,4%, белков – 54,7%. Таким образом, матрикс биопленок более чем на 50% состоит из белков [12]. Важным признаком БВ является формирование под влиянием *G. vaginalis* биопленок на влагалищном эпителии [11, 14–17]; к этим биопленкам впоследствии прикрепляются другие БВ-ассоциированные бактерии. Частота выявления *G. vaginalis* достигает 95–100% [14, 15, 18, 19]. Микроорганизм обладает следующими свойствами: цитотоксичностью, способностью к адгезии на эпителии влагалища и образованию биопленок [11]. *G. vaginalis* и *A. vaginae*

являются основными представителями биопленок, оказывают значительное влияние на местный иммунитет влагалища и служат маркерами БВ [18]. В исследовании продемонстрировано, что главные бактерии, способствующие развитию БВ и участвующие в формировании биопленки, – *G. vaginalis*, *Prevotella bivia* и *Fannyhessea vaginae*. *G. vaginalis* продуцирует аминокислоты, *P. bivia* – аммиак, который стимулирует рост *G. vaginalis* и в дальнейшем способствует развитию полимикробной биопленки [13].

Биопленка представляет собой сообщество микробов на поверхности эпителия влагалища. Эти микроорганизмы продуцируют матрикс, выполняющий функцию защиты от воздействия факторов хозяина. Биопленки обеспечивают выживание микроорганизмов, препятствуя проникновению антибактериальных препаратов и подавляя их действие [11]. Биопленка, которой свойственны вирулентность, цитотоксичность и способность прикрепляться к эпителию влагалища, поддерживает жизнеспособность *G. vaginalis* во влагалище. *G. vaginalis* характеризуется факторами патогенности: ваголизином и сиалидазой. Ваголизин способствует разрушению клеток эпителия влагалища, сиалидаза подавляет защитную функцию слизистой оболочки благодаря воздействию на сиаловую кислоту, что облегчает прикрепление бактерий к эпителию [20].

Формирование биопленок представляет собой процесс взаимодействия между бактериями и клетками хозяина, который регулируется несколькими механизмами и включает такие этапы, как прикрепление к эпителию влагалища, адгезия и адаптация бактерий, их закрепление на поверхности, формирование микроколоний, созревание и дисперсия [12]. Преимущественное присутствие в биопленке *G. vaginalis* влияет на эпителий влагалища, снижает вязкость вагинальных выделений, нарушает слизистый барьер и способствует распространению инфекций в верхние отделы урогенитального тракта [21]. Показано, что *G. vaginalis* находится во влагалище в двух формах: связанной и одиночной. Связанная форма встречается в больших количествах у пациенток с установленным диагнозом БВ. Одиночная форма наблюдается у здоровых женщин и мужчин, что указывает на половой путь передачи. Микроорганизмы внутри биопленки способствуют подавлению метаболизма и синтеза белка, что в дальнейшем приводит к снижению обмена веществ и делению клеток, обуславливая высокую устойчивость к антибактериальным препаратам [22].

Методы исследования биопленок при бактериальном вагинозе

В настоящее время для диагностики БВ используются критерии Амсея, шкала Ньюджента, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени и секвенирование NGS. Золотым стандартом диагностики считаются критерии Амсея (обнаружение трех-четырёх признаков): выделения из половых путей, неприятный рыбный запах, повышение pH > 4,5, наличие ключевых клеток. Оценка по шкале Ньюджента

позволяет определить морфотипы бактерий с помощью микроскопии. Подсчет баллов: 0–3 балла – нет БВ, 4–6 баллов – нет признаков БВ, 7–10 баллов – признаки БВ [17, 21–23]. Существуют и другие методы диагностики. Критерии Хэя – Айсон включают определение морфотипов бактерий: 0 – без бактерий, 1 – нет БВ, 2 – нет признаков БВ, 3 – признаки БВ, 4 – кокки [21, 22, 24]. Критерии А.М. Савичевой и соавт. также основаны на микроскопии мазка: соотношение лейкоцитов и эпителиальных клеток 1:1, наличие ключевых клеток, присутствие морфотипа лактобактерий или его отсутствие [22].

При БВ используются молекулярно-генетические тесты: флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescent *in situ* hybridization, FISH), секвенирование гена 16S рРНК, ПЦР-исследование в режиме реального времени. FISH позволяет визуализировать микробные сообщества и выявлять определенные виды микроорганизмов [22, 23]. В настоящее время метод FISH применяется для обнаружения биопленок на влагалищном эпителии у пациенток с БВ [23]. По мнению А. Свидзинского и С. Свидзинской, ПЦР в режиме реального времени и секвенирование позволяют визуализировать в вагинальных мазках наличие более 500 видов бактерий. Выявленные микроорганизмы встречаются как у практически здоровых, так и у больных пациенток, поэтому постановка окончательного диагноза только на основании наличия или отсутствия тех или иных бактерий невозможна. Авторы связывают это с полимикробной природой заболевания и участием нескольких микробов в его развитии [23, 24].

В исследовании показано, что при ПЦР в режиме реального времени повышенная бактериальная нагрузка (> 10⁶ ГЭ/мл) *G. vaginalis* (p < 0,001) и *A. vaginae* (p < 0,001) обусловлена присутствием биопленок. Оба микроорганизма, присутствующие во влагалище, являются главными компонентами биопленок, однако наличие только *A. vaginae* не способствует формированию биопленки. По мнению авторов исследования, *G. vaginalis* в высоком титре служит основным возбудителем, инициирующим образование биопленок. На рисунке 1 представлена полимикробная

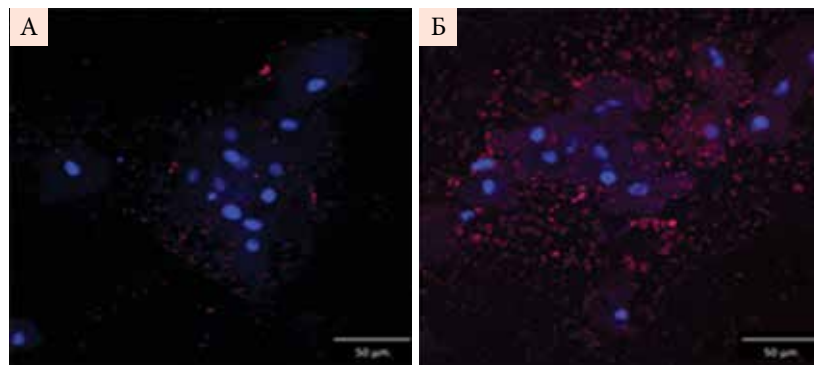


Рис. 1. Полимикробная биопленка *G. vaginalis* (А – образец влагалищного эпителия: наличие эпителиальных клеток, окраска DAPI; Б – образец влагалищного эпителия: наличие бактерий в составе биопленок)

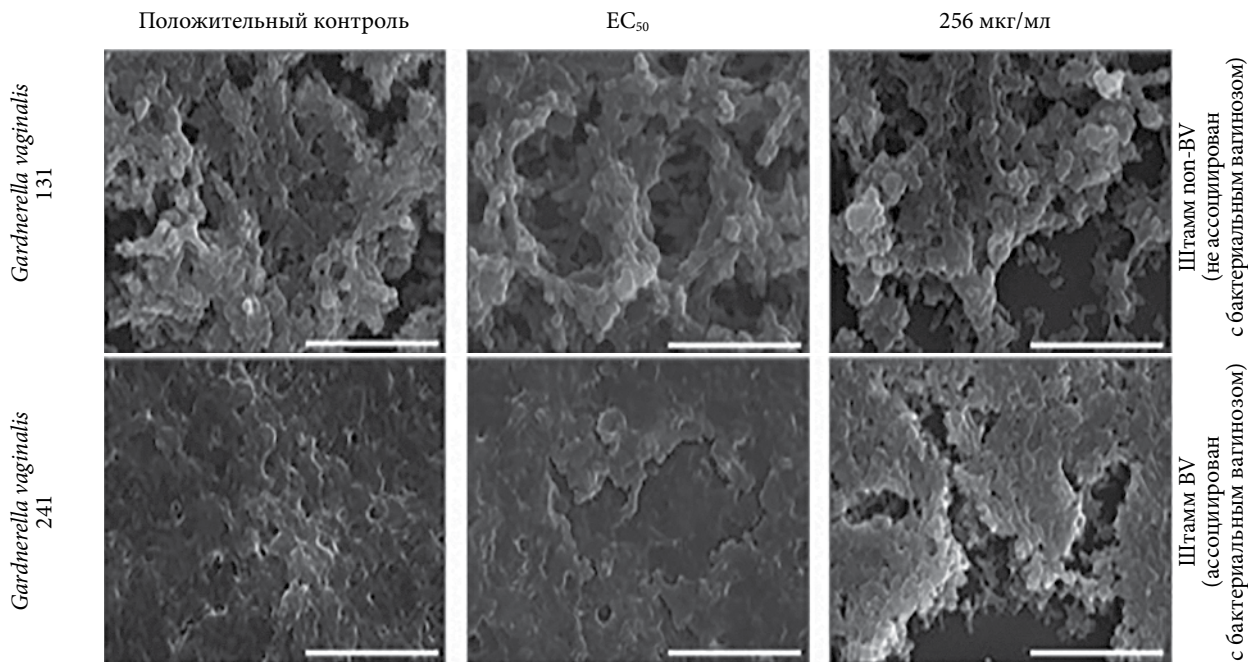


Рис. 2. Биопленка *G. vaginalis* (штамм *G. vaginalis* 131 не способствует БВ, штамм *G. vaginalis* 241 – способствует)

биопленка, окрашенная DAPI и визуализированная с помощью флуоресцентной микроскопии [14].

В указанном исследовании ни в одном влагищном образце не было выявлено *A. vaginae* в отсутствие *G. vaginalis*. Согласно результатам флуоресцентной гибридизации *in situ*, в половине образцов, содержащих *G. vaginalis*, *A. vaginae* отсутствовал. Микроорганизмы находились как в одиночном, так и в связанном состоянии. В одиночном состоянии *A. vaginae* не вызывает образования биопленок. Биопленка формируется только тогда, когда *A. vaginae* является ее частью и вместе с *G. vaginalis* присутствует во влагище в повышенной концентрации [14]. По мнению К.А. Россоловской и соавт., трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) позволяет выявлять биопленки у пациенток с рецидивирующим БВ. Этот метод визуализирует скопления бактерий, плотно прилегающих друг к другу, соединенных между собой и покрытых внеклеточным матриксом. ТЭМ также дает возможность определить структуру биопленок микроорганизмов [9].

К. Гашпар и соавт. продемонстрировали визуализацию биопленок при БВ с помощью электронной

микроскопии и показали эффективное разрушение их структуры после применения деквалиния хлорида [8]. На рисунке 2 представлена визуализация биопленки *G. vaginalis* с помощью электронной микроскопии [8].

В настоящее время FISH используется не только для определения и обнаружения биопленок при БВ, но и для идентификации видов бактерий в полимикробной среде [24].

Заключение

Диагностика биопленок при БВ с помощью FISH, конфокальной микроскопии или ТЭМ целесообразна в практическом аспекте и позволяет визуализировать биопленку при рецидивирующей форме заболевания. Однако из-за высоких материальных затрат данные методы используются преимущественно в научных целях и только в специализированных научных институтах.

Финансирование. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Доброхотова Ю.Э., Шадрова П.А. Особенности диагностики бактериального вагиноза у беременных и его риски для репродукции. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 22–26.
2. Пестрикова Т.Ю., Котельникова А.В., Юрасова Е.А. и др. Персонализированный подход к диагностике и лечению рецидивирующих форм бактериального вагиноза. Клинический разбор в общей медицине. 2024; 5 (4): 54–59.
3. Маммаева Н.З., Манухин И.Б., Османова С.Д. Современное лечение бактериального вагиноза во втором триместре беременности. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 6–10.
4. Карахалис Л.Ю., Иванцев Н.С. Профилактика осложненных родов путем нормализации вагинального микробиоценоза. РМЖ. Мать и дитя. 2021; 4 (1): 31–35.

5. Колесникова Е.В., Осипова Л.К., Жаров А.В. Факторы риска рецидивирования вульвовагинальных инфекций. Вестник Российской академии дружбы народов. Медицина. 2024; 28 (4): 548–559.
6. Уруймагова А.Т., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Вагинальный и кишечный микробиом у пациенток с рецидивирующими воспалительными и невоспалительными патологическими вагинальными выделениями. Медицинский оппонент. 2025; 2 (30): 57–64.
7. Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н. и др. Оценка эффективности и безопасности применения препарата Экоклиндин при бактериальном вагинозе. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (4): 6–12.
8. Гашпар К., Ролу Ж., Серка Н. и др. Эффективное разрушение биопленок *Gardnerella* spp. под влиянием деквалиния хлорида при бактериальном вагинозе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21 (6): 43–52.
9. Россоловская К.А., Трифонова Н.С., Брагина Е.Е. и др. Влияние биопленок урогенитального тракта на эффективность стандартной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. 2025; 6: 296–302.
10. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S., et al. Clue cells and pseudo clue cells in different morphotypes of bacterial vaginosis. Front. Cell Infect. Microbiol. 2022; 12: 905739.
11. Zhou H., Saha S., Morrill S., et al. *Gardnerella* biofilm formation in vitro is facilitated by braided sutures: implications for cervical cerclage. Front. Cell Infect. Microbiol. 2026; 16: 1763531.
12. Zhang K., Lu M., Fu S., et al. The proteinaceous biofilm of *Gardnerella vaginalis* enables a novel enzymatic therapy for bacterial vaginosis. Biofilm. 2026; 11: 100346.
13. George S.D., Amerson-Brown M.H., Sousa L.G.V., et al. Spatial organization of *Gardnerella species*, *Prevotella bivia*, and *Fannyhessea vaginae* in the bacterial vaginosis biofilm. Infect. Immun. 2026; 94 (2): e0063025.
14. Hardy L., Jaspers V., Dahchour N., et al. Unravelling the bacterial vaginosis-associated biofilm: a multiplex *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* fluorescence in situ hybridization assay using peptide nucleic acid probes. PLoS One. 2015; 10 (8): e0136658.
15. Lameira I., Pinto A.S., Lima Â., et al. Optimized bacterial absolute quantification method by qPCR using an exogenous bacterial culture as a normalization strategy in triple-species BV-like biofilms. J. Microbiol. Methods. 2024; 219: 106895.
16. Vodstrcil L.A., Muzny C.A., Plummer E.L., et al. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. BMC Med. 2021; 19 (1): 194.
17. Sousa L.G.V., Pereira S.A., Cerca N. Fighting polymicrobial biofilms in bacterial vaginosis. Microb. Biotechnol. 2023; 16 (7): 1423–1437.
18. Савичева А.М., Жукова А.И. Не опять, а снова. Трудности терапии рецидивирующих вульвовагинальных инфекций. Status Praesens. 2024; 12: 27–28.
19. Arroyo-Moreno S., Cummings M., Corcoran D.B., et al. Identification and characterization of novel endolysins targeting *Gardnerella vaginalis* biofilms to treat bacterial vaginosis. NPJ Biofilms Microbiomes. 2022; 8 (1): 29.
20. Ma X., Wang X., Ye S., et al. Biofilm and pathogenic factor analysis of *Gardnerella vaginalis* associated with bacterial vaginosis in Northeast China. Front. Microbiol. 2022; 13: 1033040.
21. Swidsinski S., Moll W.M., Swidsinski A. Bacterial vaginosis-vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis. Dtsch. Arztebl. Int. 2023; 120 (20): 347–354.
22. Савичева А.М., Крысанова А.А., Шалепо К.В. и др. Применение метода флуоресцентной гибридизации in situ в диагностике бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 68–77.
23. Свидзинский А., Свидзинская С. Как сговорились! Диагностика и лечение биопленочного бактериального вагиноза и коинфекции мужчин. Status Praesens. 2025; 2: 17–23.
24. Swidsinski A., Amann R., Guschin A., et al. Polymicrobial consortia in the pathogenesis of biofilm vaginosis visualized by FISH. Historic review outlining the basic principles of the polymicrobial infection theory. Microbes Infect. 2024; 26 (8): 105403.

New Approaches to Biofilm Research in Bacterial Vaginosis

N.Z. Mammaeva, E.I. Manukhina, PhD, Prof., T.P. Zakharova, PhD

Russian University of Medicine

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

Bacterial vaginosis is a disorder of the vaginal microflora that negatively affects the quality of life of patients of reproductive age. The disease is characterized by the formation of biofilms, stable associations of microorganisms interconnected. Biofilms often cause chronic and recurrent infections, as well as reduce the effectiveness of antibacterial therapy. One of the methods for visualizing biofilms in the vagina in patients with bacterial vaginosis is in situ fluorescent hybridization.

Keywords: *biofilm, fluorescence microscopy, bacterial vaginosis, microflora, fluorescent in situ hybridization, FISH*

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

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера: генетические аспекты и новые данные

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,3,4}, Л.Г. Пивазян², Ю.Д. Семдянкина¹

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

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Семдянкина Ю.Д. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера: генетические аспекты и новые данные. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 32–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-32-39

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера (СМРКХ) относится к числу врожденных причин первичной аменореи и часто выявляется у пациенток репродуктивного возраста при обследовании по поводу отсутствия менструаций и невозможности проведения вагинального осмотра. Клиническая вариабельность синдрома, включающая сочетанные аномалии почек, скелета и других органов, существенно затрудняет диагностику и выбор тактики ведения пациенток.

В статье обобщены современные генетические данные, имеющие практическое значение для клинической оценки данного порока развития. Проанализированы результаты секвенирования экзома, данные семейных когорт и функциональных моделей, что позволило выделить гены и геномные регионы, наиболее часто ассоциированные с нарушением формирования мюллеровых структур. Особое внимание уделено вариантам с неполной пенетрантностью, геномным делециям, а также сочетанным генетическим поражениям, которые могут объяснять широкий спектр клинических проявлений.

Рассмотренные данные подчеркивают целесообразность комплексного генетического обследования пациенток с СМРКХ, особенно при наличии экстрагенитальных аномалий. Систематизация генетических факторов необходима для уточнения диагноза, прогнозирования течения заболевания и проведения индивидуального генетического консультирования.

Ключевые слова: синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, первичная аменорея, мюллеровы структуры, генетические мутации, неполная пенетрантность, секвенирование экзома, экстрагенитальные аномалии

Введение

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера (СМРКХ) представляет собой врожденную аномалию развития женской репродуктивной системы, характеризующуюся частичной или полной аплазией матки и верхних отделов влагалища при нормальном кариотипе 46XX и сохраненной функции яичников [1, 2]. Заболевание встречается приблизительно у одной из 4500–5000 женщин и является одной из наиболее частых причин первичной аменореи [3–6]. Несмотря на отсутствие матки и верхней

трети влагалища, у пациенток отмечается нормальное развитие наружных гениталий и вторичных половых признаков, что свидетельствует о сохраненной гормональной функции гонад [7, 8].

Фенотипически СМРКХ подразделяется на два основных типа. Тип I (изолированный) характеризуется изолированной агенезией мюллеровых структур без сопутствующих соматических пороков. Тип II (ассоциированный) сопровождается аномалиями других органов и систем: пороками развития почек (агенезия, дистопия, подковообразная почка), скелетными

аномалиями, нарушениями слуха, сердечно-сосудистыми дефектами [1–3]. Эти сопутствующие проявления указывают на системный характер нарушения эмбриогенеза, затрагивающего обширные мезодермальные структуры [1, 9, 10].

Несмотря на значительный прогресс в изучении СМРКХ, его генетическая архитектура остается не до конца раскрытой. Известные моногенные причины объясняют лишь небольшую долю случаев. У большинства же пациенток предполагаются сложные, олигогенные или многофакторные механизмы нарушения эмбрионального развития мюллеровых структур. Недостаточная изученность новых генов риска, ультраредких вариантов и дигенных комбинаций делает актуальным систематический анализ современной литературы, включающей данные полноэкзомного секвенирования и функциональных моделей. Изучение генетических путей, связанных с СМРКХ, имеет особую клиническую значимость, поскольку их уточнение позволит улучшить диагностику, генетическое консультирование и понимание механизмов формирования данного порока.

Цель – систематизация и анализ данных литературы о генетических механизмах развития СМРКХ с акцентом на идентификацию ключевых генов риска, ультраредких вариантов и эмбриональных сигнальных путей, задействованных в формировании мюллеровых структур.

Материал и методы

Поиск соответствующих работ, опубликованных до 20 ноября 2025 г., осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar по ключевым словам: синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, генетический, агенезия мюллеровых протоков. Проанализированы списки литературы в найденных источниках для выявления дополнительных исследований и обзоров по указанной проблеме. Всего идентифицировано 90 статей, из них в обзор вошло 44.

Нарушение эмбриональных сетей

В норме закладка мюллеровых протоков начинается на пятой-шестой неделе эмбриогенеза из латеральной стенки промежуточной мезодермы, затем следует их удлинение, прикрепление к урогенитальному синусу и постепенная дифференцировка в матку, маточные трубы и верхний отдел влагалища [7, 11, 12]. Эмбриональное развитие мюллеровых структур зависит от согласованной работы эпителиальных сетей мюллеровых и вольфовых протоков в период между восьмой и 11-й неделями гестации [3, 13, 14]. Считается, что гены, ассоциированные с СМРКХ, демонстрируют выраженную экспрессию в эпителии мюллерова протока на восьмой неделе и в эпителии вольфова протока на 11-й неделе, что указывает на два ключевых окна уязвимости [1]. Нарушения могут затрагивать процессы, необходимые для нормального морфогенеза матки: механизмы мезенхимально-эпителиального перехода, обеспечивающие удлинение, изгиб и дальнейшую дифференцировку

мюллеровой трубки, регуляцию апоптоза для правильного ремоделирования обоих протоков, а также раннюю эпителиальную дифференцировку [1, 13, 14]. Возможно параллельное поражение сетей нефрогенеза, поскольку формирование почек и мюллеровых структур тесно связано с общим мезодермальным происхождением. Именно это потенциально обуславливает частое сочетание СМРКХ с аномалиями развития почек [1, 2, 9].

X. Cheng и соавт. сопоставили гены, связанные с СМРКХ, с эмбриональным транскриптомным атласом и провели функциональную интерпретацию. Исследователи проанализировали, в каких тканях и типах клеток эмбриона экспрессируются ассоциированные с СМРКХ гены, а также какие эмбриональные процессы и программы развития избыточно представлены среди этих генов [9]. Полученные результаты позволяют предположить, что сбой затрагивает и более широкие мезодермальные программы, участвующие в морфогенезе сердечно-сосудистой системы и суставов [1, 2, 15, 11]. Эти процессы отражают глобальные нарушения регуляции мезодермального развития, которые в ряде случаев проявляются сопутствующими соматическими пороками [16–18].

Геномные регионы, вовлеченные в развитие СМРКХ

Современный анализ литературы подтверждает гипотезу о ключевой роли нескольких основных генов в развитии СМРКХ. Среди них выделяют те, нарушение работы которых приводит к дефектам формирования мюллеровых структур. Убедительно подтверждена патогенная роль HNF1B, GREB1L, PAX8, LHX1 и TBX6 [1, 2, 9].

17q12: HNF1B, LHX1, ZNF13. Клинически делеция 17q12 ассоциируется не только с аномалиями матки и влагалища, но также с пороками развития почек, сахарным диабетом типа MODY5, нейрокогнитивными нарушениями и другими системными проявлениями [19–22]. В ряде случаев это связано с тем, что в пределах данного отсутствующего сегмента находятся как минимум два важных гена – HNF1B и LHX1 [7, 20, 22].

HNF1B кодирует критически важный для развития мезонефроса, вольфова протока и эпителия мюллеровых структур транскрипционный фактор; его потеря может сопровождаться почечными аномалиями и пороками развития мюллеровых структур [2, 3]. В исследовании X. Cheng и соавт. использовали модель условного нокаута HNF1B у мышей, при которой ген специфически инактивировали в тканях урогенитального зачатка [9]. В результате у самок мышей отмечался фенотип СМРКХ II типа, включающий гипоплазию матки, дефекты формирования мюллеровых протоков и выраженные аномалии почек.

В этой же работе секвенирование РНК на уровне отдельных клеток показало, что дефицит HNF1B коррелирует с нарушением экспрессии генов, отвечающих за пролиферацию, паттернинг, дифференцировку и эпителиально-мезенхимальное взаимодействие,

а также с дисрегуляцией ключевых сигнальных путей (WNT, клеточный цикл) [1, 22, 23]. Поражение HNF1B рассматривается как фактор развития СМРКХ. При этом его функциональная роль не зависит от LHX1, несмотря на их частое совместное выпадение при делеции 17q12 [2].

LHX1 – транскрипционный фактор из того же локуса, необходимый для нормального формирования и удлинения мюллеровых протоков; отсутствие репродуктивного тракта при сохраненных яичниках отмечается при его полной потере в модельных системах [2, 9, 24]. В клинической практике патогенные точечные мутации LHX1 встречаются крайне редко: на сегодняшний день описано шесть однонуклеотидных вариантов у пациенток с СМРКХ, причем только для одной миссенс-мутации получены функциональные данные о снижении транскрипционной активности белка *in vitro* [9, 24]. Одновременно в крупных когортах пациенток с СМРКХ при целенаправленном анализе LHX1 не выявлено ни одного явного патогенного варианта, что позволяет считать последовательные изменения LHX1 не основной причиной синдрома [2, 9]. В большинстве случаев вклад LHX1 реализуется в составе крупной делеции 17q12, где одновременно утрачиваются HNF1B и LHX1, что и объясняет широкий спектр клинических проявлений [2, 9, 20].

Новые генетические данные позволили включить в состав критического региона 17q12 еще один значимый ген – ZNHIT3, который ранее не рассматривался в контексте СМРКХ. ZNHIT3 кодирует белок с Zn-HIT-доменом. Данный белок участвует в регуляции транскрипции и созревании малых ядрышковых рибонуклеопротеинов [25]. Это относит его к группе факторов, контролирующих хроматиновое ремоделирование и работу ядерных рецепторов, что важно для раннего эмбрионального паттернинга и формирования мюллеровых протоков [1, 25].

У пациенток выявлены два основных типа поражений, нарушающих работу ZNHIT3. При первом типе нарушается рамка считывания гена, что, вероятно, приводит к синтезу укороченного белка с утратой LxxLL-мотива, необходимого для взаимодействия с ядерными рецепторами (RAR, PPAR γ , HNF4A и др.). Такой белок сохраняет ядерную локализацию, но резко снижает стабильность и нарушает экспрессию нормального аллеля. При втором типе наблюдается комбинация миссенс-варианта и стоп-кодон-мутации, что приводит к уменьшению уровня ZNHIT3-белка и функциональной недостаточности короткой изоформы. В совокупности патогенные варианты ZNHIT3 выявляются примерно у 4–5% обследованных пациенток [25].

S. Brakta и соавт. выполнили семейное секвенирование у пациенток с патогенными вариантами ZNHIT3. Путем сопоставления генотипов и фенотипов родственников было выявлено, что патогенные варианты передаются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. В нескольких семьях мутация наследовалась от клинически слабо выраженного

или бессимптомного родителя к дочери с типичным фенотипом СМРКХ II типа, включающим почечные и скелетные аномалии. Дополнительное сопоставление с клиническими данными установило вариабельность экспрессии признаков, включая нарушения слуха и репродуктивные патологии [9, 25].

Обнаруженные мутации имеют отношение к частичной потере функции ZNHIT3, нарушая взаимодействие белка с транскрипционными регуляторами. Они могут затрагивать сигнальный путь ретиноевой кислоты – ключевой регулятор развития мюллеровых протоков. Это делает ZNHIT3 третьим важным геном в составе расширенного 17q12-кластера, участвующим в патогенезе СМРКХ наряду с HNF1B и LHX1 [1, 2, 25].

16p11.2. У пациенток неоднократно описывались делеции 16p11.2, включающие ген TBX6, играющий ключевую роль в формировании параксиальной мезодермы и давно известный как генетический фактор врожденного сколиоза. В этом случае при наследовании работает комбинированная модель, где один аллель несет нулевую мутацию (делецию или потерю функции), другой – гипоморфный вариант. В результате формируется патологический эффект [1, 2, 9, 26–28]. В контексте СМРКХ выявлен 21 вариант TBX6 с преобладанием миссенс-мутаций. Кроме того, описаны мутации в сайте сплайсинга и стоп-кодон-мутации [13, 26, 27, 29].

Что касается редких вариантов TBX6, С. Ма и соавт. обнаружили их статистически значимое обогащение у пациенток с СМРКХ по сравнению с пациентками контрольной группы на основании анализа экзомных данных больших когорт. Для оценки авторы провели серию транскрипционных репортерных тестов и анализ активности сигнального пути T-box. Показано, что семь из 13 исследованных миссенс-мутаций сопровождаются снижением транскрипционной активности TBX6, что подтверждает частичную потерю функции белка и потенциальную патогенность этих вариантов [26].

Однако в отличие от пациенток со сколиозом у пациенток с СМРКХ не обнаружено второго риск-аллеля, что делает общепринятую модель наследования неприменимой. Механизм действия TBX6 в рамках СМРКХ остается не до конца понятным [1, 2, 30]. TBX6 следует рассматривать как потенциальный генетический фактор риска развития СМРКХ, однако причинная связь и конкретные механизмы действия при моноаллельных вариантах требуют дальнейшего исследования [1, 2, 30].

2q13–q14.1. Выделен новый значимый регион 2q13–q14.1, связанный с СМРКХ. У ряда пациенток обнаружены крупные делеции этого участка, сопровождающиеся врожденным гипотиреозом, пороками сердца, нейрокогнитивными нарушениями и аплазией мюллеровых структур [2, 9, 31]. Исследуемый фрагмент включает PAX8 – транскрипционный фактор, участвующий в эмбриональном развитии щитовидной железы, почечной мезодермы и эпителия мюллерова протока [1, 2, 32, 33]. На уровне раннего

эмбриогенеза PAX8 регулирует процессы мезенхимально-эпителиального перехода, критичные для удлинения и дифференцировки мюллеровых протоков [1, 13].

Анализ мутационной нагрузки PAX8 на основе полногеномного экзомного секвенирования 442 пациенток выявил статистически значимое обогащение вариантов с потерей функции по сравнению с контролем [9]. В независимых исследованиях, включая когорту с врожденным гипотиреозом, дополнительно обнаружено 11 клинически значимых вариантов этого гена, что подтвердило его статус как одного из наиболее надежных генетических факторов риска развития СМРКХ [1, 32, 33].

Особый интерес представляет передача патогенных вариантов PAX8 от отца дочерям с СМРКХ. Данные указывают на аутомно-доминантный механизм наследственности с пол-ограниченной экспрессивностью: носительство не нарушает фертильность у мужчин, но проявляется как аплазия мюллеровых структур у женщин [1, 2, 32].

В совокупности представленные данные демонстрируют, что PAX8 формирует новый, четко определенный генетический кластер пороков развития, объединяющий нарушения формирования щитовидной железы и агенезию мюллеровых структур [1, 2, 32, 33]. Этот локус представляет собой важное направление для дальнейшей функциональной и генетической валидации [2, 30, 33].

1q21.1. В ряде исследований описаны делеции 1q21.1 различного размера, а также единичные случаи дупликаций этого участка у пациенток с СМРКХ и удвоением матки [9, 30, 33]. Ген RVM8A в этом участке выделен как перспективный ген-кандидат, поскольку в нем обнаружены редкие варианты и полиморфизмы, также ассоциированные с СМРКХ [9, 27, 33]. RVM8A кодирует субъединицу экзон-соединяющего комплекса, участвующую в сплайсинге и контроле качества мРНК, а его дозозависимый дефицит лежит в основе синдрома тромбоцитопении – аплазии лучевой кости [9, 27]. Примечательно, что этот синдром был описан у пациентки с СМРКХ, что косвенно указывает на возможный фенотипический перекрест [9]. Однако потенциальная причинная роль делеций 1q21.1 и вариантов гена RVM8A в развитии СМРКХ остается неясной. Требуются дальнейшие исследования для установления причинно-следственной связи [2, 30, 33].

В 2025 г. X. Cheng и соавт. провели полноценный экзомный генетический статистический case-control-анализ (716 пациенток с СМРКХ против 2402 пациенток контрольной группы), который позволил выделить два новых гена риска с экзомным уровнем статистической значимости – PAN2 и AGPAT2 [9].

12q24.33. Ген PAN2, расположенный на участке 12q24.33, кодирует компонент деаденирующего комплекса, регулирующего длину поли(А)-хвоста мРНК и стабильность трансляции транскриптов [9, 34]. На основании результатов агрегированного теста у пациенток с СМРКХ выявлено

значимое обогащение ультраредких гетерозиготных вариантов (отношение шансов (ОШ) $\approx 18,4$; частота ложных открытий (ЧЛО) $\approx 0,015$) [9]. Выявленные варианты накапливаются в N-концевом участке белка и отмечаются при частичной потере его функции [9]. Все описанные случаи являются моноаллельными: у пациенток нет тяжелых почечных аномалий и патологий нервной системы, их фенотип ограничен пороком развития мюллеровых структур (в отличие от биаллельного синдрома PAN2, характеризующегося описанными поражениями) [9, 34].

9q34.3. В регионе 9q34.3 выявлен новый ген риска AGPAT2, демонстрирующий увеличение частоты ультраредких гетерозиготных вариантов до экзомного уровня значимости (ОШ $\approx 12,4$; ЧЛО $\approx 0,044$) [9]. AGPAT2 кодирует O-ацилтрансферазу, участвующую в синтезе фосфолипидов и липидно-зависимых сигнальных каскадов, важных для раннего мезодермального паттернинга [9]. У пациенток обнаружено девять ультраредких гетерозиготных вариантов без признаков липодистрофии, характерной для биаллельных дефектов AGPAT2 [9]. Особый интерес представляет повторяющийся миссенс-вариант p.Ser100Gly, выявленный у трех независимых пациенток и отсутствующий у пациенток контрольной группы; он потенциально вовлечен в нарушение водородной связи в каталитическом центре фермента и частичную потерю функции белка [9].

Обе находки позволяют сделать вывод, что гетерозиготные варианты в генах, классически ассоциированных с рецессивными синдромами, могут выступать аллелями предрасположенности, повышающими риск нарушений формирования мюллеровых структур. Тем не менее для полной реализации фенотипа требуется дополнительный генетический или средовой фактор (дигенные комбинации, эпигенетические влияния), что подчеркивает многофакторную модель патогенеза СМРКХ [9, 35, 36].

20q13.31. В этом же экзомном генетическом статистическом case-control-анализе было выявлено увеличение ультраредких функционально нарушающих вариантов гена BMP7, что указывает на его участие в патогенезе СМРКХ [9, 30]. Обнаруженные изменения связаны с частичной потерей функции белка. При этом не выявлено тяжелых летальных пороков, характерных для полной инактивации [9].

Биологически BMP7 вносит вклад в развитие вольфова и мюллерова протоков, регулировку каскадов мезенхимально-эпителиального перехода, апоптоз в ходе эмбрионального ремоделирования, а также в процессы нефрогенеза, что согласуется с частым сочетанием СМРКХ с аномалиями почек [9, 11, 14]. BMP7 также задействован в развитии сердечно-сосудистой системы и осевого скелета, что объясняет выявленные у части пациенток сопутствующие пороки [2, 9, 24].

На данный момент BMP7 рассматривается как новый подтвержденный ген риска развития СМРКХ, дефекты которого способны нарушать эмбриональную программу развития мюллеровых протоков [9, 30].

18q11.1. Ген GREB1L в регионе 18q11.1–q11.2 в настоящее время рассматривается как один из наиболее обоснованных генетических факторов, участвующих в патогенезе СМРКХ [1, 9, 37]. Первоначально GREB1L был идентифицирован в исследованиях у больных с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей (САКУТ), включая тяжелые формы, такие как двусторонняя агенезия почек [7, 37, 38]. Ранние работы показали, что у части пациенток с САКУТ наблюдается сопутствующая агенезия мюллеровых структур. Так, ген GREB1L впервые связали с аномалиями женской репродуктивной системы [37, 38].

Роль GREB1L в развитии СМРКХ подтвердили семейные сегрегационные анализы с использованием экзомного секвенирования [37]. В одной из наиболее детально описанных семей со множественными случаями урогенитальных пороков наблюдался миссенс-вариант GREB1L, который наследовался вместе с патологией: несколько родственников имели агенезию почки, а две женщины – СМРКХ II типа в сочетании с односторонней почечной агенезией [37, 39]. Модель наследования соответствовала аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, что характерно для пороков развития, зависящих от эмбриональных регуляторных генов [2, 37].

В спорадических выборках с использованием экзомного секвенирования и анализа редких вариантов X. Cheng и соавт. обнаружили редкие варианты GREB1L, нарушающие работу белка. Среди них миссенс-мутации, небольшие вставки, а также крупные делеции, полностью инактивирующие один аллель GREB1L. При этом поражения выявлены как при СМРКХ I типа, так и при СМРКХ II типа [9, 37]. При исследовании редких вариантов около 5% пациенток были носителями патогенных изменений GREB1L (менее 1% в контрольной группе; ОШ ≈ 12–13) [9, 37]. Ни один другой протестированный ген не показал сопоставимого уровня значимости, что делает GREB1L геном с достаточно убедительным ассоциативным сигналом. Большинство мутаций являются гетерозиготными, что предполагает механизм частичной потери функции, при которой дефектный аллель нарушает экспрессию и/или активность гена в критические периоды развития [36].

17q21.31. Ген WNT9B в регионе 17q21.31 кодирует сигнальную молекулу, экспрессируемую в эпителии вольфов протока и участвующую в удлинении мюллерового протока во время эмбриогенеза [13, 14]. У мышей снижение экспрессии WNT9B сопровождается агенезией матки, влагалища и почек [13, 40]. В контексте СМРКХ описано девять редких миссенс-вариантов, включая случай двойной мутации в одном гене и отдельные ассоциации с однонуклеотидными полиморфизмами (в том числе в локусе RBX1), выявленные в азиатских когортах [41]. Однако эти ассоциации не были подтверждены в независимых выборках, а крупные экзомные анализы мутационной нагрузки не показали значительного увеличения патогенных вариантов WNT9B по сравнению с контрольной группой [1, 2, 30]. Большинство

обнаруженных вариантов остаются без функционального подтверждения, их влияние на WNT-сигналинг с активацией β-катенина не доказано [2, 9]. В связи с этим WNT9B рассматривается как вероятный модификатор риска с потенциальным олигогенным действием, и его роль в патогенезе СМРКХ остается предположительной [2, 16, 30].

Xp22.33/Yp11.32. Ген SHOX, локализованный в псевдоаутосомном регионе PAR1, изначально рассматривался как ген-кандидат в отношении риска развития СМРКХ после описания частичных дупликаций у нескольких пациенток, включая родных сестер, при отсутствии аналогичных перестроек у пациенток контрольной группы [21, 42]. В дальнейшем были описаны восемь дополнительных случаев дупликации и два миссенс-варианта [21]. Однако в крупных когортах не выявлено ни дупликаций, ни обогащения миссенс-вариантов [2, 5, 39]. Функциональная значимость обнаруженных изменений остается неизвестной. На данный момент SHOX считается спорным и маловероятным причинным геном в аспекте развития СМРКХ [7, 30].

14q32.12. LRP10 рассматривается как потенциальный негативный регулятор WNT/β-катенин-сигналинга – ключевого морфогенетического пути формирования мюллеровых протоков [13, 14]. Описана одна дупликация участка генома, затрагивающего LRP10, у дискордантных по СМРКХ монозиготных близнецов, а также пять миссенс-вариантов в различных исследованиях, но функциональных подтверждений влияния этих вариантов на развитие мюллеровых структур нет [2, 9, 43, 44]. LRP10 остается полностью гипотетическим геном-кандидатом [1, 9].

Дигенное наследование

Анализ редких вариантов показал, что СМРКХ может формироваться не только вследствие мутаций в отдельных генах, но и через дигенные комбинации, когда патология проявляется при одновременном нарушении двух генов, участвующих в общем эмбриональном процессе [9]. При статистическом тестировании парных сочетаний генов всего идентифицировано 992 значимые пары, из которых три – CPSF3L/CYP2A7, AICDA/NOS1 и EVC2/KANK1 – достигли экзомного уровня значимости.

CPSF3L/CYP2A7. Несмотря на отсутствие прямой связи этих генов с развитием мюллеровых структур, их редкие варианты достоверно чаще встречаются у пациенток с нарушениями этих структур по сравнению с представительницами контрольной группы. CPSF3L участвует в процессах модификации РНК, а CYP2A7 относится к семейству цитохромов P450. Считается, что эта пара может отражать нарушение общих регуляторных или метаболических путей, однако специфический механизм требует дальнейшей функциональной проверки [9, 35].

AICDA/NOS1. AICDA кодирует фермент, вызывающий изменения структуры ДНК (деаминацию цитозина), NOS1 же кодирует синтазу оксида азота. Оба гена вовлечены в процессы клеточного стресса,



сигнальной трансдукции и репарации. Их совместное повреждение может влиять на чувствительные этапы морфогенеза мюллеровых структур. На текущий момент детальные данные отсутствуют, но именно совместное, а не одиночное нарушение этих генов демонстрирует достоверную связь с СМРКХ [9, 29, 35].

EVC2/KANK1. У трех независимых пациенток с СМРКХ выявлено устойчивое сочетание варианта потери функции в одном гене и повреждающего миссенс-варианта или небольшой вставки/делеции, нарушающей структуру белка, в другом. При этом аналогичной комбинации не обнаружено у пациенток контрольной группы. Экспериментальные данные подтверждают биологическую связанность этой пары генов. KANK1 экспрессируется в эпителии мюллеровых и вольфовых протоков, а также в формирующейся матке. В свою очередь у мышей с искусственным выключением гена EVC2 наблюдаются выраженные нарушения развития матки. Результаты одноклеточного секвенирования РНК у человека и мыши демонстрируют сильную коэкспрессию KANK1 и EVC2 в эпителиальных клетках мюллеровой зоны. Анализ белок-белковых взаимодействий показывает, что эти белки связываются через семейство адаптерных белков YWHA, что свидетельствует об их участии в общей сигнальной системе [9, 23, 40].

Кроме того, установлена значимая пара SPINT1-VWA2, не достигшая экзомного уровня статистической значимости, но продемонстрировавшая выраженный биологический сигнал: у пациенток основной группы обнаружено три дигенных сочетания, в то время как у пациенток контрольной – ни одного. Варианты представляли комбинации потери функции в одном гене и повреждающего миссенс-варианта в другом. Оба гена коэкспрессируются в метанефросе и развивающейся уrogenитальной системе. При инактивации VWA2 у мышей отмечено наличие аномалий матки, что подтверждает функциональную релевантность данной пары [9, 23, 40].

Генетическое консультирование

Генетическое консультирование и тактика ведения пациенток определяются клинической значимостью выявленного гена, что предполагает наличие достоверной ассоциации между геном и заболеванием, а также достаточной доказательной базы его патогенной роли. По мере накопления данных о генетических аспектах СМРКХ появляется возможность лучше понять его молекулярные механизмы, что в перспективе будет способствовать пересмотру существующей клинической классификации заболевания (тип I и тип II) в пользу молекулярно-генетического подхода [1]. В зависимости от того, поражение какого гена выявлено, определяется дальнейшая тактика ведения пациенток, включающая целенаправленные обследования на сопутствующие заболевания и аномалии, характерные для конкретного молекулярного

варианта. В ряде случаев это также обосновывает генетическое тестирование для родственников пациенток с СМРКХ. Носителям выявленных изменений могут быть рекомендованы дополнительная клиническая оценка и дальнейшее наблюдение у профильных специалистов.

Генетическое консультирование предполагает также обсуждение риска рецидива заболевания у потомства пациенток или пар, планирующих беременность с использованием гестационного суррогатного материнства либо трансплантации матки. Возможность такой нестандартной передачи продемонстрирована в работе М.К. Herlin, в которой описан случай материнско-дочернего наследования СМРКХ даже после суррогатной беременности [1]. По мере внедрения трансплантации матки в клиническую практику все большую актуальность приобретают оценка риска рецидива у потомства, выбор репродуктивных стратегий и обсуждение преимплантационного генетического тестирования в рамках процедуры экстракорпорального оплодотворения.

Следует отметить, что на практике многие генетические поражения, ассоциированные с СМРКХ, по-прежнему классифицируются как варианты неопределенной клинической значимости, что требует осторожной интерпретации результатов и взвешенного подхода к генетическому консультированию.

Заключение

В современном понимании СМРКХ представляет собой сложный и многоуровневый порок развития, обусловленный нарушением ранних эмбриональных программ формирования мюллеровых структур. К настоящему моменту накоплены данные о том, что СМРКХ нельзя рассматривать как состояние, зависящее от одного фактора; его патогенез включает взаимодействие генетических, эпигенетических и регуляторных механизмов на ключевых этапах эмбриогенеза.

Перечень генов, ассоциированных с развитием СМРКХ (HNF1B, LHX1, GREB1L, PAX8, BMP7, TBX6, WNT9B), в последние годы расширился за счет PAN2, AGPAT2 и ZNHIT3. Установлено, что повреждающие гетерозиготные варианты в ряде генов, ранее связанных преимущественно с рецессивными синдромами, могут функционировать как аллели предрасположенности. Дополнительным подтверждением полигенной природы служат данные о дигенных комбинациях (EVC2/KANK1, CPSF3L/CYP2A7, AICDA/NOS1), при которых для развития фенотипа необходимо нарушение двух генов.

Несмотря на значительный прогресс, генетическая архитектура СМРКХ остается не полностью определенной. Расширить знания о механизмах развития СМРКХ и сформировать персонализированные подходы к диагностике призваны дальнейшие крупные геномные исследования, функциональная проверка выявленных вариантов и интеграция молекулярных, эмбриологических и клинических данных. ◻

Литература

1. Herlin M.K. Genetics of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome: advancements and implications. *Front. Endocrinol.* 2024; 15: 1368990.
2. Dube R., Kar S.S., Jhancy M., George B.T. Molecular basis of Müllerian agenesis causing congenital uterine factor infertility – a systematic review. *IJMS.* 2023; 25 (1): 120.
3. Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М.: Медицина, Антидор, 1999.
4. Morcel K., Camborieux L., Programme de Recherches sur les Aplasies Müllériennes, Guerrier D. Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007; 2: 13.
5. Aittomaki K., Eroila H., Kajanoja P. A population-based study of the incidence of Mullerian aplasia in Finland. *Fertil. Steril.* 2001; 76 (3): 624–625.
6. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Никифорова П.О. и др. Абсолютное маточное бесплодие (синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера). Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (4): 74–80.
7. Адамян Л.В., Кузнецова М.В., Попрядухин А.Ю. и др. Генетические аспекты пороков развития женских половых органов: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции.* 2023; 29 (4–2): 23–28.
8. Адамян Л.В., Окулов А.Б., Глыбина Т.М. и др. Аномалии развития органов женской репродуктивной системы: новый взгляд на морфогенез. *Проблемы репродукции.* 2009; 15 (4): 10–19.
9. Cheng X., Zhao S., Zhao H., et al. Genetic and embryonic transcriptome analyses reveal the molecular and developmental basis of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *J. Med. Genet.* 2026; 63 (2): 113–122.
10. Адамян Л.В., Боровая Т.Г., Макиян З.Н., Бобкова М.В. Результаты микроскопического и иммуногистохимического исследования маточных рудиментов у пациенток с аплазией матки и влагалища (синдром Рокитанского – Кюстера – Майера). *Проблемы репродукции.* 2007; 13 (6): 71–77.
11. Habiba M., Heyn R., Bianchi P., et al. The development of the human uterus: morphogenesis to menarche. *Hum. Reprod. Update.* 2021; 27 (1): 1–26.
12. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М. и др. Трудности диагностики нарушений полового развития. *Детская хирургия.* 2019; 23 (1): 44–47.
13. Santana Gonzalez L., Rota I.A., Artibani M., et al. Mechanistic drivers of Müllerian duct development and differentiation into the oviduct. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 605301.
14. Chen N., Zhao S., Jolly A., et al. Perturbations of genes essential for Müllerian duct and Wölffian duct development in Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2021; 108 (2): 337–345.
15. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Никифорова П.О., Ковалева А.А. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера: актуальные аспекты диагностики и лечения. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Материалы XXXVIII Международного конгресса с курсом эндоскопии, Москва, 3–6 июня 2025 г. М.: МЕДИ Экспо, 2025.
16. Herlin M.K., Petersen M.B., Brännström M. Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2020; 15 (1): 214.
17. Асатурова А.В., Файзуллина Н.М., Бобкова М.В. и др. Морфологические особенности и состояние соединительной ткани маточных рудиментов пациенток репродуктивного возраста с синдромом Мейера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2020; 9 (4): 24–30.
18. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Тарбая Н.О. Первичная дисменорея и экстрагенитальная патология у девочек-подростков. *Московская медицина.* 2017; S2: 35–42.
19. Rosenfeld J.A., Coppinger J., Bejjani B.A., et al. Speech delays and behavioral problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications. *J. Neurodev. Disord.* 2010; 2 (1): 26–38.
20. Oram R.A., Edghill E.L., Blackman J., et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1b (HNF1B) gene are common with combined uterine and renal malformations but are not found with isolated uterine malformations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203 (4): 364.e1–5.
21. Gervasini C., Grati F.R., Lalatta F., et al. SHOX duplications found in some cases with type I Mayer – Rokitansky – Kuster – Hauser syndrome. *Genet. Med.* 2010; 12 (10): 634–640.
22. Thomson E., Tran M., Robevska G., et al. Functional genomics analysis identifies loss of HNF1B function as a cause of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2023; 32 (6): 1032–1047.
23. Galfrè S.G., Morandin F., Pietrosanto M., et al. COTAN: scRNA – seq data analysis based on gene co-expression. *NAR Genom. Bioinform.* 2021; 3 (3): lqab072.
24. Tani S., Chung U., Ohba S., Hojo H. Understanding paraxial mesoderm development and sclerotome specification for skeletal repair. *Exp. Mol. Med.* 2020; 52 (8): 1166–1177.
25. Brakta S., Du Q., Chorich L.P., et al. Heterozygous ZNHIT3 variants within the 17q12 recurrent deletion region are associated with Mayer – Rokitansky – Kuster – Hauser (MRKH) syndrome. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2024; 589: 112237.
26. Ma C., Chen N., Jolly A., et al. Functional characteristics of a broad spectrum of TBX6 variants in Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Genet. Med.* 2022; 24 (11): 2262–2273.
27. Tewes A.C., Rall K.K., Romer T., et al. Variations in RBM8A and TBX6 are associated with disorders of the Müllerian ducts. *Fertil. Steril.* 2015; 103 (5): 1313–1318.

28. Williams L.S., Kim H.G., Kalscheuer V.M., et al. A balanced chromosomal translocation involving chromosomes 3 and 16 in a patient with Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome reveals new candidate genes at 3p22.3 and 16p13.3. *Mol. Cytogenet.* 2016; 9: 57.
29. Wang L., Zhang Y., Fu X., et al. Joint utilization of genetic analysis and semi-cloning technology reveals a digenic etiology of Müllerian anomalies. *Cell. Res.* 2020; 30 (1): 91–94.
30. Triantafyllidi V.E., Mavrogianni D., Kalampalikis A., et al. Identification of genetic causes in Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome: a systematic review of the literature. *Children (Basel).* 2022; 9: 961.
31. Daum H., Kremer E., Frumkin A., et al. A case report of familial Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome as part of the phenotypic spectrum of the 2q37 deletion. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2023; 37 (1): 95–97.
32. Iwahashi-Odano M., Nagasaki K., Fukami M., et al. Congenital hypothyroidism due to truncating PAX8 mutations: a case series and molecular function studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (11): dgaa584.
33. Mikhael S., Dugar S., Morton M., et al. Genetics of agenesis/hypoplasia of the uterus and vagina: narrowing down the number of candidate genes for Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Hum. Genet.* 2021; 140 (4): 667–680.
34. Reuter M.S., Zech M., Hempel M., et al. Biallelic PAN2 variants in individuals with a syndromic neurodevelopmental disorder and multiple congenital anomalies. *Eur. J. Hum. Genet.* 2022; 30 (5): 611–618.
35. Pounraja V.K., Girirajan S. A general framework for identifying oligogenic combinations of rare variants in complex disorders. *Genome Res.* 2022; 32 (5): 904–915.
36. Heyne H.O., Karjalainen J., Karczewski K.J., et al. Mono- and biallelic variant effects on disease at biobank scale. *Nature.* 2023; 613 (7944): 519–525.
37. Jolly A., Du H., Borel C., et al. Rare variant enrichment analysis supports GREB1L as a contributory driver gene in the etiology of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *HGG Adv.* 2023; 4 (3): 100188.
38. Kyei Barfour I., Kyei Baah Kwarkoh R. GREB1L as a candidate gene of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 2021; 64 (3): 104158.
39. Williams L.S., Demir Eksi D., Shen Y., et al. Genetic analysis of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome in a large cohort of families. *Fertil. Steril.* 2017; 108 (1): 145–151.e2.
40. Goza T., Gomez F.L., Mashhadi H.H., et al. The international mouse phenotyping consortium: comprehensive knockout phenotyping underpinning the study of human disease. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51 (D1): D1038–D1045.
41. Wang M., Li Y., Ma W., et al. Analysis of WNT9B mutations in Chinese women with Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome. *Reprod. Biomed. Online.* 2014; 28 (1): 80–85.
42. Guerrier D., Morcel K. Partial SHOX duplications associated with various cases of congenital uterovaginal aplasia (MRKH syndrome): a tangible evidence but a puzzling mechanism. *J. Genet. Med. Gene Ther.* 2021; 4: 1–8.
43. Duru U.A., Laufer M.R. Discordance in Mayer – von Rokitansky – Küster – Hauser syndrome noted in monozygotic twins. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2009; 22 (4): e73–e75.
44. Brakta S., Hawkins Z.A., Sahajpal N., et al. Rare structural variants, aneuploidies, and mosaicism in individuals with Mullerian aplasia detected by optical genome mapping. *Hum. Genet.* 2023; 142 (4): 483–494.

Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser Syndrome: Genetic Aspects and New Insights

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RAS^{1,2}, E.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,3,4}, L.G. Pivazyan², Yu.D. Semdyankina¹

¹ Russian University of Medicine

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

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

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

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

Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome is among the congenital causes of primary amenorrhea and is often identified in reproductive-age patients during evaluation for absence of menstruation and inability to perform a vaginal examination. The clinical variability of the syndrome, which includes associated anomalies of the kidneys, skeleton, and other organs, significantly complicates diagnosis and the choice of patient management strategies.

This article summarizes current genetic data of practical importance for the clinical assessment of this developmental disorder. We analyzed the results of exome sequencing, family cohort data, and functional models, which allowed us to identify genes and genomic regions most frequently associated with impaired formation of Müllerian structures. Particular attention is paid to variants with incomplete penetrance, genomic deletions, as well as combined genetic lesions that may explain the wide spectrum of clinical manifestations.

The reviewed data highlight the feasibility of comprehensive genetic testing in patients with MRKH syndrome, especially in the presence of extragenital anomalies. Systematization of genetic factors is necessary to refine the diagnosis, predict disease course, and provide individualized genetic counseling.

Keywords: Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome, primary amenorrhea, Müllerian structures, genetic mutations, incomplete penetrance, exome sequencing, extragenital anomalies

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

Репродуктивное здоровье девочек и девушек-подростков при дисплазии соединительной ткани

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, А.Г. Конопляников, д.м.н., проф.¹, П.О. Никифорова^{1, 2}, А.А. Куцева¹

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

Для цитирования: Сибирская Е.В., Конопляников А.Г., Никифорова П.О., Куцева А.А. Репродуктивное здоровье девочек и девушек-подростков при дисплазии соединительной ткани. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 40–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-40-48

Актуальность. Представлены данные о дисплазии соединительной ткани (ДСТ) как о генетически детерминированной, клинически полиморфной патологии, затрагивающей волокнистые структуры и основное вещество соединительной ткани и приводящей к мультиорганным нарушениям гомеостаза.

Цель – систематизировать современные представления о влиянии ДСТ на репродуктивное здоровье девочек и девушек-подростков.

Материал и методы. Поиск публикаций за 2016–2025 гг. осуществлялся в базах данных PubMed, Embase, Google Scholar, Scopus, Cochrane Library, Medline, eLibrary, CyberLeninka, а также в Федеральной электронной медицинской библиотеке Минздрава России по ключевым словам: дисплазия соединительной ткани, репродуктивная система, менструальный цикл, синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, подростки, девочки, пубертат.

Результаты. Фенотипические и висцеральные признаки ДСТ широко распространены в детско-подростковой популяции (26–80%). Между ДСТ и такими нарушениями, как задержка полового созревания, нарушения менструального цикла (по типу альгодисменореи, ювенильных кровотечений, гипоменструального синдрома или полименореи), гипоплазия матки, поликистоз яичников, воспалительные заболевания нижних отделов полового тракта и органов малого таза, перекруты придатков в детско-подростковом возрасте, существует статистически значимая прямая корреляция. Новые данные уточняют роль магниевого дефицита, гемостатических нарушений, вегетативной дисфункции и морфологических маркеров.

Выводы. Полученные данные подчеркивают необходимость и актуальность раннего скрининга, а также мультидисциплинарного подхода к ведению несовершеннолетних пациенток с ДСТ для оптимизации репродуктивных исходов.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, репродуктивная система, нарушение менструального цикла, девочки, девушки-подростки

Введение

Репродуктивное здоровье женщины является комплексным показателем ее соматического, гормонального и психоэмоционального статусов и во многом определяется целостностью и функциональной состоятельностью соединительной ткани.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ), по мнению большинства исследователей, представляет собой совокупность генетически детерминированных, клинически полиморфных патологических состояний с прогрессивным течением. При ДСТ нарушаются волокнистые структуры и основное вещество соединительной ткани, что приводит к расстройству гомеостаза на органном, системном и организменном уровнях [1–5].

Повсеместное присутствие соединительной ткани в организме обуславливает выраженный полиморфизм внешних (фенотипических) и висцеральных признаков ДСТ. Кроме того, ДСТ нередко ассоциируется с пороками и аномалиями развития органов [2, 3, 5, 6]. Среди висцеральных стигм ДСТ выделяют структурно-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы (включая пролапсы клапанов, атипично расположенные хорды и другие пороки развития), дыхательной системы (поликистоз легких, спонтанный пневмоторакс идиопатической природы, трахеобронхиальные дискинезии), желудочно-кишечного тракта (висцероптоз, аномалии формы желчного пузыря, долихосигма), мочевыделительной системы (нефроптоз, врожденные пороки развития) и зрительной системы (миопия, эпикант, птоз века, прогрессирующие нарушения зрения) [7]. Таким образом, совокупность перечисленных нарушений формирует хронический фон соматической отягощенности.

За последние годы существенно возрос объем информации, свидетельствующей о связи ДСТ с нарушениями менструальной функции, гормонального обмена и фертильности. Однако имеющиеся сведения фрагментарны и часто не интегрированы в единую концептуальную модель репродуктивного риска.

В условиях высокой распространенности фенотипических маркеров ДСТ и их ассоциации с гинекологической патологией систематизация современных представлений о влиянии ДСТ на репродуктивную функцию девочек и девушек-подростков приобретает особую клинико-социальную значимость.

Материал и методы

Для анализа и систематизации данных о влиянии ДСТ на репродуктивное здоровье девочек и девушек-подростков проведен поиск иностранной и отечественной литературы, включая систематические обзоры, метаанализы и рандомизированные контролируемые исследования, опубликованные в период 2016–2025 гг. Поиск осуществлялся в базах данных PubMed, Embase, Google Scholar, Scopus, Cochrane Library, Medline, eLibrary, CyberLeninka, а также в Федеральной электронной медицинской

библиотеке Минздрава России по ключевым словам: дисплазия соединительной ткани, репродуктивная система, менструальный цикл, синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, подростки, девочки, пубертат.

Результаты и обсуждение

Всего по исследуемой проблематике было найдено 136 научных источников. Из них в обзор вошло 26 исследований-наблюдений (20 перекрестных и шесть когортных), два клинических случая, 17 систематических обзоров и клинические рекомендации.

Дисплазия соединительной ткани:

классификация, эпидемиология, этиопатогенез

В зависимости от типа генетического дефекта выделяют две ключевые группы ДСТ [8, 9].

1. Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ; или дифференцированные, синдромальные формы ДСТ, классифицируемые ННСТ) – гетерогенная группа моногенных наследственных заболеваний, развитие которых обусловлено установленными генетическими дефектами, нарушающими синтез и/или распад белков внеклеточного матрикса либо процессы морфогенеза соединительной ткани [4]. ННСТ включают свыше 250 моногенных заболеваний и их генетических вариантов, описанных в базе OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men). Среди них – синдромы Марфана, Элерса – Данло, Стиклера, Лойса – Дитца, несовершенный остеогенез и др. [2]. Все нозологические формы относятся к орфанным (редким) заболеваниям [10, 11]. ННСТ имеют установленный тип наследования, типичную клиническую картину со специфическими диагностическими признаками, а также генетическими и биохимическими маркерами [12, 13]. Благодаря разработанным и широко используемым алгоритмам диагностики эти заболевания выявляются уже при первых осмотрах новорожденных.

2. Недифференцированные ДСТ (НДСТ) – несиндромные формы ДСТ, неспецифические нарушения соединительной ткани. Это генетически гетерогенная патология, формирующаяся в результате множественных изменений в геноме под влиянием комплекса многофакторных воздействий в эмбриональном и постнатальном периодах [4, 14]. Реализация генетической предрасположенности при НДСТ в большей степени зависит от внешних факторов (несбалансированное питание, неблагоприятная экологическая обстановка) в отличие от ННСТ [1, 2, 5, 12, 13, 15]. НДСТ, как правило, менее ассоциированы с угрозой жизни. На ранних стадиях или при легком течении заболевания клинические проявления могут быть минимальными или практически отсутствовать. На текущий момент при НДСТ описано 28 клинических синдромов: синдром расстройства вегетативной нервной системы; бронхолегочный синдром; синдром

иммунологических нарушений; косметический синдром; тромбогеморрагический синдром; синдром обменных нарушений в миокарде; клапанный и аритмический синдромы; синдром синкопальных состояний; торакодиафрагмальный синдром; вертеброгенный синдром; синдромы патологии стопы и патологии органа зрения; астенический синдром; синдром торакодиафрагмального сердца; синдром хронической артериальной гипотонии; синдром артериальной гипертонии; сосудистый синдром; синдромы патологии пищеварительной, мочевыделительной и репродуктивной систем; синдром анемии; синдром психических расстройств и расстройства поведения; синдром внезапной смерти; синдром гипермобильности суставов; синдром остеопатии; синдром диспластической полиневропатии; синдром протрузии и релаксации тазового дна [1].

Профессор В.М. Яковлев и соавт. предложили диагностический подход, при котором клинические проявления расценивают как НДСТ, когда в патологический процесс вовлечены не менее двух систем организма (опорно-двигательная, сердечно-сосудистая, бронхолегочная, пищеварительная, нервная, зрительная и др.), с применением процедуры последовательного распознавания по Вальду. На основании рассчитанных диагностических коэффициентов и показателей информативности для каждого признака определяют его диагностический вклад в формирование НДСТ. При суммарном наборе диагностических коэффициентов, достигающем значения +17, можно констатировать наличие у пациента НДСТ. При величине порога в пределах +21–+23 вероятно благоприятное клиническое течение НДСТ. Превышение порога более +23 указывает на высокий риск осложнений с развитием диспластических изменений, а также на неблагоприятный прогноз в отношении инвалидизации и ожидаемой продолжительности жизни пациента [1, 2, 5].

Как показал анализ распространенности ДСТ, ее частота может значительно варьировать в различных популяциях. Как и для большинства наследственных болезней, моногенные генетические патологии встречаются относительно редко: например, частота несовершенного остеогенеза составляет около 1:10 000, синдрома Элерса – Данло – примерно 1:100 000, а синдрома Марфана – в пределах 1:25 000–1:68 000. НДСТ встречается значительно чаще: 1:5, что соответствует приблизительно 19–20% случаев [1, 12, 16].

В различных выборках детского населения распространенность ДСТ варьирует в пределах 26–80% [17]. Наиболее уязвимым с точки зрения манифестации НДСТ считается подростковый период (10–14 лет), когда объем соединительной ткани интенсивно увеличивается вслед за ростом и общим развитием организма [17, 18]. У молодых людей отдельные внешние признаки дисморфогенеза соединительной ткани выявляются примерно в 85,4% случаев [1, 2, 5].

В этиопатогенезе ДСТ ключевую роль играют два вида факторов – генетические инутрионные.

Генетические компоненты включают мутации в генах, контролирующих синтез, катаболизм и пространственную организацию структурных белков внеклеточного матрикса – протеогликанов, коллагена (чаще IV–VII типов), эластина, а также мутации в генах, кодирующих ферменты [1, 2, 5, 6, 12]. В ряде случаев для манифестации заболевания достаточно дефекта одного гена, однако существует и полигенно-мультифакториальный вариант ДСТ. В основе формирования патологии лежит взаимодействие двух ведущих механизмов: наследственной предрасположенности, связанной с суммарным влиянием функциональных полиморфных аллелей множества генов, и провоцирующего воздействия факторов внешней среды [19]. Для ДСТ наиболее уязвимыми оказываются органы и системы с особенно функционально значимым коллагеновым матриксом: опорно-двигательный аппарат, нервная, мочевыделительная, бронхолегочная, эндокринная системы, а также система гемостаза [13]. Генетический дефект может проявляться в любом возрасте в соответствии с временными закономерностями экспрессии соответствующих генов [1, 2, 5, 12].

Кнутрионным факторам относят витамины, микро- и макроэлементы. Витамины В₁, В₂, В₃, В₆ участвуют в регуляции белкового обмена, тогда как витамины С и Е обеспечивают синтез коллагена и обладают выраженными антиоксидантными свойствами. Макроэлементы (Mg, Ca, P) и микроэлементы (Cu, Mn, Zn, Se, F, V, Si, B) выступают кофакторами ферментных систем, запускающих синтез коллагена, процессы минерализации и роста костной ткани. Микроэлементы в целом обеспечивают поддержание кислотно-основного состояния и водно-солевого баланса в организме [8, 12, 13, 20]. Магний способствует стабилизации транспортной РНК, ускоряет биосинтез белков соединительной ткани (эластина и коллагена), снижает активность лизилоксидазы и транслугаминазы, что нормализует поперечную сшивку коллагеновых волокон. Кроме того, магний уменьшает секрецию и активность матриксных металлопротеиназ (замедляет деградацию коллагенового матрикса соединительной ткани) [12], влияет на сосудистый тонус (стимулирует продукцию простаглиндов – мощных вазодилаторов), на миоэлектрический (токолитический эффект) и на центральные механизмы болевой чувствительности (регулирует синтез опиоидных нейропептидов в головном мозге). Его дефицит приводит к формированию порочного круга гемодинамических, нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений [21–23].

Влияние дисплазии соединительной ткани на репродуктивное здоровье девочек и подростков ДСТ существенно влияет на состояние репродуктивного здоровья в подростковом возрасте, поскольку в этом периоде происходит становление



репродуктивной системы. Ее состояние оценивают по развитию вторичных половых признаков, срокам наступления менархе, особенностям менструального цикла и овариальной активности [21]. Расстройств чаще возникают во второй фазе пубертатного периода и обусловлены гипофункцией яичников, метаболическими и гормональными изменениями, которые усугубляют течение ДСТ [13, 21, 22].

И.В. Караченцова и соавт. изучили влияние ДСТ на репродуктивную систему женщин разного возраста. Показано, что системная несостоятельность соединительной ткани негативно сказывается на женской половой системе: изменяется менструальная функция (гипоменструальный синдром, олиго- и опсоменорея, маточные кровотечения, вторичная аменорея), происходит эндокринный дисбаланс (включая критическое снижение овариального резерва, гипоэстрогению, гипопролактинемия), а также повышается уровень реактивной и личностной тревожности, в результате чего искажается восприятие боли [7].

У матерей девочек с нарушением менструальной функции и фенотипическими признаками ДСТ значительно чаще наблюдается патологическое течение беременности, проявляющееся угрозой прерывания (у 55,7%), преэклампсией (у 24,6%) [22], а также вирусно-бактериальным инфицированием генитального тракта. Последнее усугубляет проферментно-коагуляционный каскад в сосудах маточно-плацентарного русла, что негативно отражается на плацентарно-плодовых взаимодействиях [24]. Сказанное подчеркивает важность тщательного перинатального наблюдения и последующего репродуктивного контроля у данной группы пациенток.

Как показал анализ антропометрических показателей, у большинства обследованных девушек с периода новорожденности отмечается дисгармоничное физическое развитие в пользу формирования конституции по гипотрофическому типу (узкая грудная клетка, эпигастральный угол менее 90°, преобладание продольного размера тела над поперечным), во всех выявленных случаях за счет дефицита массы тела. Частота дисгармоничного физического развития увеличивается по мере взросления [17, 22, 25]. Низкий индекс массы тела провоцирует эндокринный дисбаланс, подавляя активность гонадотропной функции, что приводит к гормональному дефициту и срыву адаптационных механизмов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Это крайне актуально для пациенток с признаками ДСТ [26].

Половое созревание задерживается до 15–17 лет и не достигает степени выраженности вторичных половых признаков, характерной для здоровых девушек [21]. Смещение критической точки с 13 на 15–17 лет может указывать на изменение этиологических факторов или эволюцию течения заболевания в современной популяции. Для данных пациенток характерны наличие бледных дистрофических полос растяжения на коже, превышение

костного возраста над паспортным, слабый гирсутизм и акне [21].

Степень развития вторичных половых признаков в исследованиях у 12,5–67,2% подростков соответствует задержке полового развития, что подтверждает прогрессивное течение ДСТ. Более половины девочек (59%) имеют гипоэстрогенный фенотип. Различий в последовательности и характере развития признаков не выявлено [18, 22].

Согласно данным ультразвукового исследования органов малого таза, патология гонад выявлена в 46,1% случаев с одинаковой частотой в гендерных группах. У девочек обнаружены гипоплазия матки, аномально высокое положение и поликистоз яичников. У двух девочек зафиксирована врожденная аномалия матки – двурогая матка [18]. У девочек в возрасте 14–17 лет наблюдается дифференцировка слоев матки на эндометрий и миометрий, однако увеличивается частота гипоплазии яичников и кистозных изменений [18].

В исследовании А.М. Фоминой и соавт. у пациенток с ДСТ длина матки составила 4,4 см и не имела достоверной разницы с аналогичным показателем у пациенток контрольной группы. В то же время средняя толщина (передне-задний размер) матки у пациенток основной и контрольной групп составила 2,6 и 3,8 см, длина шейки матки – в среднем 3,6 и 3,1 см, суммарная длина матки с шейкой > 8,0 и 7,4 см соответственно. Таким образом, у девочек с ДСТ длина матки вместе с шейкой больше, но толщина меньше, что, вероятно, можно считать еще одним проявлением данной патологии. Установлена корреляционная связь средней силы (0,62) между суммарной длиной матки с шейкой и увеличенной длиной пальцев [27].

Как известно, экстрагенитальные нарушения выступают триггером функциональной несостоятельности репродуктивной оси, что ведет к нарушению гормонального гомеостаза и формированию различных форм менструальной дисфункции [28].

В различных исследованиях у девочек с ДСТ и нарушением менструальной функции средний возраст наступления менархе колебался в интервале 12,2–13,3 года, что достоверно не отличалось от показателя пациенток без ДСТ, а также от среднестатистических показателей в российской популяции и популяции стран ближнего зарубежья (12,6–13,1 года) [16, 18, 22, 29–32]. В то же время у ряда обследованных зарегистрированы случаи позднего наступления первых менструаций: у 19,2% – после 14 лет, у 13,1% – старше 14,5 года [18, 22].

О.А. Генова и Е.В. Ракицкая проанализировали в условиях Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института охраны материнства и детства тематические жалобы в исследуемой группе, состоявшей из 116 девочек-подростков 10–17 лет с ДСТ. Альгодисменорея встречалась в 17,5% случа-

ев, гипоменструальный синдром – в 9,1%, полименорея – в 31,8%, длительные кровотечения (свыше пяти дней) – в 17,3% [18]. Похожие результаты получили А.М.С. Hernandez и J.E. Dietrich в выборке из 156 пациенток с ДСТ в возрасте до 21 года: дисменорея беспокоила 57,7% девушек, обильные менструальные кровотечения – 50%, нерегулярные менструации – 38,5% [33].

В другой работе 13–18-летние пациентки с расстройством менструальной функции и НДСТ ($n = 51$; 83,6%), напротив, чаще предъявляли жалобы на редкие, скудные, непродолжительные менструации. При этом маточные кровотечения пубертатного периода, которые отмечались у 10 (16,3%) пациенток, диагностировались достоверно чаще, чем в группе клинического сравнения. Однако у девочек с ДСТ вторичная аменорея встречалась в два раза чаще (16,3 против 8,3% соответственно) [22].

В отечественном исследовании девочки-подростки 15–17 лет с первичной дисменореей и признаками НДСТ имели функциональные нарушения репродуктивной системы, такие как ювенильные кровотечения (72%) и функциональные кисты яичников (56%) [16].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что менструальный цикл у подростков с ДСТ нарушается главным образом за счет развития гипоменструального синдрома, вторичной аменореи или проявлений меноррагии, а также маточных кровотечений пубертатного периода. Такие нарушения появляются через 2–4 года после менархе [21].

Высокая частота развития железодефицитной анемии у подростков на фоне кровотечений требует реализации протокола регулярного скрининга параметров гемостаза и обмена железа [34–36].

Следует учитывать, что у пациенток с НДСТ возможны два типа кровотечений – связанные с нарушением в системе первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и обусловленные гормональным дисбалансом. Первый тип проявляется меноррагиями вследствие слабости сосудистой стенки и нарушения функциональной агрегационной активности тромбоцитов, второй – метроррагиями различной интенсивности, связанными с гиперпластическими изменениями эндометрия [21].

Обнаружено, что при ДСТ первичная дисменорея умеренной степени тяжести встречается в 1,25 раза чаще, а тяжелой – в 1,2 раза (45 против 36%) [16].

Первичная дисменорея нередко проявляется интенсивным болевым синдромом, сопровождающимся выраженной аффективной и сенсорной составляющей [21]. На фоне симпатикотонии отмечается значительная реактивная и личностная тревожность, что усиливает дезадаптацию и способствует формированию неадекватных эмоциональных реакций, включая искажение субъективного восприятия боли. Это поддерживает хроническое течение менструальной боли и утяжеляет клиническую картину первичной дисменореи у пациенток с НДСТ [23].

Таким образом, течение заболевания рассматривается как клинически более неблагоприятное [21].

Прогрессирующая ДСТ способствует формированию функциональных нарушений центральной и вегетативной нервной системы: синдрома вегетативной дисфункции ($79,5 \pm 2,8\%$), астено-невротического синдрома ($37,5 \pm 4,4\%$), синдрома позвоночной артерии вертеброгенного генеза на фоне нестабильности шейного отдела позвоночника ($30,0 \pm 4,2\%$), гипертензионного синдрома ($20,0 \pm 3,7\%$). Указанные нарушения потенцируют восприятие болевых ощущений и снижают адаптационный резерв организма [25].

Существенную роль в патогенезе нейровегетативных, психоэмоциональных и болевых нарушений играет дефицит магния, наиболее выраженный в 12–18 лет [37]. На основании этого ряд исследователей рассматривают тяжелые формы дисменореи как клиническое проявление ДСТ, обусловленной врожденным или приобретенным внутриклеточным магниевым дефицитом [23].

Гипомагниемия подтверждается данными О. Yakubova и соавт., причем выраженность дефицита закономерно нарастает по мере утяжеления болевого синдрома. Так, в группе девочек с легкой формой ювенильной дисменореи и наличием проявлений ДСТ содержание магния в сыворотке крови составило $0,712 \pm 0,039$ ммоль/л, что ниже в 1,49 и 1,51 раза, чем в группе с ювенильной дисменореей без ДСТ и у практически здоровых соответственно. В группе с умеренной формой уровень магния составил $0,621 \pm 0,027$ ммоль/л (ниже в 1,47 и 1,73 раза), в группе с тяжелой формой – $0,517 \pm 0,026$ ммоль/л (ниже в 1,74 и 2,08 раза) [38]. Учитывая возможность коррекции недостаточного содержания магния, данное состояние можно считать потенциально модифицируемым [21, 23].

У девочек 11–13 лет с менструальной дисфункцией и признаками НДСТ регистрируется смещение гонадотропного профиля в сторону более высокой секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) при относительно низком уровне лютеинизирующего гормона (ЛГ), вследствие чего соотношение ЛГ/ФСГ снижается до 0,7. Подобная конфигурация нейроэндокринной регуляции указывает на инфантильный характер гипофизарной функции, ассоциированный с несостоятельностью лютеиновой фазы цикла и задержкой полноценного становления работы репродуктивного аппарата [39].

В работе О.А. Геновой и Е.В. Ракицкой уровни ФСГ и ЛГ в препубертатном периоде превышали контрольные значения только при тяжелой степени НДСТ, в остальных случаях были ниже показателей девочек без заболеваний соединительной ткани [18]. В возрасте 14–16 лет выявлено нарастание концентраций ЛГ и ФСГ с тенденцией к их нормализации или снижению до показателей, не достигающих значений здоровых сверстниц, в случае прогрессирования диспластических изменений [18, 27, 39]. У 45% пациенток этого возраста индекс пубертатной

зрелости составляет 2,0–2,5, что связывают с высокой распространенностью поликистозной и мультифолликулярной структуры яичников. В то же время у 55% подростков показатель пубертатной зрелости менее 1,0, что в сочетании с дефицитом антимюллерова гормона отражает замедление полового созревания и коррелирует с наличием НДСТ [39].

При оценке состояния кортико-надпочечниковой системы у девочек препубертатного и пубертатного возраста выявлено стойкое повышение уровней кортизола и дегидроэпиандростерон-сульфата, не демонстрирующее существенной зависимости от выраженности диспластических изменений [18, 21].

Эстрогены обеспечивают рост и морфофункциональное развитие молочных желез и матки, формирование характерного для женского пола типа жирораспределения. У девочек 11–13 и 14–16 лет зарегистрированы сниженные по сравнению со здоровыми сверстницами уровни эстрадиола [21, 22, 39], дефицит тестостерона в крови [21], а также у половины обследуемых 13–18 лет – гипопролактинемия [22]. Такими изменениями можно объяснить грубые нарушения центральных звеньев регуляции, снижение резервных возможностей гипофиза, что отражается в недостижении возрастных нормативов по показателям Ма, Ах, Р и Ме [39].

В другой выборке концентрация пролактина и тестостерона превышала референтные значения и с возрастом нарастала пропорционально степени выраженности диспластических изменений. Зафиксировано также повышение уровня эстрадиола независимо от степени тяжести НДСТ и возраста [18]. При ДСТ нередко формируется хронический стресс, при котором у одних пациенток активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей реализуется через относительную гиперандрогению, гиперэстрогению (повышение уровней тестостерона и эстрадиола прямо пропорционально выраженности фенотипа ДСТ), тогда как у других – через подавление гонадотропной регуляции и снижение продукции половых стероидов на фоне повышенного или нестабильного кортизола. Как следствие – противоположные результаты в исследованиях. Поскольку пролактин обладает иммуномодулирующими и стресс-реагирующими свойствами, повышение его уровня и сопутствующий рост тестостерона и эстрадиола отражают иной тип нейроэндокринной перестройки и могут рассматриваться как компенсаторная реакция регуляторных механизмов репродуктивной системы на выраженные стрессовые и метаболические нагрузки в период полового созревания на фоне ДСТ. Между тем выборки с низким тестостероном, скорее, отражают уже истощенный, гипофункциональный вариант адаптации.

Установлено, что у подростков с ДСТ и менструальными нарушениями значительно чаще выявляются воспалительные заболевания нижних отделов половой системы и органов малого таза. Частота

бактериального вульвовагинита у них составляет 37,1%, что в 1,6 раза выше показателей пациенток без расстройств менструального цикла (23,4%), в шесть раз – полностью здоровых девочек (9,5%) и в 13 раз – девушек с расстройствами менструаций, но без неклассифицируемого фенотипа ННСТ (1,7%) [24]. Это указывает на то, что ДСТ – фактор, предрасполагающий к персистенции инфекционно-воспалительных процессов репродуктивной системы.

ДСТ рассматривается как один из ключевых предрасполагающих факторов перекрута придатков у детей, поскольку структурная несостоятельность связочного аппарата способствует формированию латерофлексии матки (изменению ее угла наклона), повышает подвижность яичников и создает условия для их ротации. На этом фоне аднексиальный перекрут нередко имеет полиморфную клиническую картину, что затрудняет диагностику в детском возрасте и обуславливает необходимость своевременного хирургического вмешательства с учетом комплексной оценки состояния репродуктивной системы для профилактики грозных осложнений (асептического некроза, самоампутации придатка матки) [21, 40–43].

Нарушения формирования соединительной ткани сопровождаются изменениями сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, что играет существенную роль в патогенезе расстройств репродуктивной системы [24]. У лиц с ДСТ часто выявляются повышенная кровоточивость и разнообразные аномалии менструального цикла. Предполагается, что развитие геморрагического синдрома при ДСТ в значительной степени связано с поражением сосудистого компонента, однако возможные его сочетания с другими патологическими состояниями, в связи с чем при мено- и метроррагиях необходимо проводить дифференциальный поиск иных нарушений [44].

Согласно данным литературы, геморрагический синдром при ДСТ нередко протекает без очевидных предрасполагающих факторов: нарушения функции тромбоцитов и/или факторов свертывания крови [44, 45]. Геморрагии при ДСТ рассматривают как проявление коллагеновых сосудистых расстройств [44, 46].

Результаты лабораторного обследования детей и подростков с признаками ДСТ свидетельствуют о системных нарушениях гемостаза: удлинении активированного частичного тромбопластинового времени (30%), снижении агрегационной функции тромбоцитов (81%) [24, 47], повышении уровня D-димера (36%), а также снижении активности фактора Виллебранда (16,6%) и фактора VIII (8,3%) [44]. У ряда больных с неклассифицируемым типом ННСТ имеет место гиперагрегационный синдром, причем чаще средиотяженных расстройств менструаций (13,3 против 6,6%) [24]. Дизагрегационная тромбоцитопатия обнаруживается в 6,4 раза чаще при наличии ДСТ (80,5 против 12,5%) [24].

А.П. Момот и соавт. помимо ангиодисплазий и гиперагрегационного синдрома описали у пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани резистентность фактора Va к активированному протеину C, гипергомоцистеинемию и антифосфолипидный синдром [23].

Клинически геморрагический синдром у детей на фоне ДСТ проявляется носовыми кровотечениями (69%), экхимозами (79%) [47], десневыми кровотечениями, петехиями, избыточной кровоточивостью при оперативных вмешательствах [24]. Кроме того, у подростков с ННСТ нередко цереброваскулярные проявления – транзиторные ишемические атаки, синкопальные цефалгии и мигреноподобные состояния (у 7,7% респондентов с нарушением менструаций, что в два раза выше, чем у пациенток без расстройств менструаций) [24].

Заключение

ДСТ является одним из ключевых факторов риска нарушений репродуктивного здоровья девочек и девушек-подростков.

Комплексный анализ публикаций за 2016–2025 гг. (136 источников) свидетельствует о высокой частоте фенотипических и висцеральных маркеров ДСТ

в детско-подростковой популяции (26–80%). Данные подтверждают патогенетическую роль дефектов коллагенового метаболизма в возникновении задержек полового созревания, нарушений менструальной функции (альгодисменорея, ювенильные кровотечения, гипоменструальный синдром, полименорея), гипоплазии матки, поликистоза яичников, воспалительных заболеваний нижних отделов полового тракта и органов малого таза, а также перекрутов придатков в детско-подростковом возрасте.

Особую значимость приобретают уточненные механизмы патогенеза: вклад магниевого дефицита, гемостатических нарушений, вегетативной дисфункции и структурных особенностей соединительной ткани.

Установленные закономерности обосновывают клиническую необходимость раннего скрининга пациенток с ДСТ и внедрения мультидисциплинарных подходов, направленных на оптимизацию репродуктивных прогнозов и профилактику отдаленных осложнений.

Финансирование. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Акатова Е.В., Арутюнов Г.П., Баранов А.А. и др. Клинические рекомендации. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. *Терапия*. 2024; 5 (приложение): 1–43.
- Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13 (1–2): 137–209.
- Юсуфов А.А., Румянцева Г.Н., Карташев В.Н., Аврасин А.Л. Аномалии развития (дисплазия соединительной ткани) и заболевания репродуктивной системы // *Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний детского возраста. Сборник научных трудов, посвященный 30-летию кафедры детской хирургии Тверского государственного медицинского университета*. Тверь: Тверская государственная медицинская академия, 2021. С. 62–77.
- Шашмурина В.Р., Мишутина О.Л., Постников М.А. и др. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани у подростков. *Российский остеопатический журнал*. 2023; 2: 119–133.
- Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения. *Руководство для врачей*. М.: КСТ Интерфорум, 2016.
- Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медицинское информационное агентство, 2017.
- Караченцова И.В., Горяинова А.В., Сибирская Е.В. и др. Репродуктивное здоровье пациенток с дисплазией соединительной ткани. *Педиатрическая фармакология*. 2023; 20 (3): 267–273.
- Стяжкина С.Н., Емельянова А.М., Черепанова Ю.А. и др. Дисплазия соединительной ткани как проблема XXI века // *Актуальные проблемы современного образования: опыт и инновации. Материалы всероссийской научно-практической конференции с дистанционным и международным участием (Ульяновск, 21–22 декабря 2022 г.)*. Ульяновск: ИП Кеншенская В.В. (издательство «Зебра»), 2022. С. 77–81.
- Коновалова О.В., Миронова Н.А., Попова Л.А. и др. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: современные представления о патогенезе и клинической картине. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017.
- Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Подгорный А.Н., Боченков С.В. Диагностика наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани у детей: лекция. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2023; 11 (4): 521–528.
- Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. *Российские рекомендации. Педиатр*. 2016; 7 (2): 5–39.
- Нечаева Г.И. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. В кн.: *Избранные лекции по терапии* (Москва, 17–19 ноября 2021 г.). М.: КСТ Групп, 2021. С. 65–90.

13. Золото Е.В. Дисплазия соединительной ткани – проблема в современной медицине. Университетская клиника. 2018; 4 (29): 109–116.
14. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А. и др. Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков. Медицинский совет. 2020; 1: 30–40.
15. García-González M., Rodríguez-Lozano B., Bustabad S., Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into definite disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017; 35 (5): 739–745.
16. Геворгян А.П., Адамян Л.В., Арсланян К.Н. и др. Значимость преморбидного фона при развитии первичной дисменореи у девочек-подростков. Проблемы репродукции. 2019; 25 (1): 60–65.
17. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Самойлова Ю.Г. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (5): 373–379.
18. Генова О.А., Ракицкая Е.В. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска нарушения репродуктивного здоровья подростков. Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2024; 2 (55): 51–67.
19. Фомичева Т.А., Балашов А.Л. Дисплазия соединительной ткани. *University Therapeutic Journal.* 2020; 2 (3): 30–41.
20. Распутин Г.Е., Арбузова Е.Н. Дисплазия соединительной ткани у подростков: этиология, патогенез и реабилитация // Молодежь третьего тысячелетия: сборник научных статей XLIX региональной студенческой научно-практической конференции (Омск, 1–15 апреля 2025 г.). В 3 ч. Омск: Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, 2025. С. 381–387.
21. Золото Е.В. Предикторы расстройств репродуктивного здоровья у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2019; 28 (2): 160–167.
22. Shavazi N.N., Nurmukhamedova D.U.K. Menstrual function disorders in adolescent girls with dysplasia of connective tissues. *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal.* 2022; 10 (4): 206–211.
23. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в патологии человека. Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. 2014; 1: 1–12.
24. Кудинова Е.Г., Уварова Е.В., Максимова П.Е. Проявления сосудистого синдрома у девочек-подростков с расстройствами менструаций (аналитический обзор). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017; 4–5: 32–39.
25. Трушина О.В., Орлова В.С., Калашникова И.В. Физическое развитие и соматический фон девушек-подростков, страдающих дисменореей, сочетанной с дисплазией соединительной ткани. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2018; 41 (1): 36–45.
26. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Шатилина А.Ю. Репродуктивное здоровье девочек с дефицитом массы тела. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (45): 62–66.
27. Фомина М.А., Обоскалова Т.А., Лаврентьева И.В. Структура патологии мочеполовой системы у девочек с дисплазией соединительной ткани // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы I Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Екатеринбург, 13–15 апреля 2016 г.). Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет, 2016. С. 192–197.
28. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Аннакулиева А.С. Нарушения менструального цикла у девушек-подростков: мультидисциплинарный подход к решению актуальной проблемы // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXXVIII Международного конгресса с курсом эндоскопии (Москва, 3–6 июня 2025 г.). М.: МЕДИ Экспо, 2025. С. 148–149.
29. Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н. Становление менструального цикла у девочек коренного и пришлого населения Республики Хакасии. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2017; 1: 12–18.
30. Гурбо Т.Л., Скриган Г.В. Возраст менархе у девушек Беларуси в XXI веке. Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2022; 3: 27–35.
31. Милушкина О.Ю., Попов В.И., Скоблина Н.А. и др. Влияние фактора миграции на становление менструальной функции у девочек. Вестник РГМУ. 2022; 2: 83–87.
32. Григорьева Э.И., Мартынова А.А. Особенности менструального цикла у девушек, проживающих в Мурманской области. *Acta Biomedica Scientifica.* 2024; 9 (4): 19–25.
33. Hernandez A.M.C., Dietrich J.E. Gynecologic management of pediatric and adolescent patients with Ehlers – Danlos syndrome. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2020; 33 (3): 291–295.
34. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Короткова С.А. и др. Аномальные маточные кровотечения у подростков. Пути их снижения // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 21–24 января 2025 г.). М.: МЕДИ Экспо, 2025. С. 235–236.
35. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Алямкина К.И. Влияние экстрагенитальной патологии на менструальный цикл у подростков и молодых девушек // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 21–24 января 2025 г.). М.: МЕДИ Экспо, 2025. С. 252–253.
36. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т. и др. Аномальные маточные кровотечения у девочек-подростков. Коррекция железодефицитных состояний. *Московская медицина.* 2017; S2: 34.

37. Орлова В.С., Трушина О.В., Калашникова И.В. Дисплазия соединительной ткани – фактор, усугубляющий менструальный болевой синдром в подростковом возрасте. Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 67 (1): 38–46.
38. Yakubova O., Isakova D., Rizakova D., et al. The relationship of changes in the state of connective tissue and hypomagnesemia in juvenile dysmenorrhea. Nat. Volatiles & Essent. Oils. 2021; 8 (5): 6805–6810.
39. Золото Е.В. Особенности гормонального статуса девочек-подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Медико-социальные проблемы семьи. 2019; 24 (1): 23–27.
40. Донской Д.В., Коровин С.А., Вилесов А.В. и др. Перекрут придатков матки у девочек: предикторы и способы оперативного лечения. Серия клинических наблюдений и обзор литературы. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2024; 14 (1): 131–142.
41. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Меленчук И.А. и др. Трудности диагностики перекрута придатков матки у детей: серия клинических наблюдений // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXXVIII Международного конгресса с курсом эндоскопии (Москва, 3–6 июня 2025 г.). М.: МЕДИ Экспо, 2025. С. 178–179.
42. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Короткова С.А. и др. Особенности ведения детей с перекрутом придатков матки // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 21–24 января 2025 г.). М.: МЕДИ Экспо, 2025. С. 238–239.
43. 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): 78–85.
44. Деягин В.М., Аксенова Н.С., Румянцев С.А. Маточные кровотечения у подростков с дисплазией соединительной ткани. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (41): 8–11.
45. Sanches-Raya J., Altisent C., Martorell M., et al. Patients with bleeding of unknown cause and joint hypermobility: clinical assessment and genetic screening. Ann. Phys. Rehabil. Med. 2018; 61 (Suppl.): e389–e390.
46. Zerra P., Briones M. Vascular bleeding disorders. In: Hiller Ch., Gil M. (eds.) Transfusion medicine and hemostasis. 3rd ed. 2019. P. 719–722.
47. Голых Л.С., Дорохов Н.А. Изменения гемостаза на фоне дисплазии соединительной ткани у детей. Scientist. 2022; 19 (1): 54–56.

Reproductive Health of Girls and Female Adolescents with Connective Tissue Dysplasia

E.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, A.G. Konoplyannikov, PhD, Prof.¹, P.O. Nikiforova^{1,2}, A.A. Kutseva¹

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: Elena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Relevance. Data on connective tissue dysplasia (CTD) are presented as a genetically determined, clinically polymorphic pathology affecting fibrous structures and the extracellular matrix of connective tissue, leading to multiorgan homeostasis disturbances.

Objective is to systematize current knowledge on the impact of CTD on the reproductive health of girls and female adolescents.

Material and methods. The search for publications from 2016–2025 was carried out in the PubMed, Embase, Google Scholar, Scopus, Cochrane Library, Medline, eLibrary, and CyberLeninka databases, as well as in the Federal Electronic Medical Library of the Ministry of Health of the Russian Federation, using the following keywords: connective tissue dysplasia, reproductive system, menstrual cycle, Marfan syndrome, Ehlers – Danlos syndrome, adolescents, girls, puberty.

Results. A high prevalence of phenotypic and visceral signs of CTD is observed in the child–adolescent population (26–80%). A statistically significant direct correlation has been established between CTD and the following disorders: delayed puberty, menstrual cycle abnormalities (such as algodysmenorrhea, juvenile bleeding, hypomenstrual syndrome, or polymenorrhea), uterine hypoplasia, polycystic ovary syndrome, inflammatory diseases of the lower genital tract and pelvic organs, and adnexal torsion in children and adolescents. New data clarify the role of magnesium deficiency, hemostatic disorders, autonomic dysfunction, and morphological markers.

Conclusions. The obtained findings underscore the necessity and relevance of early screening, as well as a multidisciplinary approach to the management of underage patients with CTD, in order to optimize reproductive outcomes.

Keywords: connective tissue dysplasia, reproductive system, menstrual cycle disorders, girls, female adolescents



Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



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

Гестационный сахарный диабет и дефицит витамина D: индивидуальный подход к ведению беременных

И.Р. Сафарян, к.м.н.¹, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф.¹, М.А. Царькова, к.м.н.¹, И.В. Добровольская²

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

Для цитирования: Сафарян И.Р., Цахилова С.Г., Царькова М.А., Добровольская И.В. Гестационный сахарный диабет и дефицит витамина D: индивидуальный подход к ведению беременных. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 50–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-50-56

Гестационный сахарный диабет (ГСД) относится к наиболее распространенным метаболическим осложнениям беременности и ассоциирован с неблагоприятными исходами как для матери, так и для плода. В то же время гиповитаминоз D остается одной из самых частых и недооцененных проблем у беременных. В практическом акушерстве и эндокринологии ключевой задачей является выстраивание индивидуального подхода к ведению пациенток с ГСД. Такой подход, включающий оценку факторов риска, стратификацию тяжести метаболических нарушений, выбор интенсивности мониторинга и лечения, а также коррекцию модифицируемых факторов, в том числе статуса витамина D, направлен на снижение частоты гестационных осложнений, а следовательно, на улучшение материнских и перинатальных исходов.

Потенциальная связь между статусом витамина D и развитием ГСД рассматривается в рамках многофакторной модели, где витамин D может выступать модифицируемым компонентом метаболического риска. Клиническая значимость сочетания ГСД и гиповитаминоза D заключается в том, что оно может отражать более неблагоприятный метаболический фенотип: чаще наблюдаются ожирение, раннее повышение гликемии, более высокий уровень инсулинорезистентности и потребность в медикаментозной терапии. Высокая распространенность гиповитаминоза D в сочетании с ростом частоты ГСД формирует клиническую потребность в интеграции оценки статуса витамина D в алгоритмы ведения пациенток группы риска и в разработке персонализированных стратегий профилактики осложнений.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, витамин D, дефицит витамина D, беременность, осложнения беременности

Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) относится к наиболее распространенным метаболическим осложнениям беременности и ассоциирован с неблагоприятными исходами как для матери, так и для плода. По данным Международной диабетической федерации (The International Diabetes Federation, IDF), примерно каждая шестая беременность осложняется гипергликемией, причем значительная доля

случаев приходится именно на ГСД [1, 2]. В 2024 г. около 23 млн живорождений в мире (приблизительно одно из пяти) сопровождалось гипергликемией во время беременности. При этом примерно одно из шести живорождений связано с ГСД [1, 2].

На фоне роста частоты ожирения и метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста ГСД рассматривается не только как временное состояние беременности, но и как маркер повышенного

пожизненного риска развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний у матери, а также кардиометаболических нарушений у новорожденных [3–5]. Помимо агрегированных оценок IDF, крупный анализ, унифицирующий диагностику по критериям IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups), подтверждает высокую распространенность ГСД, что указывает на влияние этнических, социально-экономических, нутритивных и организационных факторов [3].

Клиническая значимость ГСД определяется не только риском осложнений текущей беременности, но и долгосрочными кардиометаболическими последствиями. ГСД ассоциирован с увеличением частоты преэклампсии, акушерских травм, оперативного родоразрешения, послеродовых кровотечений, а также с риском развития сахарного диабета 2-го типа [4, 5]. Для плода и новорожденного наиболее типичны макросомия, дистоция плечиков, неонатальная гипогликемия, гипербилирубинемия и респираторные нарушения; в отдаленной перспективе отмечается повышенный риск ожирения и нарушений углеводного обмена у потомства [4].

Одновременно с этим гиповитаминоз D остается одной из наиболее частых и недооцененных проблем у беременных. Систематические обзоры последних лет демонстрируют высокую распространенность недостаточности и дефицита 25(ОН)D в разных триместрах беременности [6]. Согласно данным систематического обзора и метаанализа, доля беременных с уровнем 25(ОН)D ниже 30 нг/мл достигает 68% в первом триместре, 81% – во втором и 70% – в третьем [6]. С учетом плейотропных эффектов витамина D (регуляция иммунного ответа, воспаления, метаболизма глюкозы и функции бета-клеток) интерес к его роли в патогенезе ГСД и возможностям коррекции как компонента персонализированного ведения пациенток закономерно возрастает [7–10].

Высокая распространенность гиповитаминоза D в сочетании с ростом частоты ГСД формирует клиническую потребность в интеграции оценки статуса витамина D в алгоритмы ведения пациенток группы риска и в разработке персонализированных стратегий профилактики осложнений.

В практическом акушерстве и эндокринологии ключевой задачей является выстраивание индивидуального подхода к ведению пациенток с ГСД, включающего оценку факторов риска, стратификацию тяжести метаболических нарушений, выбор интенсивности мониторинга и лечения, а также коррекцию модифицируемых факторов, в том числе статуса витамина D. Такой подход направлен на снижение частоты макросомии, оперативного родоразрешения, преэклампсии, неонатальной гипогликемии и других осложнений и призван улучшить материнские и перинатальные исходы.

Цель – проанализировать данные современной литературы о патогенетической взаимосвязи дефицита витамина D и ГСД, а также определить индивидуальный подход к ведению пациенток.

Материал и методы

Проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы. Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed/Medline, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka. Данные обобщены в форме описательного обзора.

Гестационный сахарный диабет: критерии диагностики, патогенез, осложнения

ГСД определяется как гипергликемия, впервые выявленная во время беременности, но не достигшая критериев манифестного сахарного диабета. Для диагностики широко используется пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы на сроке 24–28 недель гестации. Международные критерии IADPSG/Всемирной организации здравоохранения основаны на определении уровня глюкозы в венозной плазме натощак, через один и два часа после нагрузки; диагноз ГСД устанавливается в случае превышения хотя бы одного порогового значения (табл. 1) [4, 5].

Патогенез ГСД рассматривается как несоответствие между физиологическим нарастанием инсулинорезистентности (ИР) во второй половине беременности и компенсаторной способностью бета-клеток поджелудочной железы усиливать секрецию инсулина. ИР прогрессирует под влиянием плацентарных гормонов (плацентарный лактоген, плацентарный гормон роста, прогестерон, эстрогены), провоспалительных цитокинов и адипокинов, особенно на фоне ожирения. Со второго триместра возрастает липолиз и повышается уровень свободных жирных кислот, что снижает утилизацию глюкозы скелетными мышцами и усиливает продукцию глюкозы печенью; при недостаточной адаптации бета-клеток формируется гипергликемия [4].

Ключевые осложнения ГСД обусловлены хронической гипергликемией. Со стороны матери это преэклампсия, инфекционные осложнения, акушерский травматизм и повышенная частота кесарева сечения, со стороны плода и новорожденного – макросомия, дистоция плечиков, асфиксия, гипогликемия, полицитемия, а в отдаленной перспективе – повышенный риск ожирения и нарушений углеводного обмена [4, 5]. Таким образом, современный подход к лечению ГСД направлен на достижение целевых значений гликемии, снижение ее вариабельности и предотвращение чрезмерного внутриутробного роста плода.

Таблица 1. Целевые значения гликемии при гестационном сахарном диабете при самоконтроле [5, 7]

Показатель	Целевое значение
Натощак/перед едой	< 5,3 ммоль/л (< 95 мг/дл)
Через один час после еды	< 7,8 ммоль/л (< 140 мг/дл)
Через два часа после еды	< 6,7 ммоль/л (< 120 мг/дл)

Взаимосвязь патогенеза дефицита витамина D и гестационного сахарного диабета

Потенциальная связь статуса витамина D с развитием ГСД рассматривается в рамках многофакторной модели, в которой витамин D может выступать модифицируемым компонентом метаболического риска (табл. 2) [9–14].

Наблюдательные исследования показывают, что низкие значения 25(ОН)D чаще встречаются у женщин, у которых впоследствии диагностируется ГСД; при этом часть ассоциаций ослабевает после поправки на ожирение, этнические особенности, сезон и уровень физической активности [15, 16]. С практической точки зрения важно, что дефицит витамина D способен снижать адаптационные возможности углеводного обмена в условиях физиологической инсулинорезистентной беременности, то есть уменьшать метаболический резерв беременной. В результате при наличии дополнительных триггеров (избыточная масса тела, генетическая предрасположенность, значительная прибавка массы тела, ранние нарушения гликемии) вероятность декомпенсации и манифестации ГСД возрастает. Неслучайно оценка и коррекция статуса витамина D рассматриваются как компонент персонализированной профилактики и лечения пациенток высокого риска [17–19].

В аспекте патогенеза витамин D может влиять на два ключевых звена ГСД: функцию бета-клеток и чувствительность тканей к инсулину. Во-первых, секреция инсулина ассоциирована с кальций-зависимыми механизмами, а витамин D участвует в регуляции внутриклеточного кальция и экспрессии генов, связанных с синтезом и высвобождением инсулина. Во-вторых, активация рецепторов витамина D (VDR) может модулировать воспалительный ответ и окислительный стресс, что потенциально снижает ИР, особенно в висцеральной жировой ткани. Дополнительно обсуждаются эффекты витамина D на липолиз, адипокиновый профиль (адипонектин/лептин)

и эндотелиальную функцию, что важно в аспекте коморбидности ГСД с гестационной гипертензией и преэклампсией. Вместе с тем данные рандомизированных исследований и метаанализов неоднородны: эффект добавок витамина D на риск развития ГСД и показатели гликемии зависит от исходного дефицита, дозы, срока начала сопутствующей терапии и соблюдения режима. Это подтверждает необходимость персонализированного подхода: следует оценивать исходный уровень 25(ОН)D и проводить коррекцию прежде всего у пациенток с подтвержденным дефицитом витамина D и высоким метаболическим риском [20, 21].

Воспаление и окислительный стресс считаются ключевыми компонентами патогенеза ГСД, особенно у пациенток с ожирением. Витамин D способен снижать экспрессию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6) и модулировать врожденный и адаптивный иммунитет, что потенциально уменьшает ИР. Обсуждается связь витамина D с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, влияющей на чувствительность к инсулину и сосудистый тонус. Эти механизмы важны в контексте коморбидности ГСД с гестационной гипертензией и преэклампсией [22, 23].

Клинические исследования и метаанализы последних лет в целом поддерживают ассоциацию низких концентраций 25(ОН)D с повышенным риском ГСД, хотя величина эффекта неоднородна и зависит от исходного статуса витамина D, этнического состава, индекса массы тела и дизайна исследования. Результаты исследований, проведенных методом менделевской рандомизации, подтверждают данные наблюдательных исследований. Показано, что если из-за генетических особенностей уровень витамина D в организме снижен, то риск развития ГСД выше. Это интерпретируется как аргумент в пользу потенциальной причинной связи [9–11].

Таблица 2. Предполагаемые патогенетические механизмы связи дефицита витамина D с гестационным сахарным диабетом (обобщение данных за 2022–2025 гг.) [9–14]

Механизм	Патофизиологическое звено	Потенциальный клинический эффект
Дисфункция бета-клеток	Снижение кальций-зависимой секреции инсулина; регуляция генов бета-клеток через рецепторы витамина D (VDR)	Более ранняя манифестация нарушений гликемии, необходимость инсулинотерапии
Инсулинорезистентность	Влияние на сигнальные пути инсулина, GLUT4, адипокины; увеличение уровня свободных жирных кислот	Повышение постпрандиальной гликемии, набор массы тела
Воспаление/ окислительный стресс	Увеличение уровней фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6, активация врожденного иммунитета	Усиление инсулинорезистентности, осложнения беременности (гипертензивные)
Плацентарные изменения	Изменение экспрессии VDR/CYP27B1; транспорт 25(ОН)D и метаболитов	Нарушение нутритивного обеспечения плода, крупный плод/метаболическое программирование
Коморбидность с ожирением	Депонирование витамина D в жировой ткани; усиление инсулинорезистентности	Более тяжелое течение ГСД, риск развития преэклампсии и операции кесарева сечения

Плацентарные исследования демонстрируют, что при ГСД возможно изменение экспрессии VDR и ферментов метаболизма витамина D в плаценте, что говорит о вовлеченности в патогенез нарушений системы «мать – плацента – плод» [12].

Клиническая картина и клиничко-лабораторные маркеры

Клиническая картина ГСД чаще всего стертая: у большинства беременных отсутствуют специфические жалобы, а гипергликемия выявляется при скрининге. В отдельных случаях имеют место жажда, полиурия, повышенная утомляемость, однако эти симптомы неспецифичны для беременности. Поэтому центральное место занимает лабораторная диагностика: ПГТТ с 75 г глюкозы на сроке 24–28 недель (или ранее у пациенток высокого риска), а также мониторинг гликемии при установленном диагнозе [4]. Нарушение статуса витамина D также нередко протекает бессимптомно. Косвенно на дефицит могут указывать мышечная слабость, судороги, боли в костях, повышенная утомляемость. Между тем у беременных эти проявления трудно дифференцировать от физиологических изменений. При выраженном дефиците не исключено снижение уровней кальция и фосфора, повышение содержания паратгормона; на фоне сопутствующих факторов (низкое потребление кальция, мальабсорбция) возникает риск остеопороза и усиливается мышечно-связочный дискомфорт.

Комбинация ГСД и гиповитаминоза D клинически значима, поскольку может отражать более неблагоприятный метаболический фенотип: чаще наблюдаются ожирение, раннее повышение гликемии, более высокий уровень ИР и потребность в медикаментозной терапии. В акушерской практике подозрение на такой фенотип возникает при наличии следующих признаков: индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² до беременности, раннее выявление гипергликемии (менее 24 недель), быстрый набор массы тела, семейный анамнез сахарного диабета 2-го типа, синдром поликистозных яичников, а также сезонные факторы (зимне-весенний период) и низкая инсоляция [19]. С позиции персонализированного подхода к ведению пациенток важно рассматривать не один показатель, а совокупность маркеров: гликемия (натощак, постпрандиальная), HbA1c (ограниченно), кетонурия при ограничении углеводов, профиль липидов (по показаниям), артериальное давление, прибавка массы тела, ультразвуковые признаки ускоренного роста плода, а также уровни 25(ОН)D, кальция, фосфора и паратгормона у пациенток с подозрением на дефицит или при наличии факторов риска [24–26].

Индивидуальный подход к ведению пациенток с гестационным сахарным диабетом и дефицитом витамина D

Персонализированный подход начинается со стратификации риска не только по параметрам углеводного обмена, но также с учетом беременности

и сопутствующих факторов. Для ГСД клинически значимы срок выявления (ранний ГСД чаще отражает более выраженную ИР), уровень глюкозы натощак и по данным ПГТТ, динамика массы тела и ее прибавки, необходимость раннего назначения инсулина, а также акушерский анамнез (макросомия, преэклампсия, мертворождение). Для витамина D ключевыми параметрами являются исходный уровень 25(ОН)D, ИМТ, сезон, наличие мальабсорбции и сопутствующих заболеваний, влияющих на метаболизм витамина D. Необходимо учитывать, что сочетание ожирения и дефицита витамина D ассоциируется с более выраженной ИР и неблагоприятным профилем воспалительных маркеров; в таком случае обычно требуются более интенсивный мониторинг гликемии и ранняя коррекция факторов риска [27].

Выделение фенотипов позволяет настроить интенсивность наблюдения и объем вмешательств. У пациенток с преимущественно инсулинорезистентным фенотипом (ожирение, раннее выявление ГСД, высокая глюкоза натощак, выраженная прибавка массы тела) целесообразно начинать с более частого самоконтроля гликемии и раннего обсуждения фармакотерапии, а коррекцию витамина D проводить по лечебной схеме с последующим контролем уровня 25(ОН)D. У пациенток с нормальным ИМТ, поздним началом ГСД и пограничным уровнем 25(ОН)D обычно достаточно стандартной диетотерапии, умеренной профилактической дозы витамина D и планового контроля. Особого внимания требуют женщины с сочетанием ГСД и акушерских осложнений (преэклампсия, задержка роста плода, плацентарная дисфункция): в этих случаях мониторинг включает более частую оценку гликемии, доплерографию и индивидуализацию сроков родоразрешения по акушерским показаниям [28, 29].

Фармакотерапия гестационного сахарного диабета, нутритивная терапия, физическая активность и самоконтроль гликемии

Нутритивная терапия является базовым компонентом лечения ГСД и одновременно инструментом профилактики избыточной прибавки массы тела. Рацион формируется индивидуально с учетом исходного ИМТ и рекомендуемой прибавки; предпочтительно дробное питание (три основных приема и два-три перекуса). Углеводы должны поступать регулярно, предпочтительны продукты с низким гликемическим индексом. В большинстве рекомендаций предусмотрен минимальный объем углеводов для беременных – около 175 г/сут – во избежание кетоза и дефицита энергии для плода. С учетом потенциального дефицита витамина D рацион дополняют источниками этого витамина (жирная рыба, яйца, обогащенные продукты), а также обеспечивают достаточное потребление кальция. Эффективность питания оценивают по данным самоконтроля гликемии и динамике массы тела с последующей коррекцией состава углеводов и времени их приема [4].

Физическая активность (в отсутствие акушерских противопоказаний) улучшает чувствительность к инсулину и способствует достижению целевых значений гликемии. Наиболее доступны и практичны регулярные аэробные нагрузки умеренной интенсивности (ходьба, плавание) продолжительностью 20–30 минут в день, желательно ежедневно. Для пациенток с выраженным ожирением следует выбирать щадящие режимы с постепенным увеличением нагрузки [30].

Самоконтроль гликемии – инструмент обратной связи, позволяющий оценить эффективность диетотерапии и своевременно усилить лечение. Стартовый режим включает измерение глюкозы натощак и через один-два часа после основных приемов пищи; однако количество и конкретные временные точки измерений могут меняться в зависимости от фенотипа ГСД и метода лечения (диета или инсулин). Ведение дневника (питание, показатели глюкозы, физическая активность, симптомы) повышает качество коррекции и помогает выявить индивидуальные триггеры гипергликемии. В ряде случаев полезны системы непрерывного мониторинга глюкозы, особенно при нестабильных значениях или инсулинотерапии, но интерпретация данных должна сочетаться с клинической оценкой и акушерским наблюдением. Таким образом, самоконтроль является основой для достижения цели лечения – улучшения материнских и перинатальных исходов за счет раннего предотвращения хронической гипергликемии.

При недостижении целевых уровней гликемии на фоне диетотерапии и адекватной физической активности (обычно в течение одной-двух недель, а при выраженной гипергликемии – раньше) показано назначение инсулина как наиболее предсказуемого и безопасного для плода метода контроля гликемии. Схема подбирается индивидуально: базальный инсулин для

коррекции глюкозы натощак и/или короткий инсулин перед едой при постпрандиальных подъемах. Дозы титруются на основании данных самоконтроля гликемии и динамики роста плода. Независимо от выбранной тактики важно поддерживать регулярный акушерский контроль, включая оценку роста плода и признаков плацентарной дисфункции [4].

Осложнения, ассоциированные с дефицитом витамина D при гестационном сахарном диабете

Дефицит витамина D при беременности рассматривается как фактор, ассоциированный с рядом акушерских осложнений. При наличии ГСД клиническая значимость гиповитаминоза D может возрастать, поскольку метаболические и сосудисто-воспалительные нарушения потенцируют друг друга. Наиболее часто в литературе обсуждаются ассоциации дефицита 25(ОН)D с гипертензивными осложнениями (гестационная гипертензия, преэклампсия), нарушениями плацентарной перфузии, преждевременными родами и инфекционными осложнениями [31–33].

Указанные связи патогенетически объясняются сочетанием эндотелиальной дисфункции, дисбаланса ангиогенных факторов, усиления окислительного стресса, а также иммунной дисрегуляции. При ГСД к этому добавляются гипергликемия, липотоксичность и хроническое воспаление, что ухудшает плацентарную функцию и повышает потребность в более интенсивном мониторинге состояния матери и плода. Клинически это проявляется в более частом применении расширенного наблюдения (доплерометрия, контроль роста плода, динамика осложнений) и ранней диагностики плацентарных нарушений.

Среди перинатальных исходов чаще всего обсуждаются риск макросомии, дистонии плечиков, оперативного родоразрешения, а также неонатальных метаболических осложнений, прежде всего гипогликемии. При сочетании ГСД с плацентарной дисфункцией возможны нарушения роста плода и появление признаков хронической гипоксии. Важно, что дефицит витамина D следует рассматривать как компонент комплексного риска, а не как единственную причину осложнений: клиническая интерпретация должна учитывать массу тела, гликемический контроль, сопутствующую гипертензию, нутритивный статус и приверженность наблюдению [31–33]. В таблице 3 представлены возможные осложнения при сочетании ГСД и дефицита витамина D с учетом патофизиологических изменений.

Исходя из представленных данных, дефицит витамина D при ГСД целесообразно рассматривать как маркер и потенциально модифицируемый компонент риска, требующий оценки и коррекции в рамках индивидуального подхода к ведению беременных [31–33].

Заключение

ГСД является одним из ведущих метаболических осложнений беременности и значимым предиктором неблагоприятных материнских и перинатальных

Таблица 3. Возможные акушерские и перинатальные осложнения на фоне гестационного сахарного диабета и дефицита витамина D

Осложнение/исход	Патофизиологические предпосылки
Преэклампсия/гестационная гипертензия	Эндотелиальная дисфункция, ангиогенный дисбаланс, воспаление; на фоне ГСД – усиление сосудистого стресса
Плацентарная дисфункция/нарушение перфузии	Нарушение ремоделирования спиральных артерий, окислительный стресс, воспаление трофобласта
Преждевременные роды	Активация воспаления, инфекции, плацентарная недостаточность; вклад метаболических нарушений
Макросомия/родовой травматизм	Гипергликемия → гиперинсулинемия плода; возможное влияние D-дефицита на метаболическое программирование
Неонатальная гипогликемия и нарушения адаптации	Гиперинсулинемия плода; возможное влияние низкого уровня 25(ОН)D на метаболическую регуляцию

исходов. По данным IDF, показатели глобальной распространенности гипергликемии во время беременности остаются высокими, что подчеркивает общественную и клиническую значимость проблемы.

Гиповитаминоз D широко распространен среди беременных и ассоциирован с повышенным риском развития ГСД. Патогенетически эта связь может реализовываться через влияние витамина D на функцию бета-клеток, периферическую ИР, воспаление и плацентарные механизмы метаболизма витамина D.

Индивидуальный подход к лечению пациенток с ГСД при сопутствующем дефиците витамина D предполагает комплексную стратификацию риска. Базовыми остаются нутритивная терапия и физическая активность с самоконтролем гликемии; при недостижении целевых показателей своевременно назначается инсулин. Коррекция дефицита витамина D, которая рассматривается как поддерживающий компонент персонализированной тактики, должна проводиться с учетом исходного уровня

25(ОН)D, сопутствующих факторов риска, а также контроля уровня 25(ОН)D и кальция в крови для предотвращения гипервитаминоза D и гиперкальциемии.

Современная доказательная база указывает на потенциальную пользу супплементации витамина D в популяции беременных с его исходным дефицитом. Однако оптимальные дозы, сроки начала терапии и конечные клинические точки (материнские и перинатальные исходы) требуют уточнения в дальнейших рандомизированных исследованиях с учетом фенотипов ГСД и исходного статуса витамина D. Тем не менее интеграция оценки и коррекции гиповитаминоза D в алгоритмы ведения пациенток высокого риска представляется обоснованной частью стратегии по улучшению материнских и перинатальных исходов.

Финансирование. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2025. Chapter X. Hyperglycaemia in pregnancy.
2. Magliano D.J., Boyko E.J.; International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition scientific committee. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
3. Moody, Ottie-Boakye, Gyasi-Antwi P., et al. Global prevalence of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* 2022.
4. Гестационный сахарный диабет. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. Glycemic goals, hypoglycemia, and hyperglycemic crises: Standards of care in diabetes – 2026. *Diabetes Care.* 2026; 49 (Supplement 1): S132–S149.
6. Cristófolo M.M., de Almeida Garcia J.O., Aldrighi J.E.S., et al. Prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2026; 84 (3): 600–614.
7. Kunarathnam V., Vadakekut E.S., Mahdy H. Gestational diabetes. 2025. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
8. Lin C., Liu H. Relationship between vitamin D deficiency and gestational diabetes: a narrative review. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2024; 15: 1504930.
9. Bai Y., Wang X., Xu Y., et al. Vitamin D and gestational diabetes mellitus in the IEU OpenGWAS project: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Nutrients.* 2024; 16 (17): 2836.
10. Zhang P., Hu X., Jin Y. Causal association between vitamin D and gestational diabetes mellitus: a two-sample Mendelian randomization study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2024; 37 (1): 2427760.
11. Walkowiak M., Jamka M., de Mezer M., et al. Upregulation of placental vitamin D receptor expression in gestational diabetes is not directly related to vitamin D concentration. *Biology (Basel).* 2025; 14 (9): 1300.
12. Wu C., Song Y., Wang X. Vitamin D supplementation for the outcomes of patients with gestational diabetes mellitus and neonates: a meta-analysis and systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 2023; 2023: 1907222.
13. Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Веснина А.Ф. и др. Резолюция национального междисциплинарного совета экспертов «Высокodoзный витамин D (Девилам) в практике акушера-гинеколога». *Проблемы эндокринологии.* 2024; 70 (2): 103–116.
14. Yu S., Yu X., Li F. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control, insulin sensitivity, and pregnancy outcomes in gestational diabetes patients undergoing dietary therapy. *J. Health Popul. Nutr.* 2025; 44 (1): 194.
15. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Ожирение, сахарный диабет и витамин D. *Ожирение и метаболизм.* 2024; 21 (3): 316–324.
16. Wang M., Chen Z., Hu Y., et al. The effects of vitamin D supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2021; 40 (5): 3148–3157.
17. Li W., Zhu K., Ma Z., Wang T. Causal association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Endocrine.* 2025; 87 (3): 1216–1223.

18. Zou L.L., Dai W., Ye J., et al. Predictive value of serum 25-hydroxyvitamin D levels in the onset and glycemic control of gestational diabetes mellitus. *Physiol. Res.* 2025; 74 (6): 981–987.
19. Shao B., Mo M., Xin X., et al. The interaction between prepregnancy BMI and gestational vitamin D deficiency on the risk of gestational diabetes mellitus subtypes with elevated fasting blood glucose. *Clin. Nutr.* 2020; 39 (7): 2265–2273.
20. Alzaim M., Ansari M.G.A., Al-Masri A.A., et al. Association of VDR gene variant rs2228570-FokI with gestational diabetes mellitus susceptibility in Arab women. *Heliyon.* 2024; 10 (11): e32048.
21. Grammatiki M., Karras S., Kotsa K. The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: a narrative review. *Hormones (Athens).* 2019; 18 (1): 37–48.
22. Argano C., Mirarchi L., Amodeo S., et al. The role of vitamin D and its molecular bases in insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular disease: state of the art. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (20): 15485.
23. Cojic M., Kocic R., Klisic A., Kocic G. The effects of vitamin D supplementation on metabolic and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: a 6-month follow up randomized controlled study. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021; 12: 610893.
24. Demay M.B., Pittas A.G., Bikle D.D., et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024; 109 (8): 1907–1947.
25. Yu C.K., Sykes L., Sethi M., et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009; 70 (5): 685–690.
26. Guideline: vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva: World Health Organization, 2012.
27. Xu C., Ma H.-H., Wang Y. Maternal early pregnancy plasma concentration of 25-hydroxyvitamin D and risk of gestational diabetes mellitus. *Calcif. Tissue Int.* 2018; 102 (3): 280–286.
28. Pham T.T.M., Huang Y.L., Chao J.C., et al. Plasma 25(OH)D concentrations and gestational diabetes mellitus among pregnant women in Taiwan. *Nutrients.* 2021; 13 (8): 2538.
29. Tkachuk A.S., Vasukova E.A., Anopova A.D., et al. Vitamin D status and gestational diabetes in Russian pregnant women in the period between 2012 and 2021: a nested case-control study. *Nutrients.* 2022; 14 (10): 2157.
30. Adamczak L., Mantaj U., Sibiak R., et al. Physical activity, gestational weight gain in obese patients with early gestational diabetes and the perinatal outcome – a randomised-controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024; 24 (1): 104.
31. Pérez-López F.R., Pilz S., Chedraui P. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2020; 32 (5): 316–321.
32. Рамазанова Ф.У., Хамошина М.Б., Гигани О.О., Тулупова М.С. Витамин D и его рецепторы в патогенезе акушерских осложнений: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020; 8 (3): 75–80.
33. Kartasurya M.I., Stacey T., Lisnawati N., Sulistianingsih A.R. A systematic review and meta-analysis on the effect of vitamin D in preeclampsia and gestational diabetes mellitus in pregnancy. *AIMS Public Health.* 2025; 12 (4): 1223–1239.

Gestational Diabetes and Vitamin D Deficiency: an Individual Approach to Pregnancy Management

I.R. Safaryan, PhD¹, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof.¹, M.A. Tsarkova, PhD¹, I.V. Dobrovolskaya²

¹ Russian University of Medicine

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

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

Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common metabolic complications of pregnancy and is associated with adverse outcomes for both the mother and the fetus. At the same time, hypovitaminosis D remains one of the most frequent and underestimated problems in pregnant women. In practical obstetrics and endocrinology, a key priority is to develop an individualized approach to managing patients with GDM. Such an approach – including risk factor assessment, stratification of metabolic disturbance severity, selection of monitoring and treatment intensity, as well as correction of modifiable factors, including vitamin D status – is aimed at reducing the incidence of gestational complications and, consequently, improving maternal and perinatal outcomes. The potential relationship between vitamin D status and the development of GDM is considered within a multifactorial model, where vitamin D may act as a modifiable component of metabolic risk. The clinical significance of the combination of GDM and hypovitaminosis D lies in the fact that it may reflect a more unfavorable metabolic phenotype: obesity, early hyperglycemia, higher levels of insulin resistance, and the need for pharmacotherapy are more frequently observed. The high prevalence of hypovitaminosis D, combined with the increasing frequency of GDM, creates a clinical need to integrate vitamin D status assessment into management algorithms for at-risk patients and to develop personalized strategies for the prevention of complications.

Keywords: gestational diabetes mellitus, vitamin D, vitamin D deficiency, pregnancy, pregnancy complications

ГБУЗ Московской области
МОНИИАГ имени академика В.И. Краснопольского



МЕЖДУНАРОДНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СНИЖЕНИЮ МАТЕРИНСКОЙ И МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ

29-30
апреля

Научно-практическая конференция
с международным участием
**«НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ
В АКУШЕРСТВЕ»**

Москва / Амбер-Плаза

22-23
мая

**ПРАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ. ТРЕНИНГИ.
МАСТЕР-КЛАССЫ.**

22 мая | смешанный: заочно и на базе
ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Москва / ул. Покровка, д. 22а

23 мая | конгресс-корпус отеля
«Воздвиженское»

Московская область, Серпухов
пос. д/о Авангард, с. 1

26
августа

**ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ
ПЛАТФОРМА МОНИИАГ. ШКОЛА
АНЕСТЕЗИОЛОГИИ-РЕАНИМАТО
ЛОГИИ В АКУШЕРСТВЕ И
ГИНЕКОЛОГИИ**

Москва / ул. Покровка, д. 22а

11-12
декабря

Вторая научно-практическая
конференция
МОНИИАГ PRO: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Москва / ул. Покровка, д. 22а

11-12
сентября

Межрегиональный
междисциплинарный конгресс
с международным участием
**«АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ
И РЕАНИМАТОЛОГИЯ
В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ:
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ
И ПРАКТИЧЕСКИЕ НАВЫКИ»**

Москва / Амбер-Плаза

22-23
октября

Научно-практическая конференция
по акушерству

«АКУШЕРСКИЙ КОНСИЛИУМ»

Москва / Амбер-Плаза

12-13
ноября

Мастер-класс с международным
участием
**«УЗ НАВИГАЦИЯ
ПРИ РЕГИОНАРНОЙ
АНЕСТЕЗИИ/АНАЛЬГЕЗИИ
И ЭКСТРЕННЫХ СОСТОЯНИЯХ
В АКУШЕРСТВЕ
И ГИНЕКОЛОГИИ»**

Москва / ул. Покровка, д. 22а



mamms.ru

ADAM12 и его роль в развитии и прогнозировании акушерских осложнений

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

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

Для цитирования: Хрущ Л.В., Манухина Е.И. ADAM12 и его роль в развитии и прогнозировании акушерских осложнений. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 58–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-58-61

Анализ уровней биохимических маркеров в периферической крови беременной уже давно применяется для скрининга риска хромосомных аномалий плода, задержки роста плода (ЗРП), а также для оценки вероятности развития преэклампсии. Это простой и достаточно надежный метод выявления групп риска по указанным нозологиям. Перечень потенциальных биомаркеров ежегодно расширяется благодаря углубленному изучению патогенеза состояний, ассоциированных с дисфункцией плаценты, и выявлению новых участников этих процессов. Одним из многообещающих показателей является уровень ADAM12 (дезинтегрин и металлопротеиназа 12). Ряд исследований продемонстрировали корреляцию между уровнем ADAM12 и вероятностью развития преэклампсии и ЗРП. Кроме того, в настоящее время этот биомаркер активно изучается как участник онкогенеза при некоторых видах рака. В статье проанализированы актуальные данные о роли ADAM12 в развитии акушерских осложнений и возможности их прогнозирования. Поиск литературы осуществлялся в электронных базах данных PubMed, Scopus, Cochrane Library по ключевым словам: ADAM12, скрининг преэклампсии, ADAM12 и беременность, ADAM12 и преэклампсия.

Ключевые слова: ADAM12, биомаркеры, антенатальный скрининг, прогнозирование преэклампсии, задержка роста плода, преэклампсия

Введение

Нормальное развитие плаценты и реализация ее функций – ключевые факторы физиологического течения беременности. Этот процесс обеспечивается двусторонним взаимодействием в системе «мать – плацента – плод» [1]. Нарушение плацентации и дифференцировки трофобласта приводит к развитию преэклампсии (ПЭ) и задержке роста плода (ЗРП) [2]. Биохимические маркеры, используемые для антенатального скрининга в первом триместре, фактически отражают дисфункцию плаценты, поскольку

их уровни коррелируют с вероятностью развития плацента-ассоциированных осложнений [3]. Поиску новых биомолекул посвящено множество научных исследований последних лет. Согласно данным литературы, перспективным показателем является уровень ADAM12 (дезинтегрин и металлопротеиназа 12).

Структура и функции ADAM12

ADAM12 секретируется плацентой и относится к семейству дезинтегринов и металлопротеиназ, которые обладают как внеклеточной,

так и внутриклеточной активностью. ADAM12 способен влиять на рецептор инсулиноподобного фактора роста (ИФР) и расщеплять белки, связывающие ИФР, а также воздействовать на рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР). Благодаря протеолитической активности ADAM12 участвует в основных клеточных процессах, включая дифференцировку, инвазию, миграцию и пролиферацию [4].

Структура ADAM12 включает три домена: голову, тело и хвост. Тело представлено дезинтегрином, участвующим во внеклеточных взаимодействиях. Голова является протеолитическим доменом, отвечающим за взаимодействие с ИФР и ЭФР. Хвост представляет собой цитоплазматическую часть белка, необходимую для внутриклеточных взаимодействий через сигнальные и адаптерные молекулы [5].

Ген ADAM12 способен экспрессировать две формы – длинную (ADAM12-L) и короткую (ADAM12-S). Длинный вариант преимущественно локализуется в цитотрофобласте, короткий – в синцитиотрофобласте. Разная локализация может обуславливать различные свойства этих биомолекул. ADAM12-S играет ключевую роль в понимании этиопатогенеза плацентарных нарушений, поскольку влияет на миграцию и инвазию трофобласта в эндометрий. Этот механизм может реализовываться через активацию субстратов ЭФР и ИФР [6].

Возможности прогнозирования акушерских осложнений

Одними из первых обзор литературы, посвященной возможности применения биохимических маркеров для прогнозирования ПЭ, провели Y. Giguère и соавт. [7]. Они проанализировали 37 исследований, а также 71 комбинацию биомаркеров (как между собой, так и с доплерометрическими показателями) и пришли к выводу, что многие биохимические маркеры обладают потенциальной прогностической ценностью для оценки риска развития ПЭ. В числе таких маркеров ADAM12. Кроме того, были сделаны выводы о необходимости дальнейших многоцентровых исследований различных комбинаций.

В многоцентровом исследовании Q. Yan и соавт. проанализировали данные 2352 беременных [8]. Были определены уровни ADAM12, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1). Установлена взаимосвязь между уровнем ADAM12 на сроке гестации 11–14 недель и риском развития ПЭ и гестационной артериальной гипертензии [8].

J. Wang и соавт. изучили метилирование генов, ассоциированных с развитием ПЭ [9]. Они проанализировали экспрессию генов OCA2, CDK2AP1 и ADAM12. У пациенток с ПЭ

выявлены гипометилированные участки этих генов по сравнению с женщинами с нормотензивной беременностью, что указывает на дополнительные механизмы участия данных генов в патогенезе этого осложнения [9].

P. Wu и соавт. опубликовали метаанализ, в котором рассмотрели потенциальные предикторы развития ПЭ: ADAM12, ингибин А, ассоциированный с беременностью плацентарный белок А (PAPP-A), плацентарный белок 13 (PP13) и плацентарный фактор роста (PlGF) [10]. Авторы не выявили высокой прогностической ценности указанных биомаркеров при их использовании в качестве отдельных предикторов развития ПЭ. Однако при комбинации с другими показателями точность прогнозирования значительно повышалась.

M. Aghababaei и A.G. Beristain изучали роль матричных металлопротеиназ и ADAM12 в патогенезе развития ПЭ [11]. Доказано, что ADAM12 играет важную роль в регуляции процесса плацентации, в том числе в ремоделировании внеклеточного матрикса, реорганизации цитоскелета за счет протеолитической активности.

W. El-Sherbiny и соавт. оценили уровни ADAM12-S у 414 беременных в первом триместре [12]. У пациенток с ПЭ этот показатель был значительно ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, была выявлена корреляция уровня биомаркера с тяжестью ПЭ, недоношенностью и низкой массой тела плода при рождении. Достоверных различий у пациенток с эклампсией не обнаружено. Авторы пришли к выводу, что измерение уровня ADAM12-S необходимо для прогнозирования неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

Определение уровня ADAM12 на 36-й неделе беременности влияет на краткосрочный прогноз развития ПЭ и вероятность рождения детей с низкой массой тела. В когортном исследовании (n = 2121) у беременных, у которых впоследствии развилась ПЭ, уровень данного биомаркера оказался значительно ниже. Кроме того, он коррелировал с риском развития ЗРП [13].

Еще одно исследование продемонстрировало связь уровня ADAM12-S в первом триместре с риском развития ПЭ и ЗРП. J.K. Christians и A.G. Beristain также показали ключевую роль металлопротеиназ в регуляции процессов миграции и инвазии трофобласта посредством гепарин-связывающего ЭФР-подобного фактора роста (HB-EGF) и/или ИФР. Ученые отметили важность дальнейшего изучения функций этих биомолекул [1].

Определение уровня ADAM12 в качестве единственного биомаркера для прогнозирования акушерских осложнений не может сравниться по точности с комбинированными моделями

прогнозирования ПЭ. Более надежным методом является сочетанное определение нескольких показателей, а также комбинация биохимических маркеров с анамнестическими данными и другими параметрами. Наглядный пример – тройной тест FMF (метод скрининга, разработанный Фондом медицины плода, Fetal Medicine Foundation) [14].

Была предложена модель прогнозирования ПЭ и ЗРП с определением уровней PAPP-A, ADAM12, PP13 и хорионического гонадотропина человека на сроке 11–13,6 недели гестации в комбинации с доплерометрией маточных артерий во втором триместре. Чувствительность прогнозирования развития ПЭ составила 72%, ЗРП – 68% при 10% ложноположительных результатов для обеих категорий [8].

J.E. Myers и соавт., определив уровни ADAM12 на сроке 20 недель, получили интересные результаты о влиянии пола плода на предикцию ПЭ. В отличие от PlGF и растворимого эндоглина уровни дезинтегрина и металлопротеиназы 12 зависели от пола плода при беременности, осложненной ПЭ. Чувствительность прогнозирования была выше при беременности с плодом мужского пола ($p = 0,03$). Это позволило авторам сделать вывод, что плод мужского и женского пола по-разному реагирует на агрессивную материнскую среду на фоне акушерских осложнений [15].

В недавнем исследовании K. Ratnik и соавт. была предложена многофакторная прогностическая модель для определения риска развития ПЭ. Комбинация включала ADAM12, растворимый эндоглин (sENG), лептин, PlGF, sFlt-1 и пентраксин 3 (PTX3). Анализ уровней этих биомаркеров проводили с 10-й по 39-ю неделю беременности у 53 женщин. Разрабатывались модели с различными комбинациями показателей для выявления риска развития ПЭ на разных сроках беременности. Наиболее перспективной стала модель с включением ADAM12, PTX3 и sFlt-1, полученных на сроке 10–14 недель гестации. Специфичность прогнозирования развития ПЭ составила 80%, чувствительность – 100% [16].

Перспективы применения ADAM12 вне беременности

Клеточные взаимодействия, осуществляемые ADAM12, играют роль не только в физиологических (например, плацентации), но и в патологических процессах. Имеются данные, подтверждающие, что избыточная экспрессия этого биомаркера ассоциирована с развитием рака молочной железы, шейки матки и яичников, может коррелировать с их прогрессированием и служить прогностическим онкомаркером [17, 18]. Кроме того, высокий уровень ADAM12 наблюдается при ряде заболеваний, что следует учитывать при оценке корреляции этого биомаркера с риском развития ПЭ и ЗРП у соматическиотягощенных беременных [19].

Заключение

На основании результатов обзора литературы последних лет можно сделать вывод, что ADAM12 (дезинтегрин и металлопротеиназа 12) является многообещающим биохимическим маркером, ассоциированным с развитием неблагоприятных перинатальных и материнских исходов. Он может применяться для краткосрочного прогнозирования ПЭ на поздних сроках гестации. Уровень этой биомолекулы коррелирует с риском ЗРП, а также с риском возникновения ПЭ и степенью ее тяжести. Использование данного показателя в качестве единственного критерия при прогнозировании акушерских осложнений пока недостаточно эффективно. Однако включение ADAM12 в комбинированные модели значительно повышает чувствительность и специфичность прогнозирования ПЭ. Дальнейшее изучение этого биомаркера может улучшить выявление беременных группы высокого риска по развитию ПЭ и ЗРП для проведения необходимых профилактических мероприятий. Следует учитывать возможные ограничения применения дезинтегрина и металлопротеиназы 12, связанные с повышенной экспрессией при раке молочной железы, шейки матки, остеоартрите и некоторых других заболеваниях [20, 21].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Christians J.K., Beristain A.G. ADAM12 and PAPP-A: candidate regulators of trophoblast invasion and first trimester markers of healthy trophoblasts. *Cell Adh. Migr.* 2016; 10 (1–2): 147–153.
- Yang M., Wang M., Li N. Advances in pathogenesis of preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2024; 309 (5): 1815–1823.
- Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Semin. Nephrol.* 2017; 37 (4): 386–397.
- Kveiborg M., Albrechtsen R., Couchman J.R., Wewer U.M. Cellular roles of ADAM12 in health and disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2008; 40 (9): 1685–1702.
- Jacobsen J., Wewer U.M. Targeting ADAM12 in human disease: head, body or tail? *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15 (20): 2300–2310.

6. Kokozidou M., Drewlo S., Bartz C., et al. Complex patterns of ADAM12 mRNA and protein splice variants in the human placenta. *Ann. Anat.* 2011; 193 (2): 142–148.
7. Giguère Y., Charland M., Bujold E., et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin. Chem.* 2010; 56 (3): 361–375.
8. Yan Q., Zhang Y., Blue N.R., et al. Genetic associations with placental and pregnancy proteins in maternal serum identify biomarkers for hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2026; 234 (3): 779–815.
9. Wang J., Song H., Zhang Y. Comprehensive analysis of gene expression and DNA methylation for preeclampsia progression. *J. Chin. Med. Assoc.* 2021; 84 (4): 410–417.
10. Wu P., van den Berg C., Alfirevic Z., et al. Early pregnancy biomarkers in pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (9): 23035–23056.
11. Aghababaei M., Beristain A.G. The Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: importance of metzincin proteases in trophoblast biology and placental development: a focus on ADAM12. *Placenta.* 2015; 36 Suppl. 1: S11–S19.
12. El-Sherbiny W., Nasr A., Soliman A. Metalloprotease (ADAM12-S) as a predictor of preeclampsia: correlation with severity, maternal complications, fetal outcome, and Doppler parameters. *Hypertens. Pregnancy.* 2012; 31 (4): 442–450.
13. Andres F., Wong G.P., Walker S.P., et al. A disintegrin and metalloproteinase 12 (ADAM12) is reduced at 36 weeks' gestation in pregnancies destined to deliver small for gestational age infants. *Placenta.* 2022; 117: 1–4.
14. Chaemsaitong P., Sahota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 226 (2S): S1071–S1097.e2.
15. Myers J.E., Thomas G., Tuytten R., et al. Mid-trimester maternal ADAM12 levels differ according to fetal gender in pregnancies complicated by preeclampsia. *Reprod. Sci.* 2015; 22 (2): 235–241.
16. Ratnik K., Rull K., Aasmets O., et al. Novel early pregnancy multimarker screening test for preeclampsia risk prediction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 932480.
17. Yin Q.H., Hu J.B., Zhou Q., et al. Unveiling miRNA30b's role in suppressing ADAM12 to combat triple-negative breast cancer. *Breast J.* 2024; 2024: 5202941.
18. Cheon D.J., Li A.J., Beach J.A., et al. ADAM12 is a prognostic factor associated with an aggressive molecular subtype of high-grade serous ovarian carcinoma. *Carcinogenesis.* 2015; 36 (7): 739–747.
19. Ma X., Wu Z., Zhang J., et al. Increased ADAM12 expression predicts poor prognosis in cervical cancer patients before general anesthesia. *Clin. Lab.* 2021; 67 (2).
20. Yang S., Wang Y.P., Li X.Y., et al. The association between ADAM12 gene polymorphisms and osteoarthritis: an updated meta-analysis. *J. Orthop. Surg. Res.* 2023; 18 (1): 149.
21. Mygind K.J., Nikodemus D., Gnosa S., et al. ADAM12-generated basigin ectodomain binds β 1 integrin and enhances the expression of cancer-related extracellular matrix proteins. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (11): 5871.

ADAM12 and Its Role in the Development and Prediction of Obstetric Complications

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

¹ Russian University of Medicine

² Pavlovo Posad Hospital

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

Analysis of biochemical marker levels in the peripheral blood of pregnant women has long been used for screening the risk of fetal chromosomal abnormalities, fetal growth restriction (FGR), as well as for calculating the probability of developing preeclampsia. This is a simple and fairly reliable method for identifying risk groups for the aforementioned conditions. The list of potential biomarkers expands annually due to in-depth study of the pathogenesis of conditions associated with placental dysfunction and the identification of new participants in these processes. One promising marker is the level of ADAM12 (a disintegrin and metalloproteinase 12). A number of studies have demonstrated a correlation between ADAM12-Levels and the likelihood of developing preeclampsia and FGR. Furthermore, this biomarker is currently being actively investigated as a participant in oncogenesis in certain types of cancer.

This article analyzes current data on the role of ADAM12 in the development of obstetric complications and the possibility of predicting them. A literature search was conducted in the electronic databases PubMed, Scopus, and Cochrane Library using the following keywords: ADAM12, preeclampsia screening, ADAM12 and pregnancy, ADAM12 and preeclampsia.

Keywords: ADAM12, biomarkers, antenatal screening, prediction of preeclampsia, fetal growth restriction, preeclampsia

Преэклампсия и офтальмологический скрининг беременных: взаимосвязь и значение в диагностике заболевания

С.Г. Цахилова, д.м.н., проф.¹, И.Р. Сафарян, к.м.н.¹, О.В. Коньшева, к.м.н.^{1,2}, Н. Сакварелидзе, к.м.н.¹

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

Для цитирования: Цахилова С.Г., Сафарян И.Р., Коньшева О.В., Сакварелидзе Н. Преэклампсия и офтальмологический скрининг беременных: взаимосвязь и значение в диагностике заболевания. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 62–68.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-62-68

Цель – на основании анализа современной литературы систематизировать данные о взаимосвязи офтальмологического скрининга и диагностики преэклампсии (ПЭ) у беременных.

Обсуждение. ПЭ остается одним из наиболее серьезных осложнений беременности. Значимая роль в снижении заболеваемости принадлежит ранней диагностике и скринингу, особенно в группах высокого риска. В основе взаимосвязи системной сосудистой патологии при ПЭ и изменений со стороны органа зрения лежит системная эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом ангиогенных факторов. Генерализованный вазоспазм и эндотелиальная дисфункция при ПЭ затрагивают сосуды глаза, которые служат удобной моделью для изучения нарушений микроциркуляции.

Детальное исследование структур глаза позволяет оценить состояние микроциркуляторного русла, часто подвергающегося изменениям при ПЭ. Состояние глазного дна и особенности кровотока в глазной артерии могут рассматриваться как ранние маркеры сосудистых нарушений, возникающих до появления выраженных симптомов ПЭ. Офтальмоскопия помогает выявить минимальные изменения сосудов (сужение, извитость), а доплерометрическое исследование кровотока в глазной артерии – зафиксировать нарушения скорости и объема циркулирующей крови. Подобные изменения, выявляемые с помощью современных методов диагностики, могут свидетельствовать о неблагоприятных процессах, связанных с эндотелиальной дисфункцией и характерных для ПЭ. Таким образом, результаты офтальмологического обследования способны внести вклад в раннюю диагностику заболевания и своевременное начало терапии.

Заключение. Оценка клинической эффективности и экономической целесообразности внедрения комбинированных алгоритмов скрининга, включающих офтальмологические маркеры, направлена на своевременное выделение групп высокого риска, профилактику и лечение ПЭ, снижение частоты связанных с ней осложнений и улучшение перинатальных исходов.

Ключевые слова: преэклампсия, офтальмологический скрининг, беременность, доплерометрия

Введение

Преэклампсия (ПЭ) остается серьезным осложнением беременности и одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в мире. Ее распространенность составляет 2–8% [1, 2]. ПЭ характеризуется артериальной гипертензией и протеинурией, впервые возникшими после 22 недель гестации [3].

В основе взаимосвязи системной сосудистой патологии при ПЭ и изменений со стороны органа зрения лежит системная эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом ангиогенных факторов – преобладанием растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) над фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и плацентарным

фактором роста (placental growth factor, PlGF). Как следствие – вазоспазм, повышение сосудистой проницаемости и повреждение органов-мишеней [3–6]. Эндотелиальная дисфункция затрагивает сосуды всех органов, в том числе глаза. Сосуды сетчатки имеют сходство с сосудами головного мозга, что позволяет неинвазивно изучать их и оценивать изменения сосудистого русла [7].

Офтальмологическое исследование может быть полезным для оценки степени эндотелиальной дисфункции. Современные методы (доплерометрия глазной артерии, оптическая когерентная томография (ОКТ), ОКТ-ангиография (ОКТ-А)) позволяют измерять гемодинамические параметры (пиковую систолическую скорость (peak systolic velocity, PSV), пульсационный индекс (pulsatility index, PI), отношение второй пиковой систолической скорости к первой (PVS2/PVS1)), а также характеризовать сосудистую сеть (плотность сосудов, площадь аваскулярной зоны фовеа) [7–9]. Это дает возможность рассматривать офтальмологический скрининг как способ раннего выявления системных нарушений, обусловленных ПЭ. В связи с этим актуален поиск дополнительных, доступных, неинвазивных и объективных методов скрининга, ассоциированных с развитием данного заболевания.

Цель – на основании анализа современной литературы систематизировать данные о взаимосвязи офтальмологического скрининга и диагностики ПЭ у беременных.

Современные взгляды на этиологию и патогенез преэклампсии

Исходя из современных представлений, развитие ПЭ происходит в два этапа.

На первом, плацентарном, этапе нарушаются нормальная инвазия цитотрофобласта и преобразование спиральных артерий матки. Артерии остаются узкими, сохраняют мышечную структуру и высокое сопротивление, что приводит к ишемии и гипоксии плаценты [3].

На втором, материнском, этапе вследствие ишемии в кровотоке матери высвобождаются плацентарные факторы. Ключевую роль играет дисбаланс ангиогенных факторов: повышается уровень sFlt-1, которая связывает и блокирует VEGF и PlGF; одновременно снижается продукция собственно PlGF [3, 4, 6]. Дефицит VEGF и PlGF приводит к генерализованной эндотелиальной дисфункции – центральному звену патогенеза ПЭ. Поврежденный эндотелий хуже регулирует сосудистый тонус (преобладает вазоспазм), сосудистую проницаемость (развиваются отеки), систему гемостаза (повышается риск тромбозов) и противовоспалительные реакции [3]. Клинически это проявляется артериальной гипертензией, протеинурией и полиорганной дисфункцией.

Иммунные процессы, особенно нарушение толерантности к антигенам плода и изменение активности НК-клеток и регуляторных Т-клеток в децидуальной ткани, играют важную роль в нарушении плацентации на первом этапе [3].

ПЭ имеет существенный генетический компонент. Изучаются гены, контролирующие артериальное давление, ангиогенез и иммунный ответ. Метаанализ N.N. Alayasa и T.P. Shkurat подтвердил ассоциацию варианта AGT rs699 (гена ангиотензиногена) с повышенным риском развития ПЭ в различных популяциях [10]. Это свидетельствует о роли ренин-ангиотензиновой системы в восприимчивости к заболеванию. Иммунные факторы важны для понимания развития ПЭ на ранних этапах. В норме иммунитет матери перестраивается для формирования толерантности к полуаллогенному плоду; при ПЭ этот процесс нарушается. В обзоре А.С. Панащатенко и соавт. отмечено, что для ранней ПЭ характерна выраженная активация механизмов воспаления (Th1-ответ, активация нейтрофилов и системы комплемента), приводящая к повреждению плаценты. При поздней ПЭ чаще наблюдается вялотекущее хроническое воспаление, ассоциированное с нарушениями обмена веществ у матери [5]. Дисфункция регуляторных Т-клеток и естественных киллеров матки ухудшает инвазию трофобласта, запустив каскад патологических реакций.

Методы прогнозирования и скрининга преэклампсии

Скрининг ПЭ в первом триместре направлен на выявление пациенток, которым может быть полезен профилактический прием аспирина. Наиболее эффективной признана комбинированная мультипараметрическая модель.

Развитие ПЭ обычно связано с серьезными нарушениями функции плаценты и характеризуется изменениями при доплерометрии маточных артерий, повышенным уровнем sFlt-1, сниженным уровнем PlGF, а также задержкой роста плода [5, 11]. Кроме того, ПЭ нередко развивается вследствие сосудистых нарушений у матери, вызванных хроническими заболеваниями [4, 5]. Для прогнозирования ПЭ наиболее применимы маркеры, отражающие функцию плаценты в первом триместре (пульсационный индекс маточной артерии (uterine artery pulsatility index, UtA-PI), PlGF), а также методы оценки состояния сосудов матери. Исследования показывают, что данные доплерометрии глазной артерии (ophthalmic artery, OA), полученные на 11–13-й неделях, по-разному предсказывают развитие ПЭ [11]. Это говорит о связи изменений как с плацентарными, так и с сосудистыми нарушениями. Включение маркеров, отражающих сосудистую дисфункцию (включая офтальмологические), в алгоритмы скрининга может способствовать более точной оценке риска обеих форм заболевания.

К наиболее значимым факторам риска развития ПЭ относят:

- клинические: демографические данные (возраст старше 40 лет, первая беременность и др.), анамнез предыдущих беременностей (например, ПЭ в анамнезе, большой интервал между родами) и сопутствующие заболевания (хроническая гипертензия, болезни почек, сахарный диабет, ожирение, антифосфолипидный синдром) [1, 4]. Сами по себе эти факторы обладают невысокой прогностической точностью (чувствительность около 30–40%);

- среднее артериальное давление (САД): простой, но важный показатель. Повышение уровня САД на 11–13-й неделях может указывать на нарушение физиологической вазодилатации и ассоциироваться с риском возникновения ранней ПЭ [1];
- UtA-PI по данным доплерометрии маточных артерий: отражает состояние кровотока в плаценте. Повышенный PI свидетельствует о нарушении формирования спиральных артерий и хорошо предсказывает раннюю ПЭ и задержку роста плода [1, 12];
- биохимические: наиболее изучены PlGF и PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A, ассоциированный с беременностью протеин А). Низкий уровень PlGF в первом триместре указывает на плацентарную дисфункцию и является чувствительным маркером. Сниженный уровень PAPP-A плазмы также связан с риском развития ПЭ, но в меньшей степени [1, 4].

Использование перечисленных параметров в алгоритме Фонда медицины плода (The Fetal Medicine Foundation, FMF) позволяет достигать чувствительности около 75% для ранней ПЭ при 10% ложноположительных результатов [1]. Однако для поздней ПЭ эффективность скрининга ниже, а биохимические тесты не всегда доступны. В связи с этим ведется поиск новых маркеров, таких как доплерометрические показатели почечных и глазных артерий. В исследовании М.М. Булановой и соавт. показано, что они могут быть полезны для прогнозирования ПЭ уже в первом триместре [13].

Офтальмологические проявления при преэклампсии и методы их оценки

При ПЭ системная эндотелиальная дисфункция и генерализованный вазоспазм затрагивают сосуды глаза, которые служат удобной моделью для изучения микроциркуляторных нарушений. Изменения происходят в хориокапиллярах хориоидеи (питающих наружные слои сетчатки) и сосудах самой сетчатки [14, 15]. Основной механизм – повышение сосудистой проницаемости вследствие повреждения гематоретинального барьера. Дефицит VEGF, обусловленный избытком sFlt-1, вызывает гибель эндотелиоцитов и перicyтов капилляров, делая последние более хрупкими [6, 7]. Клинически это проявляется:

- сужением артериол и спазмами;
- симптомами медной и серебряной проволоки (утолщение и склероз сосудистых стенок);
- увеличением артериовенозного соотношения.

В тяжелых случаях развивается гипертензивная ретинопатия с ватообразными очагами (микроинфаркты слоя нервных волокон), кровоизлияниями и экссудативными очагами [7, 16]. Экссудативная отслойка сетчатки – опасное осложнение, связанное с ишемическим повреждением пигментного эпителия сетчатки и хориокапилляров, что приводит к скоплению жидкости под сетчаткой при тяжелой ПЭ и эклампсии [7]. Необходимо подчеркнуть, что изменения

на глазном дне не всегда коррелируют с уровнем артериального давления, но отражают тяжесть эндотелиальной дисфункции и полиорганных нарушений. Тщательное исследование структур глаза дает представление о состоянии микроциркуляторного русла, которое часто страдает при ПЭ. Состояние глазного дна и особенности кровотока в ОА могут рассматриваться как ранние маркеры сосудистых нарушений, возникающих до появления развернутых симптомов ПЭ [9]. Офтальмоскопия помогает заметить незначительные изменения (сужение или извитость сосудов), а доплерометрическое исследование кровотока в ОА – выявить отклонения скорости и объема крови. Эти изменения, регистрируемые современными методами диагностики, могут указывать на развивающуюся эндотелиальную дисфункцию, характерную для ПЭ. Таким образом, данные офтальмологического обследования способствуют ранней диагностике и своевременному началу лечения [17].

Доплерометрия ОА – ультразвуковой метод количественной оценки гемодинамики в бассейне внутренней сонной артерии. Исследование проводится транскраниально, через верхнее веко или орбиту, при закрытом глазе пациента. Для получения точных значений скорости необходим угол инсонации менее 30° [13, 18]. Оценивают следующие стандартные спектральные параметры:

- $PI = (PSV - EDV) / TAMV$, где EDV (end diastolic velocity) – конечная диастолическая скорость кровотока, TAMV (time-averaged mean velocity) – усредненная по времени максимальная скорость кровотока. PI чувствителен к изменениям периферического сопротивления;
- индекс резистентности (resistance index, RI) – также отражает сопротивление дистального сосудистого русла [19];
- систола-диастолическое отношение (СДО, S/D) = PSV / EDV .

При ПЭ особое значение приобретает форма кривой кровотока в ОА, характеризующаяся двумя систолическими пиками. Важным прогностическим параметром является соотношение $PVS2/PVS1$ (PSV ratio). У здоровых беременных PVS2 всегда меньше PVS1. При развитии ПЭ на фоне увеличения общего периферического сопротивления возрастает амплитуда второй волны (PVS2), что приводит к повышению соотношения $PVS2/PVS1$ (PSV ratio) (более 0,8) и изменению формы кривой на платообразную [13, 20, 21]. Этот параметр обладает высокой диагностической чувствительностью и специфичностью [22].

ОКТ – неинвазивный метод визуализации сетчатки с высоким разрешением, позволяющий изучать ее слоистую структуру. При ПЭ ОКТ используется для выявления изменений толщины сетчатки, особенно в макулярной области. Увеличение толщины чаще всего связано с интра- и субретинальным отеком. Степень таких изменений прямо коррелирует с тяжестью ПЭ [7].

ОКТ-А – метод визуализации микроциркуляторного русла сетчатки и хориокапилляров без инъекций.

При ПЭ ОКТ-А выявляет следующие количественные изменения:

- снижение плотности сосудов как в поверхностных, так и в глубоких капиллярных сплетениях сетчатки, наиболее выраженное в периферической области. Подобные изменения могут свидетельствовать о редукции капилляров и развитии ишемии [8, 9];
- увеличение площади фовеальной аваскулярной зоны, что указывает на нарушение перфузии в центральной ямке и может предшествовать снижению остроты зрения [8];
- изменения перфузии хориокапиллярного слоя: в ряде исследований показаны уменьшение толщины хориоидеи и снижение ее перфузии, отражающие ишемию сосудистой оболочки глаза [8].

В исследовании Ç. Erkan Pota и соавт. изменения, выявленные с помощью ОКТ-А, имели место у пациенток с ПЭ даже в отсутствие видимых отклонений при стандартном офтальмологическом осмотре. Это подтверждает высокую чувствительность ОКТ-А в диагностике доклинических стадий микроангиопатии [8].

При ПЭ проблемы со зрительным нервом обычно связаны с ишемией (вследствие спазма питающих сосудов) или повышением внутричерепного давления (ВЧД) из-за отека мозга:

- ишемическая нейропатия может вызывать отек диска зрительного нерва (ДЗН), напоминающий папиллоэдему. Однако часто ДЗН выглядит нормальным (задняя ишемическая нейропатия), при этом зрение внезапно ухудшается [7, 23];
- отек ДЗН при тяжелой ПЭ и эклампсии возникает преимущественно вследствие высокого ВЧД.

В настоящее время ВЧД можно оценить неинвазивно, измерив диаметр оболочки зрительного нерва (optic nerve sheath diameter, ONSD) с помощью ультразвукового исследования. Оболочка нерва сообщается с пространством вокруг головного мозга, и ее расширение (более 5,7–6,0 мм) указывает на повышенный уровень ВЧД [24]. В исследовании у беременных с гипертензией больший ONSD ассоциировался с риском неблагоприятных исходов для новорожденного (низкая оценка по шкале Апгар, преждевременные роды) [24]. Следовательно, оценка ДЗН и ONSD важна для выявления женщин с высоким риском осложнений ПЭ и необходимости своевременного родоразрешения.

Офтальмологические маркеры в прогнозировании и диагностике преэклампсии: анализ результатов исследований

Данные доплерометрии ОА, полученные в начале беременности, свидетельствуют о том, что этот метод применим для ранней стратификации риска. Увеличение RI и PI и особенно соотношения PVS2/PVS1 (PSV ratio) на 11–13-й неделях ассоциировано с повышенной вероятностью развития ПЭ и неблагоприятных исходов для плода, в частности рождения детей с малым весом для гестационного возраста (small for gestational age, SGA) [25].

В работе N. Gana и соавт. повышенный PI в ОА в первом триместре служил значимым фактором риска рождения SGA-новорожденных, тогда как соотношение PVS2/PVS1 (PSV ratio) хорошо предсказывало развитие ПЭ (площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,97) [11, 21]. Это указывает на то, что нарушения кровообращения в ОА могут возникать за несколько месяцев до появления клинических симптомов ПЭ. Авторы подчеркивают, что изменения в ОА в первом триместре по-разному связаны с риском возникновения ранней и поздней ПЭ; необходимы дальнейшие исследования для уточнения пороговых значений показателей [11].

Аналогичные выводы представлены в исследовании М.М. Булановой и соавт., где доплерометрия ОА в первом триместре рассматривается как перспективный способ улучшения существующих скрининговых алгоритмов [13].

Метаанализ I. Sarantoglou и соавт. показал, что добавление доплерометрии ОА к стандартным скрининговым моделям (материнские факторы, САД, UtA-PI) статистически значимо повышает точность прогноза ПЭ, особенно ранней. Для прогноза ранней ПЭ комбинированный скрининг с включением соотношения PVS2/PVS1 (PSV ratio) достиг AUC 0,88 [26]. Второй триместр представляет собой важное диагностическое окно, когда патологические изменения системной гемодинамики становятся более выраженными, но клинические симптомы ПЭ еще отсутствуют [27]. Ряд исследований подтверждает высокую прогностическую ценность доплерометрии ОА в этом периоде.

Проспективное исследование P. Gbände и соавт. продемонстрировало, что измерение PSV2 в ОА на сроке 19–25 недель обладает высокой диагностической точностью для прогнозирования последующего развития ПЭ (AUC = 0,853), что позволяет рассматривать этот параметр как надежный маркер во втором триместре [28].

Е. Gyokova и соавт. также подтвердили целесообразность выполнения доплерометрии ОА на сроке 19–23 недель, отметив, что параметры кровотока в ОА могут использоваться для уточнения прогноза, особенно в отношении преждевременной ПЭ, и оптимизации мониторинга групп риска [29]. Полученные данные свидетельствуют о том, что доплерометрия ОА во втором триместре может служить эффективным инструментом стратификации риска, позволяя выделить пациенток, нуждающихся в усиленном наблюдении.

J. Arkorful и соавт. пришли к выводу, что соотношение PVS2/PVS1 (PSV ratio) и PSV2 – многообещающие прогностические маркеры. При этом PSV2 во втором триместре показал наилучшие результаты с высокой специфичностью [30].

В третьем триместре, когда ПЭ уже манифестировала, офтальмологическое обследование помогает не только верифицировать диагноз, но и оценить тяжесть состояния [31].

Обзор и метаанализ P.F.M. Vaz de Melo и соавт. продемонстрировали, что для диагностики ПЭ наиболее информативны соотношение PVS2/PVS1 (PSV ratio) и PSV2. Чувствительность и специфичность для PVS2/PVS1 составили 85 и 92%, для PSV2 – 84 и 88% соответственно [22].

M. Saleh и соавт., наблюдавшие пациенток на сроке 28–32 недели, также подтвердили, что PVS2/PVS1 (PSV ratio) и PI полезны для диагностики и их значения коррелируют с тяжестью течения ПЭ [32]. Следовательно, в третьем триместре доплерометрия ОА помогает подтвердить наличие системного вазоспазма и динамически наблюдать за состоянием пациенток.

Обзоры и метаанализы приводят убедительные доказательства в пользу выполнения доплерометрии ОА для скрининга и прогнозирования ПЭ. Эти обзоры подчеркивают, что доплерометрия ОА дополняет существующие алгоритмы, что оправдывает ее потенциальное внедрение в клиническую практику.

Изменения офтальмологических маркеров коррелируют не только с фактом развития ПЭ, но и с тяжестью ее последствий для плода и новорожденного, что делает эти маркеры инструментом стратификации риска неблагоприятных перинатальных исходов.

В работе V.N.P. Monteiro и соавт. у женщин с ПЭ более высокие значения PI и RI в ОА ассоциировались с повышенным риском рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар на пятой минуте (менее 7 баллов), необходимостью перевода новорожденного в отделение реанимации и задержкой внутриутробного развития [33]. Это свидетельствует о том, что тяжесть нарушений кровообращения у матери, оцениваемая с помощью параметров ОА, отражает степень плацентарной недостаточности и гипоксии плода.

Следовательно, доплерометрия ОА может помочь не только в прогнозировании ПЭ, но и в выделении группы пациенток с максимальным риском неблагоприятных перинатальных исходов, требующих особенно тщательного мониторинга и своевременного родоразрешения [34].

Практические аспекты и перспективы интеграции офтальмологического скрининга в алгоритм ведения пациенток

Включение офтальмологического скрининга в стандартные обследования является рациональным подходом к его внедрению в клиническую практику. Добавление данных о кровотоке (PVS2/PVS1, PSV ratio) в ОА, особенно информативно PVS2) или изменениях сосудов сетчатки к рутинным параметрам может улучшить оценку риска развития ПЭ [35]. Речь идет не о замене стандартного скрининга, а о его совершенствовании.

Метаанализ I. Sapantoglou и соавт. показывает, что добавление доплерометрии ОА к стандартному скринингу первого триместра (материнские факторы, САД, UtA-PI, биохимические маркеры) заметно увеличивает площадь под ROC-кривой для прогнозирования ранней ПЭ – с 0,85 до 0,88 [26]. Клинически это

означает перевод большинства пациенток из группы среднего риска в группу высокого риска и своевременное назначение профилактических мероприятий и лечения.

Систематические обзоры и метаанализы предоставляют наиболее убедительные доказательства клинической ценности метода. Они подчеркивают дополнительную значимость (added value) офтальмологической доплерометрии, что обосновывает ее потенциальную интеграцию в клинические протоколы. Одним из главных барьеров на пути к широкому применению метода является отсутствие единого стандарта проведения исследования. Прежде чем рассматривать интеграцию любого нового диагностического метода в рутинную практику, необходим критический анализ его сильных и слабых сторон, а также оценка экономической целесообразности.

Такой анализ позволяет определить место метода среди других, спрогнозировать потенциальные барьеры внедрения и обосновать инвестиции в обучение персонала и закупку оборудования. Для офтальмологического скрининга, основанного на доплерометрии ОА и оценке сетчатки, этот анализ особенно важен ввиду его операторозависимости и текущей стадии накопления доказательной базы.

Исследования анализа сетчатки показывают, что даже небольшие улучшения точности скрининга способны привести к значительному снижению расходов за счет предотвращения тяжелых случаев ПЭ, эклампсии, выхаживания глубоко недоношенных детей и лечения отдаленных последствий [36, 37].

Одним из наиболее прорывных направлений является использование искусственного интеллекта для автоматического анализа офтальмологических изображений. Внедрение офтальмологического скрининга в повседневную клиническую практику требует дальнейшего изучения и проведения исследований, что позволит повысить специфичность и чувствительность скрининга для прогнозирования ПЭ.

Заключение

Анализ работ, посвященных развитию ПЭ у беременных, позволяет сформулировать несколько важных выводов.

1. ПЭ остается одним из наиболее серьезных осложнений беременности, что обуславливает острую потребность в совершенствовании подходов к ее раннему прогнозированию. Повышение точности и своевременности выявления ПЭ позволит применять более эффективные меры для сохранения здоровья матери и плода.

2. При ПЭ системная эндотелиальная дисфункция, которая считается ключевым патогенетическим звеном, проявляется в изменениях микроциркуляции глаза. Это делает офтальмологический скрининг не просто желательным, а патогенетически обоснованным методом выявления группы риска. Изучение микроциркуляторного русла глаза может предоставить ценную информацию о состоянии сосудистой системы в целом.

3. Доплерометрическое исследование глазной артерии, в частности анализ таких параметров, как PVS2/PVS1 (PSV ratio) и PVS2, демонстрирует значительную прогностическую и диагностическую ценность уже с первого триместра беременности. Включение офтальмологических маркеров в стандартные скрининговые алгоритмы способно заметно повысить их общую точность. Это особенно важно для прогнозирования преждевременной и тяжелой форм ПЭ, требующих немедленного медицинского вмешательства.

Оценка клинической эффективности и экономической целесообразности внедрения комбинированных алгоритмов скрининга, включающих офтальмологические маркеры, позволит своевременно выделить группу высокого риска, провести адекватную профилактику и лечение ПЭ, снизить частоту связанных с ней осложнений и улучшить исходы беременности.

Финансирование. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Mészáros B., Kukor Z., Valent S. Recent advances in the prevention and screening of preeclampsia. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (18): 6020.
- Cuenca-Gómez D., de Paco Matallana C., Rolle V., et al. Comparison of different methods of first-trimester screening for preterm pre-eclampsia: cohort study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2024; 64 (1): 57–64.
- Нечайкин А.С., Сабашвили П.А., Романькова В.О. и др. Преэклампсия: современный взгляд на этиопатогенез и маркеры. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2025; 1 (151): 1–4.
- Peixoto-Filho F.M., Costa F.D.S., Kobayashi S., et al. Prediction and prevention of preeclampsia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2023; 45 (1): 49–54.
- Панащатенко А.С., Панова И.А., Малышкина А.И. и др. Иммунологические и патоморфологические аспекты ранней и поздней преэклампсии. *Медицинская иммунология.* 2021; 23 (4): 845–852.
- Chaemsaithong P., Gil M.M., Chaiyasit N., et al. Accuracy of placental growth factor alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase-1 or maternal factors in detecting preeclampsia in asymptomatic women in the second and third trimesters: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023; 229 (3): 222–247.
- Сорокин Е.Л., Коленко О.В., Филь А.А. Сосудистая ретиная патология у женщин после преэклампсии и при ее сочетании с хронической артериальной гипертензией. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2022; 3: 42–46.
- Erkan Pota Ç., Doğan M.E., Alkan Bülbül G., et al. Optical coherence tomography angiography assessment of retinochoroidal microcirculation differences in preeclampsia. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2024; 46: 104004.
- Wu Y., Shen L., Zhao L., et al. Noninvasive early prediction of preeclampsia in pregnancy using retinal vascular features. *NPJ Digit. Med.* 2025; 8 (1): 188.
- Alayasa N.N., Shkurat T.P. Ассоциация материнского полиморфизма AGT rs699 и преэклампсии: мета-анализ. *Живые и биокосные системы.* 2024; 50 (9).
- Gana N., Pittokopitou S., Solonos F., et al. Ophthalmic artery Doppler indices at 11–13 weeks of gestation in relation to early and late preeclampsia. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (13): 4811.
- Abdel Azim S., Wright A., Sapantzoglu I., et al. Ophthalmic artery Doppler at 19–23 weeks' gestation in pregnancies that deliver small-for-gestational-age neonates. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022; 60 (1): 52–58.
- Буланова М.М., Шамугия В.В., Панина О.Б. Показатели доплерометрии в почечных и глазных артериях матери как возможные предикторы развития преэклампсии при проведении раннего пренатального скрининга. *Врач.* 2025; 9: 42–49.
- Hasan W., Bajaj S.K., Jain A., Elahi A.A. Study of evaluation of ophthalmic artery Doppler in prediction of pre-eclampsia. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2024; 15 (6).
- Гулахмадова Ш.Б., Додхоева М.Ф., Махмадзода Ш.К. Состояние органа зрения у женщин в гестационном периоде. *Вестник Авиценны.* 2024; 26 (4): 654–666.
- Muthyal G.Y., Sakalecha A.K., Kumar G.S.H., et al. Analysis of ophthalmic artery Doppler in normotensive, preeclamptic, and eclamptic pregnancies in correlation with clinical parameters in a tertiary care hospital in India. *Cureus.* 2024; 16 (8): e74696.
- Kalafat E., Laoreti A., Khalil A., et al. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51 (6): 731–737.
- Selima E.R., Abar A.M., Dessouky B.A.E. Role of ophthalmic artery Doppler in prediction of preeclampsia. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2022; 87 (1): 1944–1952.
- Ali S., Mukasa D.C., Lukakamwa D., et al. Relationship of maternal ophthalmic artery Doppler with uterine artery Doppler, hemodynamic indices and gestational age: prospective MATERA study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2025; 65 (2): 163–172.
- Adlakha E., Khanijo V., Unni J., et al. Predictive value of ophthalmic artery Doppler in pre-eclampsia development. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 2024; 13 (12): 3691–3701.
- Gana N., Ianosev D., Allafi N., et al. Ophthalmic artery Doppler at 11–13 weeks' gestation and birth of small-for-gestational-age neonates. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (13): 4425.
- Vaz de Melo P.F.M., Roevers L., Mendonça T.M.S., et al. Ophthalmic artery Doppler in the complementary diagnosis of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023; 23 (1): 343.

23. Chen Y., Lv X., Yang L., et al. Ultrasound evaluation of the changes of ophthalmic artery Doppler and optic nerve sheath in pregnant women with FGR. *J. Ultrasound Med.* 2025; 44 (6): 1007–1015.
24. Da Mota M.F., de Amorim M.M., Correia M.D.T., Katz L. The optic nerve sheath in hypertensive disorders of pregnancy and perinatal outcomes: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024; 24 (1): 654.
25. Nicolaidis K.H., Sarno M., Wright A. Ophthalmic artery Doppler in the prediction of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 226 (2S): S1098–S1101.
26. Sapantzoglou I., Antsaklis P., Pergialiotis V., et al. Added value of ophthalmic artery Doppler in prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2025; 65 (6): 716–723.
27. Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Усмонов С.К. Риски развития рецидивной преэклампсии у беременных с преэклампсией в репродуктивном анамнезе. *Medical Science of Uzbekistan.* 2025; 4 (4): 24–31.
28. Gbande P., Kake M.D.D., N'timon B., et al. Use of Doppler of the ophthalmic artery between 19 and 25 weeks of gestation for the prediction of preeclampsia: a prospective longitudinal study. *J. Clin. Ultrasound.* 2026; 54 (4): 793–780.
29. Gyokova E., Hristova-Atanasova E., Iskrov G. Preeclampsia management and maternal ophthalmic artery Doppler measurements between 19 and 23 weeks of gestation. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (4): 950.
30. Arkorful J., Browne J.L., Adu-Bonsaffoh K., et al. Predictive accuracy of ophthalmic artery Doppler for pre-eclampsia: a systematic review. *BMJ Open.* 2025; 15 (6): e094348.
31. Mansukhani T., Wright A., Arechvo A., et al. Ophthalmic artery Doppler at 36 weeks' gestation in prediction of pre-eclampsia: validation and update of previous model. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2024; 63 (2): 230–236.
32. Saleh M., Naemi M., Aghajanian S., et al. Diagnostic value of ophthalmic artery Doppler indices for prediction of preeclampsia at 28–32 weeks of gestation. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2023; 160 (1): 120–130.
33. Monteiro V.N.P., de Oliveira C.A., Gomes Junior S.C., et al. Ophthalmic artery Doppler as a predictor of adverse neonatal outcomes in women with preeclampsia. *J. Clin. Ultrasound.* 2025; 53 (3): 504–509.
34. Singh M. Evaluation of maternal ophthalmic artery Doppler indices and its correlation with mean arterial blood pressure in pregnant Indian women: a cross-sectional observational study. *European Journal of Medical and Health Sciences.* 2024; 6 (5): 77–83.
35. Kaplan A., Özel A., Yalçınkaya C., et al. Evaluation of ophthalmic artery Doppler parameters in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Geburtshilfe Neonatol.* 2025; 229 (1): 22–28.
36. Heydari K., Enichen E.J., Li B., Kvedar J.C. Leveraging retinal vascular features in non-invasive, early diagnosis of preeclampsia. *NPJ Digit. Med.* 2025; 8 (1): 422.
37. Agrawal A., Tripathi P.S., Chouhan P., et al. Role of ophthalmic artery Doppler to predict late onset preeclampsia. *J. Heart Valve Dis.* 2025; 30 (6): 188–195.

Preeclampsia and Ophthalmic Screening of Pregnant Women: Relationship and Significance in the Diagnosis of the Disease

S.G. Tsakhilova, PhD, Prof.¹, I.R. Safaryan, PhD¹, O.V. Konyshева, PhD^{1,2}, N. Sakvarelidze, PhD¹

¹ Russian University of Medicine

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

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

Objective – to systematize, based on a review of current literature, the data on the relationship between ophthalmologic screening and the diagnosis of preeclampsia (PE) in pregnant women.

Discussion. PE remains one of the most serious complications of pregnancy. Early diagnosis and screening play a significant role in reducing morbidity, especially in high-risk groups. The relationship between systemic vascular pathology in PE and changes in the organ of vision is based on systemic endothelial dysfunction caused by an imbalance of angiogenic factors. Generalized vasospasm and endothelial dysfunction in PE affect the ocular vessels, which serve as a convenient model for studying microcirculatory disorders.

Detailed examination of ocular structures allows insight into the state of the microvasculature, which is frequently affected by changes in PE. The condition of the ocular fundus and the characteristics of blood flow in the ophthalmic artery may be considered early markers of vascular disorders that appear before the overt symptoms of PE. Ophthalmoscopy helps to detect minimal vascular changes (narrowing, tortuosity), while dopplerometry of blood flow in the ophthalmic artery can record abnormalities in the velocity and volume of circulating blood. Such changes, identified using modern diagnostic methods, may indicate adverse processes associated with endothelial dysfunction and characteristic of PE. Thus, data from ophthalmologic examination can contribute to early diagnosis of the disease and timely initiation of therapy.

Conclusion. Evaluating the clinical efficacy and cost-effectiveness of implementing combined screening algorithms that include ophthalmologic markers is aimed at timely identification of high-risk groups, prevention and treatment of PE, reducing the incidence of its complications, and improving perinatal outcomes.

Keywords: preeclampsia, ophthalmologic screening, pregnancy, dopplerometry

19
20
НОЯБРЯ



Евразийский международный
медицинский форум

ЕММФ **2026**

Технический организатор



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

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

³ Российский университет медицины

Терапевтический потенциал PRP при склерозирующем лихене вульвы: анализ эффективности и перспективы применения

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3}, И.А. Меленчук¹, С.Т. Беркелиева²

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

Для цитирования: Сибирская Е.В., Меленчук И.А., Беркелиева С.Т. Терапевтический потенциал PRP при склерозирующем лихене вульвы: анализ эффективности и перспективы применения. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 70–77.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-70-77

Цель – оценить эффективность плазмы, обогащенной тромбоцитами (platelet-rich plasma, PRP), в снижении выраженности симптомов и улучшении гистологической картины при склерозирующем лихене вульвы (СЛВ) в сравнении с топическими глюкокортикостероидами.

Материал и методы. Поиск работ осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Lancet, CyberLeninka по ключевым словам: PRP, склерозирующий лихен, детский склероатрофический лихен, регенеративная медицина, лечение склерозирующего лихена. Критерии включения предусматривали отбор пациенток любого возраста с подтвержденным СЛВ, получавших инъекции PRP на фоне отмены другой терапии. Выявлено семь работ (одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, пять неконтролируемых, один клинический случай). Из-за гетерогенности дизайна проведен качественный анализ с использованием графика forest plot без объединения данных.

Результаты. Эффект аутологичной PRP обусловлен противовоспалительным, антифибротическим и регенераторным действием. Во всех исследованиях зафиксирована положительная динамика гистологических и клинических показателей. Однако данные следует интерпретировать с осторожностью из-за гетерогенности протоколов, различий в шкалах оценки и риска систематических ошибок.

Выводы. Аутологичная PRP – безопасный и перспективный метод лечения СЛВ (отсутствие серьезных побочных эффектов, абсолютных противопоказаний, возможность применения при резистентных формах и у детей). На этом основании ее можно рассматривать как потенциальную терапию первой линии. Для окончательного подтверждения такого статуса необходимы дальнейшие стандартизированные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.

Ключевые слова: плазма, обогащенная тромбоцитами, склерозирующий лихен, детский склероатрофический лихен, регенеративная медицина, лечение склерозирующего лихена

Введение

Склерозирующий лихен вульвы (СЛВ) – хроническое воспалительное заболевание вульвы неясной этиологии, характеризующееся злокачественным потенциалом; чаще встречается в препубертатном и постменопаузальном возрасте [1, 2]. В основе патогенеза лежат аутоиммунные, генетические и инфекционные механизмы [3, 4].

Клинически СЛВ проявляется поражением межлабиальных борозд, половых губ и клитора. К ранним симптомам относят фарфорово-белые пятна, папулы и трещины. На поздних стадиях развиваются атрофия и депигментация кожи, резорбция половых губ и стеноз входа во влагалище. Основные симптомы включают интенсивный зуд, боль, дизурию и диспареунию.

Первой линией терапии СЛВ являются топические глюкокортикостероиды (тГКС). Они обладают

противовоспалительным действием, однако вызывают побочные эффекты: атрофию кожи, рубцевание, присоединение инфекций. Их применение в педиатрической практике ограничено. В связи с этим ведется активный поиск альтернативных методов, в том числе с использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами (platelet-rich plasma, PRP).

PRP – аутологичный продукт с высоким содержанием тромбоцитов и биоактивных веществ, которые при активации тромбоцитов стимулируют регенерацию и ангиогенез. PRP применяется у взрослых и детей, однако методики ее использования требуют дальнейшего изучения.

Цель – проанализировать эффективность PRP в уменьшении выраженности симптомов и улучшении гистологической картины при СЛВ в сравнении с тГКС.

Задачи:

- обобщить современные данные о применении PRP при СЛВ;
- проанализировать существующие схемы лечения;
- определить перспективные направления применения PRP при СЛВ, в частности в педиатрической практике.

Материал и методы

Поиск статей, посвященных применению PRP при СЛВ и опубликованных за период 2016–2023 гг., осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, Lancet, CyberLeninka по ключевым словам: PRP; склерозирующий лихен, детский склероатрофический лихен, регенеративная медицина, лечение склерозирующего лихена.

В анализ включались клинические случаи, неконтролируемые исследования и рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РПКИ). Обязательными критериями служили: наличие данных в динамике (до и после вмешательства), описание протокола введения PRP (схема, объем), а также оценка эффективности по данным гистологического исследования (биопсия) или стандартизированным шкалам оценки симптоматики: CSS (Clinical Severity Score – клиническая шкала тяжести заболевания), ВАШ (визуальная аналоговая шкала), IGA (Investigator's Global Assessment – общая оценка заболевания исследователем), DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни), QoL (Quality of Life – качество жизни), FSFI (Female Sexual Function Index – индекс женской сексуальной функции), ICIQ-VS (International Consultation on Incontinence Questionnaire Vaginal Symptoms Module – опросник Международного консультативного комитета по недержанию, модуль оценки вагинальных симптомов). В одном исследовании учитывалось изменение площади очагов поражения и необходимость возобновления терапии тГКС в отдаленном периоде.

Критерии включения:

- популяция: женщины с верифицированным диагнозом СЛВ, подтвержденным результатами биопсии или кольпоскопии;
- вмешательство: курсовое интралезиональное введение PRP; на период инъекций отмена терапии тГКС.

В неконтролируемых исследованиях эффективность оценивалась путем сравнения показателей до и после лечения. В РПКИ проводилось прямое сравнение групп вмешательства и контроля (плацебо).

Методологическое качество неконтролируемых исследований оценивали с помощью контрольного перечня JBI (Joanna Briggs Institute) [5]. Качество клинического случая анализировали по соответствующему чек-листу JBI [6]. Риск систематических ошибок в единственном РПКИ оценивали с помощью инструмента Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0) [7].

Вследствие значительной гетерогенности дизайнов исследований и методов оценки результатов проведение метаанализа было признано нецелесообразным. Для визуализации данных неконтролируемых исследований, в которых в качестве оценки симптомов использовалось процентное количество пациентов с улучшением клинического течения, был построен график forest plot. Результаты исследований с гистологическими данными, а также клинический случай представлены описательно.

Механизм действия PRP и примеры применения в клинической практике

PRP представляет собой концентрат тромбоцитов, получаемый путем центрифугирования цельной крови. Его активация приводит к высвобождению большого количества биологически активных веществ. В настоящее время этот метод лечения часто применяется в различных областях медицины, таких как дерматология, ортопедия, урология [8, 9]. PRP при СЛВ демонстрирует клиническую эффективность за счет модуляции воспалительного ответа, стимуляции регенерации тканей и подавления фиброза [10–12].

PRP содержит широкий спектр факторов роста, цитокинов и регуляторных молекул:

- тромбоцитарный фактор роста стимулирует пролиферацию фибробластов и ангиогенез;
- фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) восстанавливает микроциркуляцию в ишемизированных участках кожи;
- эпидермальный фактор роста ускоряет реэпителизацию атрофичных зон;
- трансформирующий фактор роста бета (ТФР-бета) регулирует баланс синтеза и деградации коллагена;
- фактор роста фибробластов стимулирует регенерацию дермы и синтез эластина.

Кроме того, высвобождение структурных белков (фибронектина и тромбоспондина) создает каркас для миграции клеток и их взаимодействия с внеклеточным матриксом [13].

Противовоспалительная активность PRP продемонстрирована во многих исследованиях. PRP модулирует иммунный ответ за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ-17) и увеличения уровня их антагонистов. Более того, высвобождаемая активированными тромбоцитами арахидоновая кислота преобразуется в липоксин, способный снижать активацию нейтрофилов и предотвращать диapedез [14]. Тем не менее разные концентрации и составы PRP неодинаково влияют на изменение иммунного ответа. В экспериментальных исследованиях показано, что низкие концентрации тромбоцитов и лейкоцитов влияют на хондроциты, активируя анаболические реакции и повышая экспрессию коллагена II и агрекана. Напротив, высокие концентрации реализуют иные механизмы действия и увеличивают экспрессию цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, VEGF и ТФР-бета. Благодаря действию провоспалительных цитокинов PRP с высоким содержанием тромбоцитов и лейкоцитов оказывает более агрессивное воздействие на клетки [15, 16].

Антифибротический эффект обеспечивается за счет ингибирования ТФР-бета/Smad-пути, ответственного за избыточный синтез коллагена, а также за счет активации матриксных металлопротеиназ, разрушающих склерозированную ткань. Экспериментальные и клинические данные подтверждают, что PRP уменьшает склероз за счет снижения плотности коллагена I типа, купирует зуд и восстанавливает эластичность тканей.

Регенерация эпидермиса и дермы обеспечивается не только высвобождением большого количества факторов роста, но и увеличением уровня экспрессии коллагена II типа

и агрегация одновременно с уменьшением их ингибирования ИЛ-1-бета [17]. Дальнейшее повреждение при воспалении ограничивается высвобождением фактора роста гепатоцитов, который через сигнальный путь NF- κ B приводит к подавлению экспрессии провоспалительных цитокинов [18]. За счет ТФР-бета также снижается хемотаксис моноцитов, что уменьшает риск дальнейшего повреждения [19]. Показано, что PRP снижает избыточное количество оксида азота (NO), который в больших концентрациях уменьшает активность синтеза коллагена и индуцирует клеточный апоптоз [20].

В настоящее время PRP применяется в качестве альтернативной терапии в случае неэффективности тГКС при СЛВ наряду с лазеротерапией [21–25]. Несмотря на отсутствие унифицированной схемы введения препарата и способов приготовления PRP, этот метод имеет ряд преимуществ перед тГКС. Например, абсолютные противопоказания к использованию аутологичной PRP связаны только с заболеваниями крови (синдром дисфункции тромбоцитов, критическая тромбоцитопения) и сепсисом. Однако в этих случаях можно использовать плазму, полученную из гетерологичной крови [26]. Кроме того, данный метод характеризуется меньшей частотой возникновения побочных эффектов, которые включают в себя только аллергические реакции, а также рисков, связанных с проведением самой инъекции (риск инфекции в месте инъекции и непреднамеренное повреждение нервов или кровеносных сосудов). Это делает метод перспективным для дальнейшего изучения.

PRP нередко применяется в педиатрической практике, например в целях ускорения заживления ожоговых ран, в том числе благодаря способности снижать невропатическую боль [27]. За счет способности стимулировать регенераторные процессы PRP используется при хирургических вмешательствах. PRP, нанесенная сразу после тонзиллэктомии на ложе миндалин, ускоряет процесс заживления, уменьшает послеоперационную боль и частоту возникновения кровотечений [28]. В травматологии этот метод применяется для восстановления суставного хряща [29]. Как уже отмечалось, PRP содержит ряд факторов роста, которые способствуют фолликулярной дифференцировке, индукции фазы анагена, ангиогенезу, синтезу внеклеточного матрикса, что подтверждается ее успешным применением у пациентов с андрогенитальной алопецией [30].

Несмотря на выраженный клинический эффект, данный метод имеет ограничения, и его эффективность зависит от ряда факторов, например от гетерогенности препаратов PRP (концентрация тромбоцитов, наличие лейкоцитов – LP-PRP, LR-PRP, P-PRP), а также от методов активации (тромбин или кальций влияют на кинетику высвобождения факторов).

Сравнительная эффективность PRP и тГКС

Первой линией терапии СЛВ является применение сверхмощных или мощных тГКС.

В европейских клинических рекомендациях предусмотрен трехмесячный курс лечения тГКС. Как показали рандомизированные исследования, такое лечение снижает выраженность СЛВ у 75–90% пациенток. В то же время в группе плацебо улучшение наблюдается у 10% [31, 32].

В некоторых источниках указывается, что у девочек и женщин длительная терапия тГКС оправдана даже при наличии минимальных жалоб, поскольку приводит к длительной ремиссии в 90–100% случаев.

После достижения клинической ремиссии рекомендован переход на индивидуально подобранный режим поддерживающей терапии, как правило предусматривающий использование тГКС два-три раза в неделю. Строгое соблюдение режима применения тГКС дважды в неделю ассоциировано с подавлением симптоматики у 93,3% пациенток, тогда как при нерегулярном использовании тГКС этот показатель снижается до 58% [33, 34]. Кроме того, доказана эффективность поддерживающей терапии тГКС в предотвращении прогрессирования фиброза и формирования рубцовых изменений: частота образования спаек составляет 3,4% в группе с регулярным применением и 40% – в группе с нерегулярным. Указанные эффекты сохраняются в отдаленном периоде, что подтверждено данными наблюдения через 4,7 года. Однако для достижения такого эффекта необходимо регулярное использование тГКС, что возможно только при высокой комплаентности.

Несмотря на высокую клиническую эффективность, необходимо учитывать риск развития побочных эффектов, ассоциированных с пролонгированным применением тГКС. К локальным осложнениям относятся атрофия и истончение эпидермиса и дермы, подавление синтеза коллагена и эластина, угнетение эндотелиального фактора роста сосудов, повышение ломкости сосудов, в редких случаях – развитие системных эффектов. Учет потенциальных нежелательных явлений особенно важен в педиатрической практике в связи с особенностями кожного барьера у детей. Согласно имеющимся данным, эффективность терапии аутологичной PRP уступает таковой тГКС. Это может быть связано с ограниченной доказательной базой PRP, представленной в настоящее время единственным плацебо-контролируемым исследованием. Между тем эффективность тГКС подтверждена крупными рандомизированными исследованиями. Дополнительными факторами, затрудняющими оценку эффективности PRP, являются малый объем выборок и отсутствие унифицированных протоколов применения PRP. PRP с учетом более благоприятного профиля безопасности по сравнению с тГКС представляется перспективным направлением в лечении СЛВ.

Анализ клинических исследований

Проведенный анализ позволил выявить семь исследований, посвященных применению аутологичной PRP при СЛВ и опубликованных за период 2016–2023 гг., с разным уровнем доказательности. Возраст пациенток в исследуемых когортах варьировал от 21 до 88 лет, а размер выборки – от 1 до 51 человека. Данные об использовании PRP при СЛВ в педиатрической популяции в доступной литературе отсутствуют. Не зафиксировано и корреляции между возрастом пациенток и эффективностью терапии. Диагноз во всех рассмотренных работах верифицирован гистологически (посредством биопсии) либо (в одном случае) с помощью вульвоскопии/кольпоскопии. В трех исследованиях терапия PRP назначалась на фоне неэффективности тГКС, прием которых прекращался на время проведения инъекций.

Для оценки качества неконтролируемых исследований и серий случаев использовалась шкала JBI; полученные результаты отражены в табл. 1. В данных исследованиях риск систематической ошибки оценен как умеренный. Отчет о клиническом случае оценивался по соответствующей шкале JBI: выполнены критерии 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, что соответствует высокому качеству исследования. РПКИ оценивалось по шкале Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0). Общий риск систематической ошибки в данном исследовании по всем критериям признан вызывающим некоторые сомнения. Риск систематической ошибки из-за процесса рандомизации оценен как вызывающий некоторые сомнения вследствие неодинакового количества пациентов в основной и контрольной группах – 19 и 10 соответственно. Таким образом, к результатам следует относиться с осторожностью.

Необходимо отметить, что в большинстве публикаций отсутствуют детали, касающиеся методики приготовления PRP (тип активатора, техника и время центрифугирования). Во всех исследованиях препарат вводился

в поврежденные участки кожи. В некоторых случаях процедура проводилась под местной анестезией. Подробные схемы лечения и основные результаты исследований представлены в табл. 2.

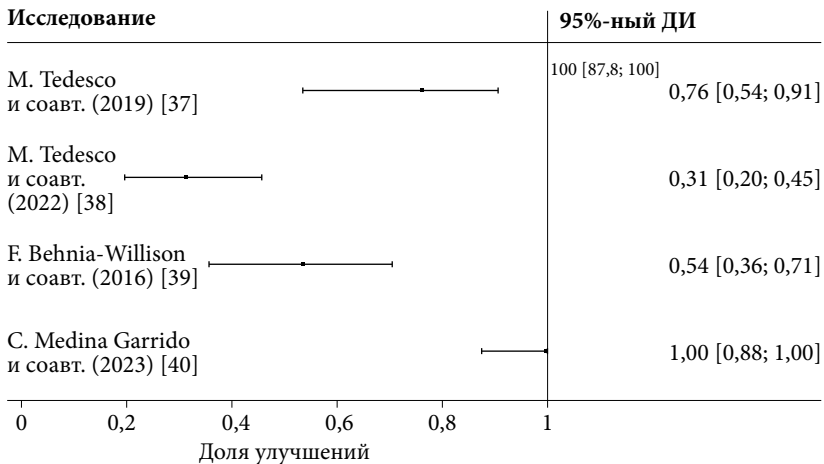
Таблица 1. Результаты оценки качества неконтролируемых исследований с использованием чек-листа JBI

Авторы, год исследования, ссылка	Выполненные критерии	Невыполненные критерии	Итоговый балл
A.T. Goldstein и соавт. (2017) [35]	1–5, 8	6, 7, 9, 10	6 (умеренный риск систематической ошибки)
M. Tedesco и соавт. (2019) [37]	1–7	8–10	7 (умеренный риск систематической ошибки)
M. Tedesco и соавт. (2022) [38]	1–5, 7	6, 8–10	6 (умеренный риск систематической ошибки)
F. Behnia-Willison и соавт. (2016) [39]	1–5, 10	6–9	6 (умеренный риск систематической ошибки)
C. Medina Garrido и соавт. (2023) [40]	1–5, 8, 10	6, 7, 9	7 (умеренный риск систематической ошибки)

Таблица 2. Сводные данные о дизайне, методах и исходах исследований

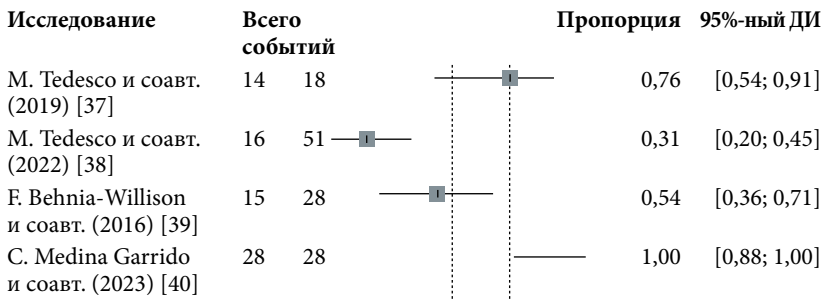
Авторы, год исследования, ссылка	Количество пациенток, абс.	Метод введения PRP	Метод оценки	Результаты	Тип исследования
A.T. Goldstein и соавт. (2017) [35]	15	2 раза (5 мл) с интервалом 6 недель	Биопсия через 6 недель после последней инъекции (0–3 балла) Клинические симптомы: зуд и жжение по ВАШ; IGA	Уменьшение воспаления по данным биопсии: 58,3%; отсутствуют изменения: 25%; минимальные изменения: 16,7%; 2 пациентки не завершили протокол, 1 отказалась от биопсии. Изменения статистически незначимы	Неконтролируемое рандомизированное
A.T. Goldstein и соавт. (2019) [36]	29	2 раза (5 мл) с интервалом 6 недель	Биопсия (0–3 балла) Клинические симптомы (CSS)	Группа PRP: уменьшение воспаления – 26,3%; без изменений – 52,6%; увеличение воспаления – 21,1%. Группа плацебо: уменьшение воспаления – 50%; без изменений – 40%; увеличение воспаления – 10%. Результат статистически незначим	Неконтролируемое рандомизированное
M. Tedesco и соавт. (2019) [37]	18	3 раза (4 мл) с интервалом 15 дней	Клинические симптомы через 12 месяцев	Улучшение симптомов – 76,4% женщин	Неконтролируемое рандомизированное
M. Tedesco и соавт. (2022) [38]	51	3 раза (4 мл) с интервалом 15 дней	DLQI (0–3 балла); QoL Клинические симптомы через 6 месяцев	Боль – изначально 33,3% пациенток, снижение до 7,8%; жжение – 51%, снижение до 15,7%; зуд – 80,4%, снижение до 21,6%; диспареуния – 37,3%, снижение до 31,4%	Неконтролируемое рандомизированное
F. Behnia-Willison и соавт. (2016) [39]	28	3 раза с интервалом 4–6 недель и 1 раз через 12 месяцев, объем инъекций не указан	Клинические симптомы через 12 месяцев Размер поражения Необходимость в применении тГКС	Отсутствие симптомов – 53,6%; интермиттирующие симптомы – 46,4%. Отсутствие поражения – 28,6%; уменьшение – 60,7%; без изменений – 10,7%. Через 12 месяцев 82,1% пациенток не нуждались в использовании тГКС	Неконтролируемое рандомизированное
C. Medina Garrido и соавт. (2023) [40]	28	2 раза (4 мл) с интервалом 4–6 недель	Клинические симптомы (CSS) оценивались изначально, после введений, через 6 и 12 месяцев Субъективное улучшение (0–3 балла)	Зуд – снижение с 6,8 до 4 баллов через 12 месяцев; жжение – снижение с 5,8 до 3,5 балла; боль – снижение с 4,1 до 1,6 балла Увеличение с 1,9 до 2,6 балла	Неконтролируемое рандомизированное
D. Franic и соавт. (2018) [41]	1	2 раза (4 и 8 мл) с интервалом 2 месяца	Биопсия Клинические симптомы FSFI ICIQ-VS	Восстановление эпидермиса Отсутствие симптомов FSFI увеличился с 3,6 до 32,6 балла ICIQ-VS уменьшился с 42 до 7 баллов	Клинический случай

Объединение результатов исследований не выполнялось из-за высокой клинической и методологической гетерогенности, обусловленной различными схемами введения препаратов и методами оценки, поэтому был выполнен качественный анализ данных.



Примечание. На оси X (доля улучшений) указана доля пациентов, имевших клиническое улучшение в отдаленном периоде лечения методом PRP. Квадратами обозначена доля улучшений в каждом исследовании. Горизонтальными линиями обозначены доверительные интервалы (разброс возможных истинных значений). Доверительные интервалы частично перекрываются лишь для некоторых пар исследований. При разных методах введения доля улучшения составила в среднем 54%. Однако без контрольной группы невозможно определить, какая часть эффекта связана с самим препаратом, а какая – с эффектом плацебо или естественным течением болезни.

Рис. 1. Доля пациенток с клиническим улучшением в отдаленном периоде после применения PRP по данным отдельных рандомизированных неконтролируемых исследований (точечные оценки и ДИ)



Гетерогенность – 71,9%; $I^2 = 3,5840$; $p = 0,0136$

Примечание. Гетерогенность значима ($p = 0,0136$), поэтому суммарные эффекты не интерпретируются. График используется исключительно для визуального сравнения разброса наблюдаемых долей улучшений при разных протоколах введения. В двух исследованиях М. Tedesco и соавт. [37, 38] с одинаковым протоколом введения, но с разными сроками оценки (12 и шесть месяцев) отмечались существенные различия в доле улучшений: 76,4 и 31,4% соответственно (95%-ные ДИ не перекрываются). Хотя на первый взгляд может показаться, что препарат проявляет эффект только в долгосрочной перспективе, такое объяснение маловероятно, поскольку обычный терапевтический эффект не нарастает так значительно спустя шесть месяцев после окончания введения. Скорее всего, различия связаны с гетерогенностью выборок (исходная тяжесть состояния, возраст, коморбидность), различным естественным течением заболевания в исследуемых когортах или неконтролируемыми факторами. Отсутствие контрольной группы не позволяет определить истинную причину различий.

Рис. 2. Forest plot график доли пациенток с клиническим улучшением (95%-ный ДИ)

В двух исследованиях применяли идентичную схему терапии – двукратное введение 5 мл PRP с шестинедельным интервалом [35, 36]. Эффективность оценивали на основании гистологических данных и динамики клинической симптоматики. При этом в обоих исследованиях зафиксировано отсутствие статистически значимого улучшения симптомов. Гистологическое улучшение в виде снижения интенсивности воспаления наблюдалось в среднем в 50% случаев.

Результаты РПКИ 2019 г. не выявили статистически значимых различий между группой вмешательства и группой плацебо. Важным ограничением данного исследования стала диспропорция численности групп (19 человек в группе лечения против десяти в группе плацебо), что могло стать причиной ложноотрицательного результата.

Несмотря на схожие показатели гистологического ответа, проведение метаанализа невозможно из-за существенных различий в дизайне исследований. В связи с этим результаты РПКИ – исследования с более высоким уровнем доказательности – следует интерпретировать как наиболее надежные.

В остальных включенных в обзор работах эффективность терапии оценивали исключительно на основании динамики клинической симптоматики в отдаленном периоде (через 6–12 месяцев после завершения курса инъекций), при этом использовались различные оценочные шкалы. Результаты были представлены как изменение доли пациенток с улучшением клинической картины до и после лечения.

В двух других исследованиях применяли протокол, предусматривавший трехкратное введение 4 мл PRP с 15-дневным интервалом [37, 38]. При этом в работе 2019 г. улучшение симптоматики зафиксировано у 76,4% пациенток при наблюдении через 12 месяцев. В более позднем исследовании тех же авторов (2022) аналогичный положительный эффект отмечался лишь у 31,4% женщин к шестому месяцу наблюдения. В исследовании Ф. Behnia-Willison и соавт. объем вводимого препарата не указан, однако использован иной протокол введения: четыре инъекции (три с интервалом 4–6 недель и одна через 12 месяцев) [39]. Полный регресс симптомов СЛВ через 12 месяцев после последней инъекции наблюдался у 53,6% пациенток. Помимо оценки симптомов авторы провели объективный мониторинг размера очагов поражения: их полное исчезновение зарегистрировано у 28,6% пациенток, а уменьшение площади – у 60,7%. Кроме того, у 82,1% участниц исследования по его окончании отсутствовала необходимость в применении тГКС.

В отдельном клиническом случае имел место значительный положительный эффект после двух инъекций (4 и 8 мл соответственно) с двухмесячным интервалом: наблюдались гистологически подтвержденная нормализация структуры эпидермиса и полное купирование симптоматики [40]. Однако ввиду формата описания (клинический случай) эти данные имеют более низкую достоверность.

Для наглядного обобщения результатов неконтролируемых исследований с сопоставимыми методами оценки был построен forest plot график (рис. 1 и 2).

Поскольку в исходных публикациях отсутствовали значения 95%-ного доверительного интервала (ДИ), они были рассчитаны аналитическим методом Уилсона (табл. 3).

Анализ графика forest plot позволяет заключить, что во всех четырех исследованиях точечные оценки эффективности свидетельствуют о положительном влиянии PRP-терапии.

Доверительные интервалы частично перекрываются лишь для некоторых пар исследований, что отражено на рис. 1. Частичное перекрытие доверительных интервалов, с одной стороны, указывает на потенциальную эффективность метода, требующую подтверждения РПКИ. С другой стороны, наблюдается выраженная гетерогенность данных, что указывает на необходимость поиска ее источников (различия в методиках введения PRP, характеристиках пациентов).

Результаты исследования 2023 г. указывают на 100%-ную эффективность терапии, что подтверждается узким ДИ [41]. Важно отметить, что данный результат основан исключительно на субъективной оценке симптоматики самими пациентками, что требует его осторожной интерпретации ввиду потенциального риска систематической ошибки.

Наблюдается количественная диспропорция точечных оценок двух исследований (76,4 и 53,6%), однако доверительные интервалы перекрываются, что свидетельствует об отсутствии статистически значимого расхождения между этими двумя исследованиями. В исследовании 2022 г. зафиксирована минимальная эффективность – 31,4% [38].

Широкие ДИ в большинстве исследований отражают малый объем выборок и, как следствие, высокую неопределенность в оценке истинного эффекта, что ставит под вопрос статистическую мощность исследований.

Обсуждение

Механизм терапевтического действия аутологичной PRP при СЛВ предполагает многофакторное воздействие, направленное на подавление воспаления, уменьшение фиброза и стимуляцию регенерации тканей. Результаты отдельных исследований демонстрируют позитивную динамику, подтвержденную как гистологически (данные биопсии), так и клинически (редукция симптоматики).

К потенциальным преимуществам метода относится его благоприятный профиль безопасности. В отличие от тГКС, которые при длительном применении ассоциированы с риском местных и системных нежелательных явлений, PRP характеризуется отсутствием значимых побочных эффектов, за исключением преходящих реакций, связанных с инвазивностью процедуры. Кроме того, метод практически не имеет абсолютных противопоказаний и может обеспечивать более высокую приверженность лечению благодаря ограниченному числу процедур по сравнению с тГКС, требующими постоянного длительного применения.

Таблица 3. Расчет доверительных интервалов неконтролируемых рандомизированных исследований методом Уилсона

Авторы, год исследования, ссылка	Улучшение, %	Нижний ДИ, %	Верхний ДИ, %	Схема введения PRP
М. Tedesco и соавт. (2019) [37]	76,4	53,6	90,9	3 раза с интервалом 15 дней, 4 мл
М. Tedesco и соавт. (2022) [38]	31,375 (общий процент улучшения)	19,7	45,8	3 раза с интервалом 15 дней, 4 мл
F. Behnia-Willison и соавт. (2016) [39]	53,6	35,7	70,6	3 раза с интервалом 4–6 недель и 1 раз через 12 месяцев, объем не указан
С. Medina Garrido и соавт. (2023) [40]	100	87,7	100	2 раза с интервалом 4–6 недель, 10 мл

Вместе с тем интерпретация результатов имеющихся исследований ограничена значительной методологической гетерогенностью, вариабельностью протоколов приготовления и введения PRP, различиями в критериях оценки эффективности, а также малым объемом выборок, что не позволяет сделать однозначных выводов об эффективности метода. Для подтверждения клинической ценности PRP при СЛВ необходимы стандартизация методики, проведение РПКИ с достаточной мощностью и поиск предикторов ответа на терапию.

Таким образом, на текущий момент доказательная база недостаточна для рассмотрения PRP в качестве альтернативы терапии первой линии (тГКС). Однако перспективность данного подхода, особенно при резистентных формах заболевания, непереносимости тГКС и высоком риске развития побочных эффектов (в частности, в педиатрической практике), обосновывает необходимость его дальнейшего изучения [42, 43].

Заключение

Применение аутологичной PRP при СЛВ представляет собой перспективное направление терапии с многофакторным механизмом действия и благоприятным профилем безопасности. Отдельные исследования демонстрируют обнадеживающие гистологические и клинические результаты. Однако ввиду методологической гетерогенности работ, вариабельности протоколов, различий в методах оценки результатов и малого объема выборок текущая доказательная база недостаточна для использования PRP в качестве альтернативы терапии первой линии тГКС. Перспективность метода, особенно при резистентных формах заболевания и высоком риске осложнений на фоне стандартной терапии, обосновывает необходимость дальнейших рандомизированных контролируемых исследований со стандартизированными протоколами лечения. 📌

Литература

1. Адамян Л.В., Шарков С.М., Сибирская Е.В. и др. Склероатрофический лишай вульвы у девочек. Российский педиатрический журнал. 2021; 24 (5): 356–360.
2. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Ивановская Т.Н. и др. Склероатрофический лишай вульвы. Учебное пособие. М.: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), 2024.
3. Порсохонова Д.Ф., Рахматуллаева С.Н., Якубович А.И. и др. Факторы риска дистрофических заболеваний вульвы – клинико-эпидемиологическое исследование. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017; 4 (3): 154–158.
4. Torres A., Zaborek-Lyczba M., Lyczba J., et al. The importance of immunological disorders in the pathogenesis of lichen sclerosus in pediatric patients: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (22): 14212.
5. JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series. Joanna Briggs Institute. 2020. URL: https://jbi.global/sites/default/files/2020-07/Checklist_for_Case_Series_0.pdf (дата обращения: 01.09.2025).
6. JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports. Joanna Briggs Institute. 2017. URL: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Reports2017_0.pdf (дата обращения: 01.09.2025).
7. Cochrane Risk of Bias 2 Tool (RoB 2). Cochrane Methods. URL: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2> (дата обращения: 01.09.2025).
8. Mardiyani Kurniawati E., Anisah Rahmawati N., Hardianto G., et al. Role of platelet-rich plasma in pelvic floor disorders: a systematic review. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2024; 21 (12): 957–974.
9. Vladulescu D., Scurtu L.G., Simionescu A.A., et al. Platelet-rich plasma (PRP) in dermatology: cellular and molecular mechanisms of action. *Biomedicines.* 2023; 12 (1): 7.
10. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Меленчук И.А. и др. Новые подходы к лечению склеротического лишая вульвы в педиатрии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (23): 10–15.
11. Сибирская Е.В., Меленчук И.А., Беркелиева С.Т. Эффективность применения PRP в лечении склероатрофического лишая вульвы: клинические результаты и перспективы. XXXVIII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». М., 2025.
12. Shang X., Chen C., Ma H., et al. Application of clitoris exposure + episioleptomy + dermabrasion + platelet-rich plasma injection + chemexfoliation in vulvar lichen sclerosus. *Front. Pediatr.* 2023; 11: 1276786.
13. De Ponte A., Cabrera S., Sparice S.S.B., et al. Platelet-rich plasma in the management of vulvovaginal disorders: a systematic review. *J. Sex. Med.* 2026; 23 (1): qdaf307.
14. Di Mitri M., D'Antonio S., Collautti E., et al. Platelet-rich plasma in pediatric surgery: a comprehensive review. *Children (Basel).* 2024; 11 (8): 971.
15. Kennedy M.I., Whitney K., Evans T., LaPrade R.F. Platelet-rich plasma and cartilage repair. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2018; 11 (4): 573–582.
16. Cavallo C., Filardo G., Mariani E., et al. Comparison of platelet-rich plasma formulations for cartilage healing: an in vitro study. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2014; 96 (5): 423–429.
17. Sundman E.A., Cole B.J., Fortier L.A. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am. J. Sports Med.* 2011; 39 (10): 2135–2140.
18. Xie X., Wang Y., Zhao C., et al. Comparative evaluation of MSCs from bone marrow and adipose tissue seeded in PRP-derived scaffold for cartilage regeneration. *Biomaterials.* 2012; 33 (29): 7008–7018.
19. Parrish W.R., Roides B. Platelet rich plasma in osteoarthritis: more than a growth factor therapy. *Musculoskelet Regen.* 2017; 3: e1518.
20. Giannopoulou M., Dai C., Tan X., et al. Hepatocyte growth factor exerts its anti-inflammatory action by disrupting nuclear factor-kappaB signaling. *Am. J. Pathol.* 2008; 173 (1): 30–41.
21. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Склероатрофический лишай вульвы: современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18 (6): 41–50.
22. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Меленчук И.А. и др. Усовершенствование подходов к терапии склероатрофического лишая вульвы у детей и подростков с применением современных лазерных технологий. Журнал акушерства и женских болезней. 2025; 74 (3): 55–64.
23. Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Шарков С.М. и др. Оптимизация лечения склероатрофического лишая вульвы с использованием современных лазерных технологий. Российский педиатрический журнал. 2023; 26 (3): 187–193.
24. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Меленчук И.А. и др. Эффективность лазерного лечения склероатрофического лишая (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2023; 29 (72): 57–61.
25. Способ лечения склероатрофического лишая вульвы у девочек и девушек препубертатного и подросткового возраста путем аутологичной инъекционной терапии обогащенной тромбоцитами плазмой (PRP): свидетельство о регистрации № 2860263 от 15.04.2026.
26. Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Манцева А.В., Манцев А.О. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в педиатрической практике. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (4): 64–72.

27. Obana K.K., Schallmo M.S., Hong I.S., et al. Current trends in orthobiologics: an 11-year review of the orthopaedic literature. *Am. J. Sports Med.* 2022; 50 (11): 3121–3129.
28. Gökçe Kütük S., Özdaş T. The impact of platelet-rich plasma therapy on short-term postoperative outcomes of pediatric tonsillectomy patients. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019; 276 (2): 489–495.
29. Popescu M.B., Carp M., Tevanov I., et al. Isolated meniscus tears in adolescent patients treated with platelet-rich plasma intra-articular injections: 3-month clinical outcome. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 8282460.
30. Tawfik C., Tejada C.I., Haughton A.M. Case series evaluating the efficacy and safety of platelet-rich plasma for androgenetic alopecia in pediatric patients. *JAAD Case Reports.* 2023; 37: 8–12.
31. Kirtschig G., Becker K., Günthert A., et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29 (10): e1–43.
32. Smith S.D., Fischer G. Childhood onset vulvar lichen sclerosus does not resolve at puberty: a prospective case series. *Pediatr. Dermatol.* 2009; 26 (6): 725–729.
33. Lee A., Bradford J., Fischer G. Long-term management of adult vulvar lichen sclerosus: a prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol.* 2015; 151 (10): 1061–1067.
34. Virgili A., Minghetti S., Borghi A., Corazza M. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: preliminary results of a randomized study. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168 (6): 1316–1324.
35. Goldstein A.T., King M., Runels C., et al. Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76 (1): 158–160.
36. Goldstein A.T., Mitchell L., Govind V., Heller D. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (6): 1788–1789.
37. Tedesco M., Pranteda G., Chichierchia G., et al. The use of PRP (platelet-rich plasma) in patients affected by genital lichen sclerosus: clinical analysis and results. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33 (2): e58–e59.
38. Tedesco M., Garelli V., Bellei B., et al. Platelet-rich plasma for genital lichen sclerosus: analysis and results of 94 patients. Are there gender-related differences in symptoms and therapeutic response to PRP? *J. Dermatolog. Treat.* 2022; 33 (3): 1558–1562.
39. Behnia-Willison F., Pour N.R., Mohamadi B., et al. Use of platelet-rich plasma for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosus. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2016; 4 (11): e1124.
40. Medina Garrido C., Cano García A., de la Cruz Cea L., Oreja Cuesta A.B. Mid-term symptomatic relief after platelet-rich plasma infiltration in vulvar lichen sclerosus. *Arch. Dermatol. Res.* 2023; 315 (6): 1527–1532.
41. Franic D., Iternička Z., Franić-Ivanišević M. Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenopausal woman: a case report. *Case Rep. Womens Health.* 2018; 18: e00062.
42. Нейросетевая модель прогнозирования риска развития СЛВ у детей. Свидетельство о регистрации № 2025684415 от 15.09.2025.
43. Нейросетевая модель прогнозирования и определения форм склероатрофического лишена вульвы у девочек и девушек. Свидетельство о регистрации № 2026611885 от 12.01.2026.

Therapeutic Potential of PRP in Vulvar Lichen Sclerosus: Efficacy Analysis and Prospects for Application

E.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, I.A. Melenchuk¹, S.T. Berkelieva²

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

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Russian University of Medicine

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

Aim is to evaluate the efficacy of platelet-rich plasma (PRP) in reducing symptom severity and improving histological findings in vulvar lichen sclerosus (VLS) compared with topical glucocorticosteroids.

Material and methods. A literature search was conducted in PubMed, Scopus, Lancet, and CyberLeninka using the keywords: PRP, lichen sclerosus, pediatric lichen sclerosus, regenerative medicine, treatment of lichen sclerosus. Inclusion criteria selected female patients of any age with confirmed VLS who received PRP injections after discontinuing other therapies. Seven studies were identified (one randomized placebo-controlled trial, five uncontrolled studies, one case report). Due to design heterogeneity, a qualitative analysis was performed using a forest plot without data pooling.

Results. The effect of autologous PRP is mediated by anti-inflammatory, antifibrotic, and regenerative actions. All studies reported positive changes in both histological and clinical outcomes. However, the data should be interpreted with caution due to protocol heterogeneity, differences in assessment scales, and risk of bias.

Conclusions. Autologous PRP is a safe and promising treatment for VLS (no serious adverse effects, no absolute contraindications, applicability in resistant forms and in children). On this basis, it can be considered a potential first-line therapy. Further standardized randomized placebo-controlled trials are needed to definitively confirm this status.

Keywords: platelet-rich plasma, lichen sclerosus, pediatric lichen sclerosus, regenerative medicine, treatment of lichen sclerosus

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

⁴ Московский университет «Синергия»

Варикозное расширение вен малого таза и женская репродуктивная система: современное состояние проблемы

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3}, М.Н. Сухов, д.м.н.², Ю.А. Кириллова^{2,4}, А.А. Жуйкова¹

Адрес для переписки: Юлия Александровна Кириллова, kafa_33@inbox.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Сухов М.Н., Кириллова Ю.А., Жуйкова А.А. Варикозное расширение вен малого таза и женская репродуктивная система: современное состояние проблемы. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (19): 78–84.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-19-78-84

Варикозное расширение вен малого таза (ВРВМТ) – патология, обусловленная структурными изменениями венозной стенки и клапанной недостаточностью. ВРВМТ приводит к нарушению гемодинамики в яичниковых венах и формированию синдрома тазовой венозной конгестии на фоне венозной гипертензии. Данное состояние остается недостаточно изученным и сложным для диагностики ввиду полиморфизма клинической картины, которая нередко маскируется под другие гинекологические заболевания. Отсутствие специфических симптомов обуславливает задержку верификации диагноза, причем наибольшее число диагностических ошибок приходится на этап клинической оценки. Актуальность проблемы определяется ростом распространенности ВРВМТ и высоким риском таких осложнений, как хроническая тазовая боль, нарушение репродуктивной функции, маточные кровотечения, тромбоз, тромбоз эмболии легочной артерии, а также сопутствующие психоэмоциональные расстройства, что подчеркивает необходимость своевременной диагностики данного состояния. В статье проанализированы современные представления об этиопатогенезе, классификации и хирургической коррекции варикозной болезни малого таза у девушек и женщин в целях интеграции этих знаний в клиническую практику.

Ключевые слова: гинекология, хирургия, сосудистая хирургия, органы малого таза, репродуктивная система, варикозное расширение вен, варикозная болезнь таза

Введение

Варикозное расширение вен малого таза (ВРВМТ) – результат патологических изменений венозных стенок и клапанного аппарата, сопровождающийся нарушением нормального кровотока в яичниковых венах с развитием синдрома тазового венозного полнокровия на фоне повышения давления. Варикозное расширение вен таза является малоизученной и труднодиагностируемой патологией. Разнообразие клинических признаков ВРВМТ часто приводит к тому, что варикозная болезнь протекает под маской других гинекологических заболеваний. Отсутствие характерных клинических проявлений во многих случаях затягивает постановку правильного диагноза. Чаще всего диагностические ошибки допускаются именно на этапе оценки клинических данных. В связи с этим

очевидна важность своевременной диагностики данного состояния. Проблема ВРВМТ крайне актуальна ввиду роста распространенности и наличия целого ряда тяжелых осложнений: хронической тазовой боли, нарушений репродуктивной функции, маточных кровотечений, тромбоза, тромбоза эмболии легочной артерии, а также психоэмоциональных расстройств.

Цель – проанализировать современные представления об этиопатогенезе, классификации и хирургической коррекции варикозной болезни малого таза для интеграции этих знаний в клиническую практику.

Материал и методы

Поиск научных публикаций осуществлялся в четырех ключевых базах данных: PubMed, Cochrane Library,



Embase и Google Scholar по ключевым словам: варико́з, синдром тазовой боли, дисменорея, прогестерон, диагностика. В данный обзор включались систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования.

Анатомия

В аспекте этиологической структуры варикозная болезнь таза может иметь первичную форму, связанную с клапанной недостаточностью вен на фоне повышенного венозного давления [1]. Клапаны располагаются в основных стволах яичниковых вен, но значительно реже в яичниковых венах малого таза (в 10% случаев). Недостаточность клапанов яичниковых вен наблюдается у 15% женщин, причем чаще всего страдает левая сторона. Если клапаны все же присутствуют, они обычно локализируются в дистальной части вены, вблизи места впадения в почечные вены [2, 3]. Механизмы развития клапанной недостаточности изучены недостаточно. С одной стороны, возможны первичные изменения структуры клапанов, приводящие к их несостоятельности и прогрессирующему рефлюксу. С другой стороны, структурные нарушения в венозной стенке могут вызывать расширение вен, которое впоследствии ведет к дисфункции клапанов. Например, у многорожавших женщин увеличение объема крови, расширение яичниковых и тазовых вен во время беременности, а также сдавление их маткой приводят к необратимому расширению вен и повреждению клапанов [3, 4].

Вторичная форма варикозной болезни таза связана с обструктивными синдромами. Синдром Мея – Тернера представляет собой компрессию и обструкцию левой общей подвздошной вены вследствие сдавления ее правой общей подвздошной артерией о поясничные позвонки. При такой компрессии левая внутренняя подвздошная вена становится источником рефлюкса крови из левой нижней конечности, что повышает давление в тазовой области. Это способно вызвать варикозное расширение вен малого таза и яичниковых вен, а следовательно, и рефлюкс в последних. Симптоматическая обструкция левой почечной вены из-за расположенной над ней верхней брыжеечной артерии (так называемый синдром Щелкунчика) обуславливает преимущественный ретроградный отток крови по левой яичниковой вене, вызывая ее расширение и увеличение давления в венозной системе таза, что в свою очередь усиливает варикозное расширение. Такой ретроградный отток снижает эффективность венозного кровообращения и расширяет яичниковую вену, что еще больше отягощает симптомы [1, 5].

Следует отметить, что формированию варикозного расширения вен таза также способствуют анатомические особенности оттока крови от органов малого таза. Кровоотток осуществляется по двум крупным венам – маточной и яичниковой, а также через систему венозных сплетений. Наличие венозных сплетений обуславливает сложные гемодинамические условия венозного кровообращения и отсутствие зон

изолированного оттока от матки и яичников. Богатое венозное сплетение матки (ВСМ) дренируется через правую и левую маточные вены во внутренние подвздошные вены, которые соединяются с наружными подвздошными венами и образуют общие подвздошные вены. ВСМ с обеих сторон соединяется с венозным сплетением яичников, которое дренируется в яичниковые вены. Правая яичниковая вена впадает в нижнюю полую вену, а левая яичниковая вена – в левую почечную вену под прямым углом [6]. Левая яичниковая вена длиннее правой, из-за чего в вертикальном положении ей сложнее дренироваться [2]. Это анатомическое различие обуславливает относительно слабую гемодинамику в левой яичниковой вене и считается причиной более частого развития венозной патологии слева [7].

Кроме того, при запорах левая яичниковая вена может сдавливаться сигмовидной кишкой [2]. Венозная гипертензия, обусловленная нарушением оттока крови, вызывает варикозное расширение вен малого таза и рецидивирующие симптомы. Поскольку тазовые вены образуют сеть вокруг органов и имеют множество анастомозов, при варикозном расширении вен малого таза нередко наблюдаются атипичные варикозно расширенные вены: на внутренней и задней поверхности бедра, а также вульвовагинальные, ягодичные и надлобковые вены промежности [2, 8].

Патофизиология и гормоны

Женские половые гормоны могут играть ведущую роль в патофизиологии варикозного расширения вен [9, 10]. Пик уровня прогестерона приходится на середину лютеиновой фазы [11]. У женщин с варикозным расширением вен количество рецепторов прогестерона в два раза выше, чем у женщин без варикоза. Рецепторы прогестерона обнаруживаются во всех слоях венозной стенки [9]. Прогестерон ослабляет клапаны тазовых вен и вызывает расслабление гладкомышечных клеток сосудов через мембранные рецепторы прогестерона. В результате вены теряют тонус и становятся более податливыми [12, 13]. Увеличение количества рецепторов может стимулировать пролиферацию сосудистых клеток, ответственных за морфологические изменения: увеличение диаметра, толщины стенки и извитости варикозно расширенных вен [9]. На фоне расслабления и структурных изменений вены теряют эластичность и способность эффективно сокращаться. Это ухудшает венозный возврат крови к сердцу и способствует нарастанию венозного застоя, что закономерно усиливает боль и дискомфорт за 7–10 дней до менструации [11]. Эстроген усиливает секрецию оксида азота, что вызывает расширение вен и создает дополнительную нагрузку на клапаны [14]. Беременность может спровоцировать или усугубить уже имеющиеся ВРВМТ вследствие экстремально высоких физиологических уровней прогестерона и эстрогена, а также механической обструкции венозного оттока увеличенной маткой и возрастания объема циркулирующей крови [5, 8]. Механическое сдавление само

по себе может служить источником боли при варикозном расширении вен. Кроме того, расширение тазовых вен способно сдавливать близлежащие нервы и усиливать тазовую боль [2].

В условиях застоя крови и гипоксии эндотелиальные клетки активируются и начинают секретировать провоспалительные цитокины [15]. При повреждении клетки активируются фосфолипазы A2, которые высвобождают из фосфолипидов мембраны арахидоновую кислоту. На фоне дефицита повышается уровень циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Под влиянием фермента ЦОГ-2 арахидоновая кислота окисляется до промежуточного продукта простагландина G2, который в большинстве клеток превращается в простагландин E2, F2α, D2, тромбоксан A2 [16]. Простагландин F2α не только вызывает сокращение матки, препятствующее кровотоку, но и напрямую участвует в сужении дугообразных сосудов. Оба механизма приводят к гипоксии, которая в свою очередь вызывает накопление анаэробных метаболитов, стимулирующих болевые рецепторы. Простагландин F2α также снижает болевой порог, повышая чувствительность тех же нервных рецепторов. Простагландин E2 действует двояко в зависимости от взаимодействия с рецепторами, вызывая сокращение или расслабление миометрии, а также сужение или расширение маточных сосудов [11, 17, 18].

Клиническая картина

Наиболее распространенными проявлениями венозного застоя в органах малого таза являются хроническая тазовая боль и варикозное расширение вен вульвы, промежности или верхней части бедра [19]. Клиническая оценка состояния пациентки с хронической тазовой болью, конечно же, требует подробного сбора анамнеза и физического осмотра; желательнее, чтобы его проводил гинеколог, специализирующийся на хронической тазовой боли [20]. Проявления ВРВМТ неспецифичны и включают симптомы, характерные для различных гинекологических, хирургических, урологических и неврологических заболеваний. Часто бывает сложно отличить тазовую боль венозного генеза от боли невеннозного происхождения, причем даже у одной пациентки симптомы могут накладываться друг на друга. Установлено, что признаки и симптомы тазовой боли венозного происхождения обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью.

В научной литературе тазовая боль венозного генеза описывается как тупая односторонняя или двусторонняя боль с периодическими острыми приступами. При бимануальном исследовании болезненность в области придатков может усиливаться. Симптомы усугубляются при длительном статическом положении таза (стоя или сидя), тяжелых физических нагрузках и беременности. Сообщается, что боль постепенно уменьшается в покое в горизонтальном положении с приподнятыми ногами [2, 6, 7, 19–21]. Часто встречаются дисменорея, диспареуния, раздражение мочевого пузыря и дискомфорт в прямой кишке [6, 19]. ВРВМТ носит гормонозависимый характер, поэтому

болевого синдром может усиливаться во второй фазе менструального цикла и на фоне приема гормональных препаратов. Нарушение функции тазовых органов у пациенток с ВРВМТ может проявляться выраженным предменструальным синдромом, нарушением менструального цикла, дисурическими расстройствами и др. Менструации чаще нерегулярные, продолжительные (5–7 дней) с обильными выделениями, особенно во второй половине цикла. Они нередко сопровождаются негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными проявлениями, а также симптомами дисфункции нижних мочевыводящих путей, половых органов, кишечника, тазового дна, миофасциальной или гинекологической дисфункцией [7, 21–23].

Экстраперитонеальные симптомы тазового происхождения возникают вследствие варикозного расширения вен малого таза или подвздошно-бедренной обструкции. Они часто включают боль, дискомфорт, болезненность, зуд, кровотечение или тромбоз, а также варикозное расширение вен. Эти симптомы могут локализоваться в области вульвы или на заднемедиальной поверхности бедра – в проекции точек выхода вен промежности и нижней ягодичной вены [2, 8, 20, 21]. При выявлении варикозных вен в указанных зонах пациентку следует направить на ультразвуковое исследование вен таза [7].

Диагностика

Неинвазивные диагностические методы, применяемые у пациенток с подозрением на венозную недостаточность органов малого таза, включают ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). УЗИ остается основным скрининговым методом визуализации. Комплексное УЗИ вен малого таза целесообразно начинать с осмотра левой почечной вены. Этот осмотр позволяет практически сразу исключить ее аортomezентериальную компрессию (синдром Щелкунчика) [1]. В обычном В-режиме можно оценить анатомию органов малого таза и исключить наличие новообразований, а с помощью цветного доплеровского картирования – измерить кровотоки. Преимущество УЗИ состоит в том, что оно позволяет проводить динамическое исследование с провокационными пробами Вальсальвы [24–26]. Однако ультразвуковое ангиосканирование только констатирует наличие варикозной трансформации вен таза и не дает точной картины характера и уровня поражения [7]. УЗИ может выполняться трансвагинально, трансабдоминально или трансперинеально (через промежность) [27].

Трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ является методом первой линии для диагностики варикозного расширения вен яичников и рефлюкса [8, 21]. Трансвагинальный подход с доплеровской оценкой обычно предпочтителен, поскольку обеспечивает лучшую визуализацию венозного сплетения малого таза, позволяет динамически исследовать кровотоки по извилистым венам малого таза и исключить



другие гинекологические проблемы. В то же время трансабдоминальное и трансперинеальное УЗИ дает возможность визуализировать сосуд на большем протяжении [26–28]. Нормальное венозное сплетение выглядит как прямые трубчатые структуры диаметром менее 4 мм [8]. О наличии заболевания свидетельствуют: свыше четырех извилистых расширенных вен диаметром более 5 мм, извитые тазовые венозные сплетения, поликистозные изменения яичников, медленный (≤ 3 см/с) кровоток, расширенные дугообразные вены в миометрии, сообщающиеся с тазовым варикозом, а также патологический рефлюкс при пробе Вальсальвы [2, 6, 8, 19, 21, 26, 28, 29]. При КТ и МРТ варикозное расширение вен малого таза визуализируется в виде расширенных извилистых трубчатых структур в области придатков матки. Кроме того, КТ и МРТ позволяют детально изучить анатомию малого таза и выявить сопутствующую патологию, например компрессионные изменения. КТ особенно полезна для диагностики синдромов Щелкунчика и Мея – Тернера, однако из-за лучевой нагрузки и молодого возраста пациенток в этой группе предпочтение следует отдавать МРТ [4, 6].

МРТ органов малого таза обеспечивает получение изображений лучшего качества с высоким пространственным разрешением [30]. В отличие от КТ МРТ не использует ионизирующее излучение и поэтому безопаснее для женщин репродуктивного возраста. Как МР-ангиография с контрастным усилением, так и бесконтрастная МР-ангиография обладают высокой чувствительностью в диагностике венозной недостаточности [31]. Информацию о кровотоке в венах при МРТ можно получить с помощью фазово-контрастного картирования скорости кровотока или визуализации с временным разрешением (Time-Resolved Imaging, TRI) [32]. МРТ с TRI позволяет точно определить направление кровотока в яичниковой вене (антеградный или ретроградный), а также выявить снижение скорости кровотока в яичниках [2, 20, 33–35].

Критерии диагностики варикозного расширения вен малого таза при КТ и МРТ включают:

- наличие не менее четырех ипсилатеральных тазовых вен различного калибра, из которых хотя бы одна имеет диаметр более 4 мм;
- диаметр яичниковой вены свыше 6 мм;
- визуализацию варикозно расширенных вен малого таза [2, 4, 6, 19, 20].

К недостаткам МРТ можно отнести длительность исследования, необходимость сохранять горизонтальное положение и невозможность его изменить, что ограничивает роль метода в диагностике рефлюкса. Проведение КТ затруднено из-за короткого временного интервала и быстрого вымывания контрастного вещества из венозного русла в венозную фазу исследования. КТ не позволяет оценить направление кровотока в тех случаях, когда гонадные вены и маточно-яичниковая аркада полностью заполнены контрастом или зарегистрирована неверная фаза исследования. Однако метод может визуализировать

наличие коллатерального кровотока, который в свою очередь характерен только для гипертонии левой почечной вены [36].

Катетерная венография остается золотым стандартом диагностики ВРВМТ и венозного рефлюкса. Ее проводят в тех случаях, когда неинвазивные методы не дают однозначных результатов при наличии выраженных клинических проявлений, а также перед эндоваскулярным лечением. Процедура выполняется путем проведения катетера из бедренной, яремной или плечевой вены в яичниковые или внутренние подвздошные вены с последующим введением контрастного вещества. Венографические критерии диагностики венозной недостаточности малого таза включают: диаметр яичниковых вен более 10 мм, расширение яичниковых, тазовых, вульвовагинальных или бедренных вен, а также ретроградное заполнение. Застой расценивается как обширный, если:

- широкие вены становятся извилистыми, с выраженной вариабельностью диаметра;
- отдельные вены перекрываются пулом контрастного вещества [24].

Кроме того, венография дистальной части левой почечной вены может выявить рефлюкс контраста в левую яичниковую вену. Несмотря на то что исторически венография считалась эталонным методом диагностики ВРВМТ, она остается инвазивным исследованием, сопряженным с лучевой нагрузкой. В настоящее время ее часто выполняют только перед плановым вмешательством [2, 4, 6, 8, 19, 21, 25].

Селективная овариография выполняется путем контрастирования гонадных вен после их селективной катетеризации. Этот метод позволяет более достоверно оценить характер патологического рефлюкса и гемодинамических нарушений, а также измерить градиент давления между нижней полой веной и левой почечной веной. Несмотря на все преимущества, селективная овариография является инвазивным вмешательством и создает лучевую нагрузку, которая негативно влияет на фолликулярный аппарат яичников [2, 7].

Обсуждение

Согласно последним рекомендациям, среди медикаментозных, гормональных, хирургических и эндоваскулярных методов лечения эндовенозная эмболизация яичниковых вен признана стандартной процедурой благодаря минимальной инвазивности и высокой эффективности. Предполагается, что данное вмешательство, выполняемое при синдроме тазовой венозной гипертонии, способно изменять гемодинамику органов малого таза и перфузию яичников, что потенциально влияет на овариальный резерв и характер менструального цикла.

Н.С. Karakaуа и соавт. оценивали эффективность эндовенозной эмболизации, а также ее влияние на овариальный резерв и параметры менструального цикла у пациенток с синдромом тазовой венозной недостаточности (СТВН) [37]. В этом ретроспективном исследовании проанализированы данные 81 пациентки

в возрасте 18–45 лет, которой была выполнена эндовенозная эмболизация яичниковых вен. До процедуры, а также через шесть и 12 месяцев после нее оценивали показатели по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) для определения выраженности болевого синдрома, уровней антимюллера гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2), пролактина, а также характеристики менструального цикла. Основным результатом исследования стало уменьшение выраженности симптомов. Вторичные исходы включали изменения уровня сывороточных гормонов и параметров менструального цикла. Авторы разделили исследуемую популяцию на четыре возрастные группы (до 30 лет, 30–34 года, 35–39 лет и 40–44 года), чтобы минимизировать влияние возраста как смешивающей переменной. Эти группы были обозначены как G1, G2, G3 и G4 соответственно.

Вмешательство выполнялось под местной анестезией. Венозный доступ осуществлялся через правую или левую бедренную вену или правую плечевую вену под ультразвуковым контролем. С помощью флебографии были обследованы яичниковые вены с двух сторон, подвздошные вены, левая почечная вена, место слияния подвздошной и нижней полой вен, а также другие значимые венозные структуры. Во время исследования для улучшения контрастирования применяли пробу Вальсальвы. Эмболизация проводилась путем селективной катетеризации целевых вен микрокатетером и последующей установки платиновых спиралей. Размер спиралей подбирался индивидуально, а их имплантация осуществлялась от дистальных сегментов к проксимальным. После каждой эмболизации проводилась контрольная флебография для подтверждения эмболизации всех варикозно расширенных вен таза и «точек выхода». После процедуры пациентки находились под наблюдением в течение суток для своевременного выявления возможных осложнений; на следующий день их выписывали. Место доступа регулярно осматривали при физикальном обследовании. Постэмболический синдром определяли как усиление тазовой боли, болезненность по ходу эмболизированной вены и гипертермию. Пациенткам с постэмболическим синдромом назначали обезболивающие препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств. Дополнительная медикаментозная терапия не проводилась.

Выраженность всех сопутствующих тазовых симптомов, включая хроническую тазовую боль, дисменорею, диспареунию, посткоитальную боль и дизурию, оценивали по ВАШ. Исследователи отдали предпочтение ВАШ как надежному методу объективной оценки субъективного восприятия боли пациентками.

В послеоперационном периоде контрольные осмотры назначались через один, три, шесть и 12 месяцев. Во время этих визитов подробно оценивали общее клиническое состояние пациенток, динамику симптомов, потенциальные осложнения, а также вновь возникшие жалобы. Пациентам, у которых сохранялась или усугублялась симптоматика, выполняли повторную

флебографию. При обнаружении рефлюкса и варикозной трансформации вен принимали решение о повторном вмешательстве. Через шесть и 12 месяцев пациенткам вновь предлагали оценить боль по ВАШ и сравнивали полученные данные с дооперационными для определения долгосрочной эффективности лечения.

Технический успех эндовенозной эмболизации составил 100%. Наиболее распространенным осложнением оказался разрыв яичниковой вены.

В исследовании зафиксировано значительное снижение показателей по ВАШ, отражающих хроническую тазовую боль, дисменорею, диспареунию и дизурию, после эндовенозной эмболизации. Это подтверждает эффективность данного метода при хронической тазовой боли венозного генеза.

Что касается влияния эндовенозной эмболизации яичниковых вен на овариальный резерв, исследователи не зафиксировали изменений уровня ФСГ, ЛГ, Е2 и пролактина в сыворотке крови. Однако анализ выявил статистически значимое уменьшение уровня АМГ после процедуры. Снижение этого показателя отмечалось во всех возрастных подгруппах и составило $9,75 \pm 6,67$, $9,48 \pm 4,38$, $12,49 \pm 12,11$ и $13,79 \pm 11,46\%$ соответственно. Согласно расчетам, ежегодные изменения уровня АМГ для групп G1, G2, G3 и G4 составили $-0,04 \pm 0,01$, $-0,08 \pm 0,05$, $-0,16 \pm 0,11$ и $-0,12 \pm 0,13$ логарифмических единиц в год соответственно. В группе G1 снижение уровня АМГ было более выраженным по сравнению с нормативными данными, тогда как изменения в группах G2, G3 и G4 оставались в пределах ожидаемых возрастных изменений. Анализ указывает на возможное влияние процедуры на овариальный резерв у пациенток моложе 30 лет. При рассмотрении вопроса о проведении эндовенозной эмболизации в данной возрастной группе следует учитывать репродуктивные планы пациенток и потенциальное воздействие вмешательства на их овариальный резерв. Это особенно важно для молодых женщин, планирующих беременность. Кроме того, в случае принятия решения о хирургическом лечении таких пациенток может потребоваться более тщательный мониторинг показателей овариального резерва в послеоперационном периоде. Хотя наблюдаемое снижение уровня АМГ в целом соответствовало физиологическому возрастному снижению, нельзя исключать дополнительное негативное влияние эндовенозной эмболизации яичниковых вен на данный показатель в более молодой возрастной группе.

Изменение гемодинамики при СТВН способно влиять на перфузию яичников и матки, что в свою очередь может отразиться на процессе отторжения эндометрия и длительности менструального цикла. Одной из основных целей эндоваскулярной эмболизации является нормализация гемодинамики малого таза. В ходе исследования наблюдали уменьшение продолжительности менструального цикла. Если до процедуры средняя продолжительность менструации составляла $5,23 \pm 1,54$ дня, то после процедуры она сократилась до $4,59 \pm 1,38$ дня. По мнению авторов,

сокращение продолжительности менструального цикла – естественный результат венозной декомпрессии, вызванной эндовенозной эмболизацией.

Таким образом, анализ показал, что эндовенозная эмболизация при лечении ВРВМТ обеспечивает значительное уменьшение симптомов и повышает удовлетворенность пациенток, при этом не оказывая негативного влияния на функцию яичников и матки. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность эндовенозных методов, которые все чаще используются в качестве малоинвазивной альтернативы хирургическому лечению [37–40].

Заключение

Венозная недостаточность органов малого таза проявляется в различных клинических формах. ВРВМТ –

широко распространенное заболевание, многие случаи которого остаются невыявленными из-за недостаточной осведомленности врачей. Данная патология считается одной из ключевых причин хронической тазовой боли у женщин. Клинические признаки разнообразны: от изолированного поверхностного варикоза до его сочетания с болевым синдромом. Симптомы могут быть неспецифическими, что затрудняет их дифференциальную диагностику с другими заболеваниями. Точная верификация ВРВМТ сложна из-за многообразия клинических форм. Диагноз можно предположить на основании результатов неинвазивных методов визуализации, однако золотым стандартом остается катетерная венография. ❁

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Фомина Е.Е., Насруллаев М.Н., Насруллаева А.А. Ультразвуковая диагностика варикозного расширения вен малого таза у женщин с первичной клапанной недостаточностью. *Acta Medica Eurasica*. 2022; 3: 54–62.
2. Bałabuszek K., Toborek M., Pietura R. Comprehensive overview of the venous disorder known as pelvic congestion syndrome. *Ann. Med.* 2022; 54 (1): 22–36.
3. Kaufman C., Little N.A. Pelvic congestion syndrome: a missed opportunity. *Indian J. Radiol. Imaging*. 2021; 31 (3): 539–544.
4. Каладзе К.Н., Полещук О.Ю., Шадячева Н.А. и др. Реабилитация пациенток гинекологического профиля с синдромом хронического тазового застоя в результате варикозного расширения вен таза. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2023; 29 (1): 28–34.
5. Topper S.R., Winokur R.S. Imaging of pelvic venous disorders (PeVD); should every patient get an MRI? *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2021; 24 (1): 100731.
6. Kashef E., Evans E., Patel N., et al. Pelvic venous congestion syndrome: female venous congestive syndromes and endovascular treatment options. *CVIR Endovasc.* 2023; 6 (1): 25.
7. Минуллина Н.К., Ахметова Д.И. Современные представления о варикозной болезни вен таза в структуре синдрома хронических тазовых болей: диагностика и лечение (обзор). *Вестник современной клинической медицины*. 2020; 13 (2): 62–69.
8. Marcellin C., Le Bras Y., Molina Andreo I., et al. Diagnosis and management of pelvic venous disorders in females. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (10): 2337.
9. García-Honduvilla N., Asúnsolo Á., Ortega M.A., et al. Increase and redistribution of sex hormone receptors in premenopausal women are associated with varicose vein remodelling. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018: 3974026.
10. Ortega M.A., Asúnsolo Á., Álvarez-Rocha M.J., et al. Remodelling of collagen fibres in the placentas of women with venous insufficiency during pregnancy. *Histol. Histopathol.* 2018; 33 (6): 567–576.
11. Itani R., Soubra L., Karout S., et al. Primary dysmenorrhea: pathophysiology, diagnosis, and treatment updates. *Korean J. Fam. Med.* 2022; 43 (2): 101–108.
12. Mahmoud O., Vikatmaa P., Aho P., et al. Efficacy of endovascular treatment for pelvic congestion syndrome. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2016; 4 (3): 355–370.
13. Pang Y., Thomas P. mPRa and PR co-operate in progesterone inhibition of endothelial cell focal adhesion. *J. Mol. Endocrinol.* 2022; 70 (1): e220073.
14. Borghi C., Dell'Atti L. Pelvic congestion syndrome: the current state of the literature. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 293 (2): 291–301.
15. Michiels C., Arnould T., Janssens D., et al. Interactions between endothelial cells and smooth muscle cells after their activation by hypoxia. A possible etiology for venous disease. *Int. Angiol.* 1996; 15 (2): 124–130.
16. Порядин Г.В. Салмаси Ж.М., Мишнев О.Д. и др. Патофизиология (общая и клиническая патофизиология). М.: Медицинское информационное агентство, 2022.
17. Mitsuhashi R., Sawai A., Kiyohara K., et al. Factors associated with the prevalence and severity of menstrual-related symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 20 (1): 569.
18. Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. *Obstet. Gynecol.* 2020; 136 (5): 1047–1058.
19. Clark M.R., Taylor A.C. Pelvic venous disorders: an update in terminology, diagnosis, and treatment. *Semin. Intervent. Radiol.* 2023; 40 (4): 362–371.
20. Ford R.W., Winokur R.S. Pelvic venous disorders (PeVD). *Semin. Intervent. Radiol.* 2022; 39 (5): 483–489.
21. Meissner M.H., Khilnani N.M., Labropoulos N., et al. The symptoms-varices-pathophysiology classification of pelvic venous disorders: a report of the American Vein & Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2021; 9 (3): 568–584.

22. Alshahrani S, Fathi B.A., Abouelgreed T.A., et al. Prevalence of sexual dysfunction with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): an updated systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2025; 61 (6): 1110.
23. Zaks N., Batuure A., Lin E., et al. Association between mental health and reproductive system disorders in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw. Open*. 2023; 6 (4): e238685.
24. Сулима А.Н., Жуков О.Б., Рыбалка А.Н. Синдром тазовой конгестии и проблемы репродукции: междисциплинарный подход. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020; 21 (4): 31–39.
25. Steenbeek M.P., van der Vleuten C.J.M., Schultze Kool L.J., et al. Noninvasive diagnostic tools for pelvic congestion syndrome: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2018; 97 (7): 776–786.
26. Заурова М.Б., Середа Е.В., Энзель Д.А. и др. Варикозное расширение вен таза, как причина тазового застоя у женщин. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики*. 2022; 2–2: 165–170.
27. Baz A.A. Role of trans-abdominal and trans-perineal venous duplex ultrasound in cases of pelvic congestion syndrome. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med*. 2019; 50 (88).
28. Patel M.D., Young S.W., Dahiya N. Ultrasound of pelvic pain in the nonpregnant woman. *Radiol. Clin. North Am*. 2019; 57 (3): 601–616.
29. Phillips D., Deipolyi A.R., Hesketh R.L., et al. Pelvic congestion syndrome: etiology of pain, diagnosis, and clinical management. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2014; 25 (5): 725–733.
30. Knuttinen M.G., Xie K., Jani A., et al. Pelvic venous insufficiency: imaging diagnosis, treatment approaches, and therapeutic issues. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2015; 204 (2): 448–458.
31. Huang Y.K., Tseng Y.H., Lin C.H., et al. Evaluation of venous pathology of the lower extremities with triggered angiography non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *BMC Med. Imaging*. 2019; 19 (1): 96.
32. Meneses L.Q., Uribe S., Tejos C., et al. Using magnetic resonance phase-contrast velocity mapping for diagnosing pelvic congestion syndrome. *Phlebology*. 2011; 26 (4): 157–161.
33. François C.J. Abdominal magnetic resonance angiography. *Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am*. 2020; 28 (3): 395–405.
34. Chennur V.S., Nzekwu E.V., Bhayana D., et al. MR venography using time-resolved imaging in interventional management of pelvic venous insufficiency. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2019; 44 (6): 2301–2307.
35. Bookwalter C.A., VanBuren W.M., Neisen M.J., et al. Imaging appearance and nonsurgical management of pelvic venous congestion syndrome. *Radiographics*. 2019; 39 (2): 596–608.
36. Новикова Н.Ю., Цибилова В.И., Пуздряк П.Д. и др. Синдром тазового венозного полнокровия как причина хронической тазовой боли у женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021; 15 (4): 451–460.
37. Karakaya H.C., Dirican Ozen B., Eskin P., et al. Efficacy of endovenous embolization for pelvic congestion syndrome and its impact on ovarian reserve. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2025; 23 (1): 132.
38. Emad El Din M., Soliman M., El Kiran Y., et al. Ovarian vein surgical ablation versus endovascular technique for treatment of pelvic vein incompetence. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord*. 2023; 11 (4): 801–808.
39. Hansrani V., Riding D., Seif M.W., et al. Transvenous occlusion of incompetent pelvic veins to treat chronic pelvic pain in women: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2023; 130 (11): 1362–1369.
40. Hanna J., Bruinsma J., Temperley H.C., et al. Efficacy of embolotherapy for the treatment of pelvic congestion syndrome: a systematic review. *Ir. J. Med. Sci*. 2024; 193 (3): 1441–1451.

Pelvic Varicose Veins and the Female Reproductive System: Current State of the Problem

E.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, M.N. Sukhov, PhD², Yu.A. Kirillova^{2,4}, A.A. Zhuikova¹

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

⁴ Moscow University 'Synergy'

Contact person: Yuliya A. Kirillova, kafa_33@inbox.ru

Pelvic varicose veins (PVV) is a pathology caused by structural changes in the venous wall and valve insufficiency. PVV leads to hemodynamic disturbances in the ovarian veins and the development of pelvic venous congestion syndrome secondary to venous hypertension. This condition remains insufficiently studied and difficult to diagnose due to the polymorphic clinical picture, which is often masked by other gynecological diseases. The absence of specific symptoms results in delayed diagnosis, with the greatest number of diagnostic errors occurring at the stage of clinical evaluation. The relevance of the problem is determined by the increasing prevalence of PVV and the high risk of complications such as chronic pelvic pain, reproductive dysfunction, uterine bleeding, thrombophlebitis, thrombosis, pulmonary embolism, as well as associated psychoemotional disorders, underscoring the need for timely diagnosis of this condition. This article analyzes current concepts of the etiopathogenesis, classification, and surgical correction of pelvic varicose veins in girls and women in order to integrate this knowledge into clinical practice.

Keywords: gynecology, surgery, vascular surgery, pelvic organs, reproductive system, varicose veins, pelvic varicose disease



Российское общество
акушеров-гинекологов



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

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

2026



НИЖНИЙ НОВГОРОД

2–3 февраля



НОВОСИБИРСК

25–26 мая



КРАСНОДАР

13–14 октября



САМАРА

4 февраля



ВЛАДИВОСТОК

27–28 мая



КАЗАНЬ

15–16 октября



КАЛИНИНГРАД

24 февраля



КРАСНОЯРСК

29 мая



ЕКАТЕРИНБУРГ

16–17 ноября



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

25–26 февраля



ТУЛА

5 июня



ЧЕЛЯБИНСК

18 ноября



МУРМАНСК

27 февраля



ЧИТА И ДФО

4 сентября



УФА

19–20 ноября



СМОЛЕНСК, БРЯНСК

24 апреля



ВОЛГОГРАД

12 октября



МОСКВА И РФ

26–27 ноября

**ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ!
УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ**

**Организационные вопросы:
КОЧЕТКОВ ВЛАДИМИР**

Моб.: +7 (999) 545-59-85
E-mail: school@roag-portal.ru

WWW.ROAG-PORTAL.RU

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



ROAG-PORTAL.RU

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

Гайномакс

тинидазол 150 мг, тиоконазол 100 мг

Курс терапии:
по 1 овале 1 раз в день 7 дней
или по 1 овале 2 раза в день 3 дня¹



Инструкция
по применению

Гайномакс ПЛЮС

лидокаин 100 мг, тинидазол 300 мг, тиоконазол 200 мг

Курс терапии:
по 1 овале 1 раз в день 3 дня²



Инструкция
по применению

Материал предназначен для работников здравоохранения

* ВВИ – вульвовагинальные инфекции.

Список литературы:

1. Общая характеристика лекарственного препарата Гайномакс от 16.07.2025.
2. Инструкция к медицинскому применению препарата Гайномакс Плюс – ЛП- 007796.
3. Государственный реестр лекарственных средств август 2025 года.
4. 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.
5. Духанин А.С., Семиошина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2.
6. Соколова Т.М., Маринкин 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

