

ISSN 2079-5696 (PRINT)
ISSN 2079-5831 (ONLINE)

CONSILIUM
MEDICUM

№1 | TOM. 27 | 2025
VOL.

Гинекология

журнал для практикующих врачей

Gynecology

The journal for the professionals
in gynecology and women's health

Журнал включен в перечень
изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией

OmniDoctor

«Гинекология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере акушерства, гинекологии и женского здоровья. Год основания журнала – 1999.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. Журнал включен в базу данных ВИНТИ РАН, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: ядро РИНЦ, Scopus.

Главный редактор журнала

Прилепская Вера Николаевна,

д.м.н., профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова,
Москва, Россия

Ответственный секретарь

Кузмин Андрей Александрович,

к.м.н., Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова,
Москва, Россия

Редакционная коллегия

Серов Владимир Николаевич, академик РАН,
д.м.н., профессор, президент Российского
общества акушеров-гинекологов, Москва, Россия

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН,
д.м.н., профессор, Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова, Москва, Россия

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик
РАН, д.м.н., профессор, Институт клинической
эндокринологии Эндокринологического научного
центра, Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

Пестрикова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор,
Дальневосточный государственный медицинский
университет, Хабаровск, Россия

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н.,
профессор, Читинская государственная
медицинская академия, Чита, Россия

Битцер Иоханнес, д-р медицины, профессор,
Больница Университета Базеля, кафедра
акушерства и гинекологии, Базель, Швейцария

Серфати Давид, д-р медицины, профессор,
Госпиталь Сент-Луис, Париж, Франция

Бартфай Джорджи, д-р медицины, профессор,
Университет Сегеда, Сегед, Венгрия

Дженаззани Андреа, д-р медицины, профессор,
Пизанский университет, кафедра клинической
и экспериментальной медицины, Пиза, Италия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 18 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: gynecology.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2025 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Дарья Головня
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
d.golovnia@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научный редактор:
Маргарита Капелович

Литературный
редактор-корректор:
Мария Манзюк

Дизайн и верстка:
Сергей Сиротин

Типография:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва,
Варшавское ш., д. 28А



The "Gynecology" is a peer reviewed Journal that since 1999 has served the interests of gynecologists, endocrinologists and all other professionals in gynecology and women's health by providing on bi-monthly basis clinical information and practical recommendations to various aspects in the field of women's health. The Journal is included in the Peer-reviewed Scientific Publications List in which the main scientific data of dissertations for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science should be published. In accordance with the order of the Ministry of Education and Science of Russia dated December 28, 2018. The Journal was included in the All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS) database, the Ulrich's Periodicals Directory reference system, WorldCat, the Scientific Electronic Library (elibrary.ru), the CyberLeninka electronic library, and the Directory of Open Access Journals (DOAJ). The Journal is indexed in the following databases: Russian Science Citation Index (RSCI), Scopus.

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,

M.D., Ph.D., Professor,
Kulakov National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,

Ph.D., Kulakov National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Editorial Board

Vladimir N. Serov, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of Russian Academy of Sciences,
President of Russian Society of Obstetricians
and Gynecologists, Moscow, Russia

Gennadiy T. Sukhikh, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Galina A. Melnichenko, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Center for Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Tatyana Yu. Pestrikova, M.D., Ph.D., Professor,
Far Eastern State Medical University,
Khabarovsk, Russia

Tatyana E. Belokrinitskaya, M.D., Ph.D., Professor,
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Johannes Bitzer, M.D., Ph.D., Professor,
Universitätsspital Basel, Department
of Obstetrics and Gynecology, Basel, Switzerland

David Serfaty, M.D., Ph.D., Professor,
Hospital Saint-Louis, Paris, France

Georgy Bartfai, M.D., Ph.D., Professor,
University of Szeged, Szeged, Hungary

Andrea Riccardo Genazzani, M.D., Ph.D., Professor,
Università di Pisa, Department of Clinical
and Experimental Medicine, Pisa, Italy

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration number: ПИ №ФС77-63961. Publication frequency: 4 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 18 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

gynecology.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2025.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Daria Golovnya
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)
d.golovnya@omnidocor.ru

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Literary editor-proofreader:
Mariia Manziuk

Design and layout:
Sergey Sirotnin

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw,
Moscow, Russia



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Вагинальные инфекции у беременных: диагностика, новые парадигмы терапии

Н.М. Подзолкова, Т.П. Зефирова, Л.Г. Созаева, Д.А. Садыкова

4

Прогнозирование наступления преэклампсии

О.М. Кравцова, П.А. Кузнецов, Ю.Э. Доброхотова, Д.П. Раба

12

Ультразвуковая и клинико-морфологическая оценка внутриутробной инфекции у беременных

С.М. Воеводин, А.А. Юсуфов, Т.В. Шеманаева

16

Диагностическое значение определения уровня сывороточного антимюллерова гормона у девочек с ювенильным идиопатическим артритом в пубертатном периоде

А.В. Колсанова, Г.В. Санталова, П.В. Карташова, И.Е. Дуфинец, В.Ю. Чекаррева

22

Оценка лактобактериального профиля после лечения бактериального вагиноза комбинацией нифурател+нистатин. Многоцентровое проспективное наблюдательное контролируемое исследование

О.А. Пустотина, В.В. Демкин, М.А. Терехов, Ф.М. Одинаева, О.Ш. Гуськова, Д.Р. Караева, А.А. Казаков, Е.А. Вершинина, С.И. Кошечкин

27

Эффективность диеногеста (препарата Зафрилл) в лечении эндометриоза: обзор литературы с применением инструментов метаанализа

Н.Н. Рухляда, К.А. Дудова

37

Оценка состояния апоптоза и пролиферации клеток у пациенток с внутриматочной патологией

М.М. Дамиров, О.Б. Юрченко, Н.В. Боровкова, А.П. Иерусалимский, М.В. Сторожева, Г.А. Нефедова

44

Современные опции коррекции дисфункции тазового дна у женщин вследствие хирургической менопаузы

Т.Ю. Пестрикова, А.В. Котельникова, Е.Г. Веселкова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов, Н.В. Стрельникова

49

ОБЗОРЫ

Основы консультирования при назначении вагинального контрацептивного кольца с этинилэстрадиолом и этоногестрелом

О.А. Пустотина, М.А. Терехов

54

«Нейтралитет во всем», или «эндокринно-метаболический ноктюрн» комбинированного орального контрацептива на основе Е4/дропиринона

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

61

Двухэтапная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний. Мнения клиницистов и юриста

И.А. Аполихина, Л.А. Тарнаева, Э.З. Латфуллина, П.Г. Габай

66

Современные подходы к диагностике и профилактике гиперплазии эндометрия

И.В. Кузнецова, Э.Р. Ведзизева

73

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Брюшная беременность: два случая критических акушерских состояний с разными перинатальными исходами

Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, А.А. Кустова, Е.Ю. Николаева, А.О. Золотухина, Т.М. Баркан, Н.Н. Бышина

81

Негормональные терапевтические возможности при вульвовагинальной атрофии. Разбор клинических случаев

Т.М. Мотовилова, Л.З. Сиротина, О.Ю. Трифонова, И.А. Круглова, А.Д. Варнавская, К.В. Казакова

87

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Vaginal infections in pregnant women: diagnosis, new paradigms of therapy. A prospective study

Natalia M. Podzolkova, Tatiana P. Zefirova, Larisa G. Sozaeva, Dina A. Sadykova

4

Prediction of preeclampsia: A retrospective study

Olga M. Kravtsova, Pavel A. Kuznetsov, Yulia E. Dobrokhotova, Dmitrii P. Raba

12

Ultrasound and clinical and morphological evaluation of intrauterine infection in pregnant women: A retrospective study

Sergey M. Voevodin, Akif A. Iusufov, Tatiana V. Shemanaeva

16

Diagnostic value of serum anti-Müllerian hormone in girls with juvenile idiopathic arthritis during puberty

Anna V. Kolsanova, Galina V. Santalova, Polina V. Kartashova, Irina E. Dufinets, Victoria Iu. Chekmareva

22

Assessment of the lactobacillus profile after treatment of bacterial vaginosis using the combination of nifuratel+nystatin: A multicenter prospective observational controlled study

Olga A. Pustotina, Vladimir V. Demkin, Matvei A. Terekhov, Farzona M. Oдинаeva, Olga Sh. Gus'kova, Diana R. Karaeva, Andrey A. Kazakov, Elena A. Vershinina, Stanislav I. Koshechkin

27

Efficacy of dienogest (Zafrilla) in the treatment of endometriosis: A literature review using meta-analysis tools

Nikolai N. Rukhlada, Kristina A. Dudova

37

Assessment of apoptosis and cell proliferation in patients with intrauterine pathology: A prospective study

Mikhail M. Damirov, Oksana B. Yurchenko, Natalya V. Borovkova, Alexandr P. Ierusalimskiy, Mayya V. Storozheva, Galina A. Nefedova

44

Modern therapies for pelvic floor dysfunction in women due to surgical menopause

Tatiana Yu. Pestrikova, Anastasia V. Kotelnikova, Elena G. Veselkova, Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov, Natalia V. Strelnikova

49

REVIEWS

Basics of counseling when prescribing vaginal contraceptive rings with ethinyl estradiol and etonogestrel

Olga A. Pustotina, Matvei A. Terekhov

54

"Neutrality in everything," or "endocrine-metabolic nocturne" of the combined oral contraceptive based on E4/drospirenone

Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

61

Two-step therapy of infectious and inflammatory diseases: Clinician and lawyer views

Inna A. Apolikhina, Liana A. Tarnaeva, Elina Z. Latfullina, Polina G. Gabay

66

Current approaches to diagnosing and preventing endometrial hyperplasia

Irina V. Kuznetsova, Elina R. Vedzizheva

73

CASE REPORTS

Abdominal pregnancy: two cases of critical obstetric conditions with different perinatal outcomes

Tatiana E. Belokrinitskaya, Nataly I. Frolova, Anna A. Kustova, Ekaterina Yu. Nikolaeva, Anastasiya O. Zolotukhina, Tatiana M. Barkan, Natalia N. Byshina

81

Non-hormonal therapies for vulvovaginal atrophy: Clinical cases

Tatiana M. Motovilova, Liya Z. Sirotna, Oksana Iu. Trifonova, Irina A. Kruglova, Anastasiya D. Varnavskaya, Kseniia V. Kazakova

87

Вагинальные инфекции у беременных: диагностика, новые парадигмы терапии

Н.М. Подзолкова^{1,2}, Т.П. Зефирова^{✉3}, Л.Г. Созаева¹, Д.А. Садыкова³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Казанская государственная медицинская академия» – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Обоснование. Вагинальная инфекция осложняет течение беременности и негативно влияет на перинатальные исходы матери и плода. В связи с глобальным ростом резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам лечение вагинитов у беременных женщин не всегда оказывается эффективным, что приводит к рецидивированию патологии. Актуальной задачей является поиск новых терапевтических решений.

Цель. Оценить эффективность новой формы бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрата (суппозиторий Мирамистин®) при лечении вагинита у беременных женщин.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 60 беременных женщин с подтвержденным диагнозом «вагинит» неспецифической этиологии. Все пациентки получали лечение суппозиториями Мирамистин® вагинально 1 раз в день на протяжении 7 дней. Оценивали клиническую динамику и микробиологические характеристики вагинального биотопа.

Результаты. У 96,7% беременных женщин отмечено исчезновение или значительное уменьшение клинических симптомов в течение 2 сут от начала лечения. Продолжительность безрецидивного периода составила более 4 нед. Нежелательных лекарственных реакций не обнаружено. Выявлена высокая удовлетворенность результатами лечения как у врачей, так и у пациенток.

Заключение. Лечение вагинитов у беременных женщин с использованием новой формы бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрата (суппозиторий Мирамистин®) является эффективным способом контроля вагинальной инфекции.

Ключевые слова: беременность, вагинит, антисептические средства, суппозитории Мирамистин

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Зефирова Т.П., Созаева Л.Г., Садыкова Д.А. Вагинальные инфекции у беременных: диагностика, новые парадигмы терапии. Гинекология. 2025;27(1):4–11. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203164

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

В условиях демографической нестабильности в Российской Федерации одной из ключевых задач отечественного здравоохранения является охрана репродуктивного здоровья женщин. Снижение рождаемости, наблюдаемое в последние годы, вызвано различными социальными, экономическими и медицинскими причинами. Среди последних особое место занимают бесплодие, невынашивание беременности, преждевременные роды, внутриутробное инфицирование плода. Значимый процент репродуктивных неудач (30–40%) связан с воспалительными заболеваниями нижних отделов половых путей женщины [1].

Известно, что вагинальное здоровье является важным фактором женской репродукции и во многом определяет наступление, течение и исходы беременности. Хотя в последние десятилетия накоплено немало данных, касающихся теоретических и прикладных вопросов общей микробиологии, в понимании вагинального здоровья остается много нерешенных проблем. В частности, требуют дальнейшего изучения факторы, определяющие микробный состав вагинального биотопа и механизмы его взаимодействия с

организмом хозяина. Особую актуальность приведенная проблема приобретает в тех случаях, когда речь идет о беременной женщине [2].

В свете современных знаний не вызывает сомнения тот факт, что лактобациллярная флора является оптимальной для влагалищного биотопа в любом периоде жизни женщины, а также во время беременности. Лактобактерии – грамположительные анаэробные неспорообразующие бактерии, один из самых многочисленных родов. Во влагалище они представлены несколькими доминирующими видами: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii* и др. Важной функцией лактобактерий считается их протективный эффект во влагалище, цервикальном канале и полости матки. Лактобактерии продуцируют метаболиты, необходимые для подавления патогенных микроорганизмов, повышают вязкость слизи, конкурентно исключают адгезию патогенов к эпителию, параллельно способны модулировать местный иммунитет и регулировать воспаление. Вместе с тем избыточная колонизация лактобактерий может приводить к повреж-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Зефирова Татьяна Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: tzeфирова@gmail.com

Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ГБУЗ «МНҚ им. С.П. Боткина»

Созаева Лариса Габитовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Садыкова Дина Анваровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

✉ Tatiana P. Zefirova – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: tzeфирова@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6785-6063

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center. ORCID: 0000-0001-8991-1369

Larisa G. Sozaeva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-1793-5684

Dina A. Sadykova – Graduate Student, Kazan State Medical University – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0177-5137

Vaginal infections in pregnant women: diagnosis, new paradigms of therapy. A prospective study

Natalia M. Podzolkova^{1,2}, Tatiana P. Zefirova^{✉3}, Larisa G. Sozaeva¹, Dina A. Sadykova³

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia;

³Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Abstract

Background. Vaginal infection complicates the course of pregnancy and adversely affects perinatal outcomes for the mother and fetus. With the global increase in microorganism resistance to antimicrobial drugs, the treatment of vaginitis in pregnant women is not always effective, leading to recurrent pathology. Therefore, seeking new therapeutic solutions is a pressing task.

Aim. To evaluate the effectiveness of a new form of benzyl-dimethyl [3-(myristoylamino) propyl] ammonium chloride monohydrate (Miramistin® suppositories) in the treatment of vaginitis in pregnant women.

Materials and methods. A prospective study included 60 pregnant women with a confirmed diagnosis of nonspecific vaginitis. All patients received therapy with Miramistin® suppositories vaginally once a day for 7 days. Clinical dynamics and microbiological characteristics of the vaginal biotope were assessed.

Results. Disappearance or significant reduction of clinical symptoms was noted in 96.7% of pregnant women within two days from the start of treatment. The duration of the relapse-free period was more than 4 weeks. No adverse drug reactions were observed. There was high satisfaction with the treatment results among both physicians and patients.

Conclusion. Treating vaginitis in pregnant women using the new form of benzyl-dimethyl [3-(myristoylamino) propyl] ammonium chloride monohydrate (Miramistin® suppositories) is an effective method for controlling vaginal infection.

Keywords: pregnancy, vaginitis, antiseptic agents, Miramistin suppositories

For citation: Podzolkova NM, Zefirova TP, Sozaeva LG, Sadykova DA. Vaginal infections in pregnant women: diagnosis, new paradigms of therapy. A prospective study. *Gynecology*. 2025;27(1):4–11. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203164

дению эпителия в связи с резким снижением pH влагалищной среды, а доминирование во влагалищном биотопе некоторых штаммов, например: *L. crispatus*, *L. acidophilus*, *L. helveticus* и *L. gasseri*, способно негативно повлиять на подвижность сперматозоидов, прикрепляясь к их поверхности, тем самым препятствуя оплодотворению [3, 4]. Роль других микроорганизмов, например факультативно-анаэробных бактерий и проکاریотических вирусов (бактериофагов), широко представленных в вагинальной среде, также весьма велика. За счет стимулирующего воздействия комменсалов на мукозальный иммунитет – главный гарант стабильности влагалищного биотопа, они обеспечивают тот баланс микробного разнообразия, который требуется для устойчивого равновесия системы [5].

Разнообразие вагинальных микробных сообществ с недавних пор принято сортировать на основе иерархической кластеризации, что облегчает трактовку полученных данных и позволяет стандартизировать вагинальную микробиоту. Кластерный анализ делит ее на 5 типов бактериальных сообществ (CST), 4 из которых характеризуются преобладанием определенных видов *Lactobacillus*: CST I – *L. crispatus*, CST II – *L. gasseri*, CST III – *L. iners*, CST V – *L. jensenii*. Напротив, кластер CST IV отличается низким содержанием *Lactobacillus* spp. и чрезмерным представительством анаэробных бактерий, таких как *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, *Gardnerella* и *Mobiluncus* [6].

Во время беременности вагинальная микробиота имеет свои отличительные особенности, продиктованные необходимостью максимальной защиты матери и внутриутробного плода от воздействия негативных инфекционных факторов. Инфекция, в том числе вагинальная, считается причиной 15% ранних и 66% поздних выкидышей, а также 40% случаев преждевременных родов [7]. Важнейшей защитной реакцией при гестации является адаптация микробиоты влагалища, которая заключается в постепенном снижении микробного разнообразия, абсолютном преоб-

ладании лактобактерий и обеспечении большой устойчивости. Примечательно, что данный процесс намного более выражен у женщин африканского и латиноамериканского происхождения, т.к. исходное разнообразие флоры у них значительно выше, а итоговый статус в конце беременности не отличается от такового у представительниц европеоидного и азиатского этносов [8].

Во влагалище здоровой беременной доминируют *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* при более низкой распространенности остальных флотипов. Тип CST IV, характеризующийся присутствием таксонов, связанных с бактериальным вагинозом (БВ), встречается значительно реже. Интересно, что *L. iners*, часто персистирующая в условиях БВ, может присутствовать у беременных, не имеющих признаков вагинальной инфекции. Стабильность биотопа во время гестации обусловлена, скорее всего, относительно высоким уровнем эстрогенов. Подтверждением этому служит резкий сдвиг в сторону менее доминирующих сообществ *Lactobacillus* spp. с повышенным α-разнообразием в послеродовом периоде [9]. В процессе ремоделирования вагинального биотопа на всем протяжении беременности в него вовлекаются не только бактерии, но и иные представители микробного мира – вирусы, грибы, археи. При этом вирусное сообщество тесно связано с бактериальным, а бактериофаги играют значительную, хотя и неоднозначную роль в микробиоме. Установлено, что у беременных с вагинитом в микробных ассоциациях часто присутствуют вирусы семейства *Anelloviridae*, а также различные типы вируса папилломы человека [10].

Известно, что ремоделирование микробиома во время беременности касается не только половых путей, но и других биологических ниш, в частности кишечника, ротовой полости, мочевой системы. Доказательством этого стали результаты исследования Multi-Omic Microbiome Study: Pregnancy Initiative (MOMS-PI). В него вошли 1527 беременных женщин с 206 437 образцами, которые включали вагинальные, ректальные, буккальные, кожные и назальные мазки матери, мочу и

кровь беременных, пуповину, пуповинную кровь, меконий, ректальные, кожные и буккальные мазки новорожденных [11].

Интерес вызывают данные о том, что независимо от характера вагинальной микробиоты в начале беременности уже ко II триместру наблюдается ее стабилизация с доминированием лактобациллярного эубиоза [12], что заставляет пересмотреть механистические подходы, когда любое отклонение в микробиологическом статусе влагалища у женщины на ранних сроках беременности трактуется как патология и подлежит обязательной коррекции. По-видимому, необходимы персонифицированные диагностические и лечебные решения для того, чтобы избежать неоправданной фармакологической агрессии. В то же время тезис о необходимости лечения вагинальных инфекций не подлежит пересмотру. Состояние вагинального биотопа требует безотлагательной оценки при обращении пациентки по поводу беременности. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России «Нормальная беременность» (2024 г.) [13] при первом визите беременной необходимо исключить у нее наличие ВИЧ, гепатитов (В и С), сифилиса серологическими методами, а гонорею и трихомониаз – с помощью микроскопического исследования влагалищных мазков. Вместе с тем проведение рутинного молекулярно-биологического тестирования для выявления у асимптомных пациенток возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, а также определения ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* и условно-патогенных генитальных микоплазм клинически и экономически нецелесообразно. Данные тесты могут потребоваться только при появлении жалоб на вагинальный дискомфорт, изменение характера выделений из половых путей, зуд, жжение, запах, а также при воспалительном характере влагалищных мазков.

Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов у беременных женщин является обязательным. Приведенный простой, низкостратный и быстрый метод позволяет визуализировать дрожжевые клетки, псевдомицелий грибов, морфологический состав микрофлоры и соотношение бактериальных морфотипов, а также характер эпителия, «ключевые клетки» и степень локального воспаления. Однако для выбора лечения результаты микроскопии всегда должны соотноситься с объективными симптомами и жалобами пациентки. Нужно отметить, что противоположная тактика, такая как эмпирическое лечение, основанное только на анамнезе и физикальном обследовании, по нашему мнению, а также по данным зарубежных авторов, является ошибочной. В недавно опубликованном исследовании, в котором приняли участие более 300 женщин с симптомами вагинальной инфекции, показано, что практически каждая вторая (47%) пациентка получила в подобной ситуации одно или несколько несоответствующих назначений и имела повторные проблемы в течение 90 дней [14].

Еще один распространенный диагностический тест – бактериологический анализ вагинального отделяемого, который также не рекомендуется выполнять у беременных рутинно. Согласно клиническим рекомендациям он должен использоваться как альтернатива методу полимеразной цепной реакции на сроке 35–37 нед исключительно с целью идентификации стрептококка группы В (*Streptococcus agalactiae*) для обоснования необходимости последующей интранатальной профилактики инфицирования плода. Вместе с тем следует обратить внимание на то, что, согласно проекту клинических рекомендаций «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы» от 2024 г., бактериологический метод мо-

жет быть полезен у беременных при рецидивирующем течении кандидоза вульвы и влагалища или аэробного вагинита для определения характера возбудителей и их чувствительности к лекарственным препаратам (ЛП) [15].

К сожалению, в клинической практике бактериологическое исследование до сих пор часто выполняют без всяких показаний в I триместре беременности у бессимптомных женщин, что нередко влечет неоправданное назначение антибактериальных препаратов. Об этом свидетельствуют полученные нами данные анализа 145 амбулаторных карт женщин, наблюдавшихся по поводу беременности. Установлено, что 41% из них в отсутствие какой-либо клинической симптоматики и четко сформулированного диагноза проводили санацию влагалища исключительно на основании результатов бактериологического исследования или микроскопии вагинальных мазков. В то же время не вызывает сомнения, что подтвержденные инфекционные процессы во влагалище у беременных женщин требуют безотлагательного лечения. Большое значение имеет рациональный выбор препарата для лечения, к которому предъявляются требования высокой эффективности и безопасности для матери и плода.

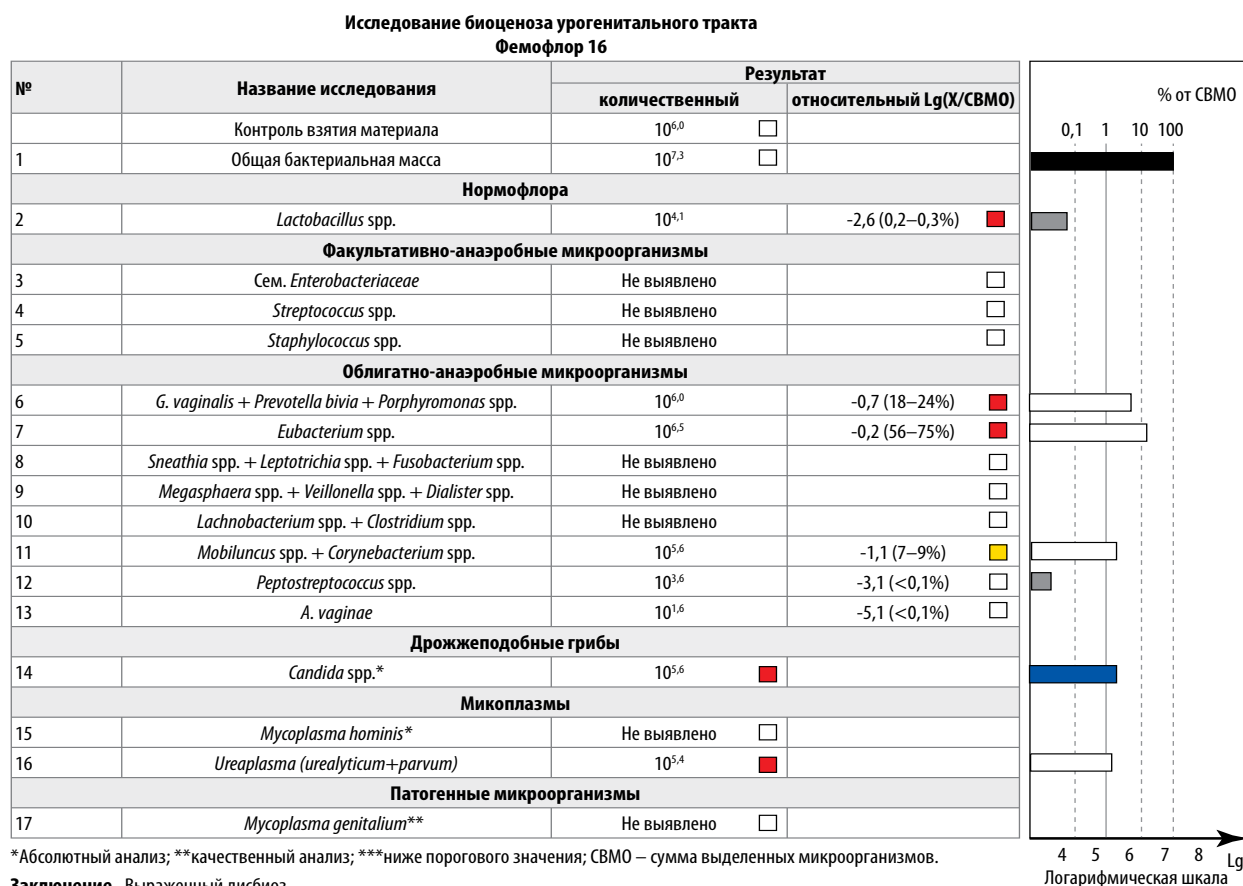
Цель исследования – оценка эффективности новой лекарственной формы бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрата (Мирамистин®) 15 мг/сут в виде суппозиториев вагинальных (регистрационный номер ЛП-008114 от 28 апреля 2022 г.) при вульвовагинальной инфекции (ВВИ) у беременных женщин.

Материалы и методы

Обследованы и получили лечение 60 пациенток, наблюдавшихся по беременности в женских консультациях и клинико-диагностических отделениях г. Москвы и Казани. Поводом для детального обследования стали жалобы 38 (63,3%) пациенток на рецидивирующие патологические выделения из половых путей, 27 (45%) – на диспареунию, 39 (65%) – на зуд и жжение в области наружных половых органов. При микроскопическом исследовании отделяемого женских половых органов у 76,6% беременных обнаружен лейкоцитоз >30–40 в п/зр. На основании специфичных жалоб (выделений, запаха, зуда, жжения и других симптомов) и путем выявления визуальных клинических признаков, характерных для инфекционных процессов во влагалище, а также полученных результатов лабораторного тестирования у всех обследованных диагностированы ВВИ. По факту описанных клинических симптомов вагинита и результатов микроскопии влагалищных мазков, pH-метрии вагинального содержимого, данных исследования микробиоты с помощью системы Фемофлор 16, в совокупности подтверждающих наличие локального воспалительного процесса (ВП), беременным женщинам назначено лечение бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидратом 15 мг/сут в виде суппозиториев вагинальных в течение 7 дней*. При фоновом обследовании и в динамике лечения на каждую пациентку заполняли дополнительную, специально разработанную документацию (анкету), данные из которой в последующем использованы для статистического анализа.

Все выполняемые медицинские исследования и процедуры в рамках проведения исследования были рутинными, используемыми в повседневной клинической практике, что определило неинтервенционный (наблюдательный) характер исследования. Пациентки, включенные в исследование, самостоятельно подписали добровольное информированное согласие на передачу и обработку своих персональ-

*Мирамистин®. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Регистрационный номер ЛП-008114 от 28 апреля 2022 г.

Рис. 1. Анаэробный дисбиоз у беременной с вагинитом (до лечения).**Fig. 1. Anaerobic dysbiosis in a pregnant woman with vaginitis (pre-treatment).**

Заключение. Выраженный дисбиоз

ных данных. Динамику симптомов беременные оценивали самостоятельно в процессе лечения и через 30 дней после его окончания на основании Визуальной аналоговой шкалы. Эффективность лечения оценивали исходя из динамики клинических симптомов, результатов исследования вагинальных мазков по Граму и микробиоты влагалища с помощью системы Фемофлор 16 до и после курса лечения. Безопасность терапии оценивали по анализу всех нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ), начиная с момента подписания участницами информированного согласия и до момента окончания исследования. Оценку удовлетворенности врача терапевтическим эффектом препарата Мирамистин® и общий клинический ответ учитывали путем заполнения врачом опросника – шкалы Лайкерта – на визите завершения участия в программе.

Статистическую обработку данных производили с использованием программного обеспечения SPSS Statistica v. 26 (IBM, США) и JMP Pro 17 (SAS, США). Качественные признаки представлены в виде долей и частот выявления признака (%). Уровень значимости при проверке статистических гипотез зафиксирован при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное исследование показало, что у 90% обследованных беременных женщин ВП во влагалище поддерживался комбинацией 3 и более возбудителей, среди которых доминировали облигатно-анаэробные микроорганизмы семейств *Enterobacteriaceae*, *Eubacterium* spp. Дефицит лактобактерий, как относительный, так и абсолютный, выявлен у каждой второй беременной (табл. 1, рис. 1).

По данным Визуальной аналоговой шкалы у большинства (96,7%) пациенток в течение первых 2 сут от начала лечения отмечено исчезновение или значительное уменьшение основных клинических симптомов ВВИ, что в среднем на 3–4 дня раньше, чем факт микробиологической деконтаминации. Сравнительный анализ жалоб и результатов исследований с помощью системы Фемофлор 16, проведенный через 30 дней после завершения курса лечения препаратом Мирамистин® (см. табл. 1), продемонстрировал общую положительную динамику, причем даже при наличии условного нормоциноза (рис. 2, 3). Патологические выделения не возобновлялись, а общая продолжительность безрецидивного временного интервала составила более 4 нед.

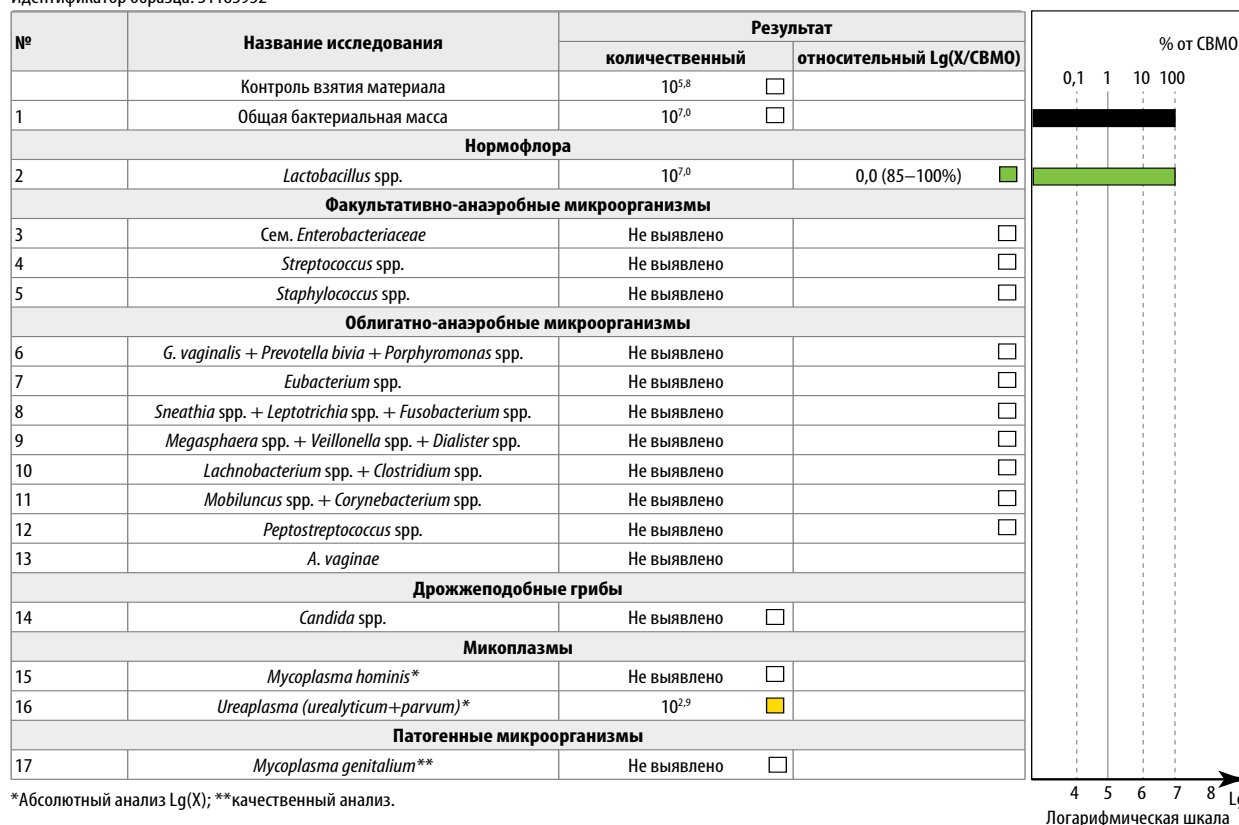
Соответственно, эффективность проводимой комплексной терапии составила 96,7%. Применение бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрата 15 мг/сут в виде суппозитория в вагинальных не сопровождалось развитием НЯ или отказом от продолжения лечения в 100% наблюдений. В целом удовлетворенность врача клиническим ответом на лечение была достоверно выше, чем удовлетворенность пациенток удобством применения препарата (средний балл по Лайкерту – $4,39 \pm 0,5$ и $4,07 \pm 0,8$ соответственно).

Обсуждение

Проведенное исследование подтвердило, что ВП во влагалище во время беременности с высокой долей вероятности (90%) поддерживается комбинацией возбудителей. При смешанном вагините, наряду с типичными жалобами (обильными выделениями, жжением, зудом) и характерными клиническими про-

Рис. 2. Абсолютный нормоциноз у беременной после лечения.**Fig. 2. Absolute normocinosis in a pregnant woman after treatment.**

Идентификатор образца: S1165952

**Таблица 1. Результаты исследования микробиоты с помощью системы Фемофлор 16 у пациенток в I триместре беременности до и после лечения препаратом Мирамистин® 15 мг в виде вагинальных суппозиторий (n=60)****Table 1. Results of microbiota study using Femoflor 16 system in patients in the first trimester of pregnancy before treatment and after therapy with Miramistin® 15 mg in the form of vaginal suppositories (n=60).**

Микроорганизмы, выявленные в количестве 10 ⁶ –10 ⁷ Ig/KOE отделяемого женских половых органов	Группа исследования		p
	до лечения	после лечения	
<i>Lactobacillus</i> spp., <i>L. crispatus</i> и др.	15	56	<0,001
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	24	6	<0,001
<i>Streptococcus</i> spp.	25	3	<0,001
<i>Staphylococcus</i> spp.	16	0	<0,001
Облигатно-анаэробные микроорганизмы			
<i>G. vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	41	8	<0,001
<i>Eubacterium</i> spp.	35	6	<0,001
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	10	1	<0,006
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	8	0	<0,004
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	9	1	<0,010
<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corinebacterium</i> spp.	12	2	<0,006
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	13	2	<0,004
<i>A. vaginae</i>	15	2	<0,001
Дрожжеподобные грибы			
<i>Candida</i> spp.	13	1	<0,017

Примечание. Статистически значимые отличия между группами p<0,05.

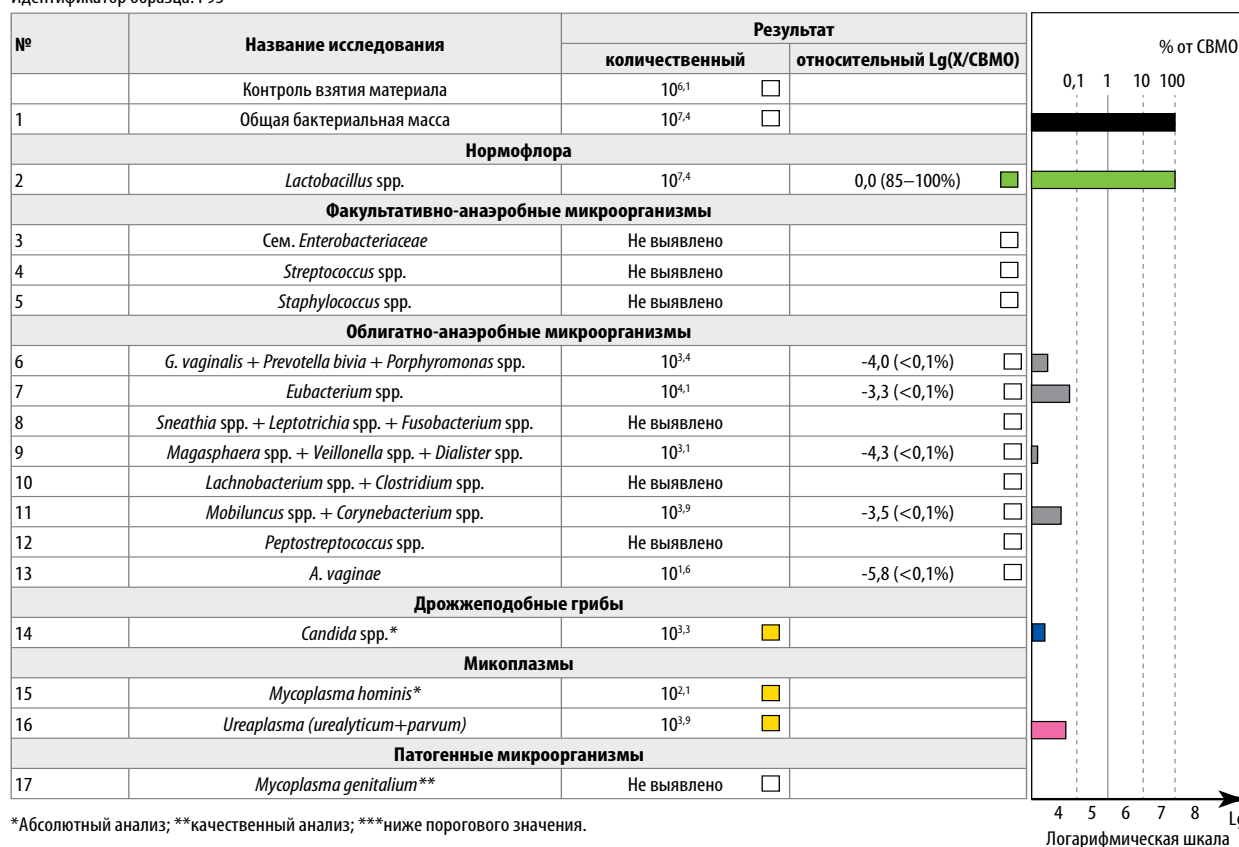
явлениями ВП (гиперемией, отеком слизистой, выделениями), отмечаются преобладание лейкоцитов над эпителиальными клетками, частое присутствие ключевых клеток, повышение значений pH влагалища. При секвенировании обнаруживаются и аэробные, и анаэробные микроорганизмы. В подобной ситуации прослеживается универсальный патогенетический сценарий. Спровоцированное анаэробами повреждение эпителия сопровождается рекрутированием иммунных клеток, которые производят провоспалительные цитокины и хемокины. Образующийся на этом этапе активный кислород выходит за пределы эпителия. Происходит смена биотопа – лактобактерии и анаэробы подавляются, а аэробная флора приобретает конкурентные преимущества, что способствует ее активному размножению [16, 17]. В микробные ассоциации могут встраиваться грибы рода *Candida*, и тогда, при всей внешней схожести симптомов с вульво-вагинальным кандидозом, терапевтические подходы будут иметь иную направленность. Таргетная терапия антикандидозными препаратами не сможет обеспечить устойчивый эффект, т.к. не будет контролировать анаэробную и аэробную составляющие микробиоты. Результаты лечения будут неполными и кратковременными. Клиническая практика показывает, что смешанные вагиниты характеризуются длительным и упорным течением, высокой частотой рецидивов, яркой симптоматикой, в целом негативным влиянием на течение беременности (угрозой прерывания, истмико-цервикальной недостаточностью, внутриутробным инфицированием плода, послеродовыми воспалительными осложнениями и др.).

Соответственно, наиболее актуальным является вопрос рационального выбора тех ЛП, которые способны воздействовать на вероятные причинно-значимые патогены. Важность

Рис. 3. Условный нормоциноз у беременной после лечения.

Fig. 3. Conditional normocinosis in a pregnant woman after treatment.

Идентификатор образца: P95



индивидуализации терапии с учетом клинической формы заболевания многократно возрастает у беременных женщин, учитывая ограниченный выбор разрешенных во время беременности ЛП. Неудовлетворенность результатами супрессивной терапии побуждает к изменению схем лечения или поиску его альтернативных вариантов. Традиционные для России схемы двухэтапной терапии неспецифических вагинитов и БВ формируют новые подходы к лечению рецидивирующей микст-инфекции у беременных и должны отличаться от стандартной супрессивной терапии, эффективность которой ограничивается спектром действия антибиотиков, их переносимостью и формированием микробной резистентности.

Новой парадигмой в лечении вагинальных инфекций стали современные антибактериальные препараты широкого спектра действия. К их числу относятся не только антибиотики, но и антисептики, применение которых в последние годы оказывается все более популярным [18]. По нашему мнению, такой подход к лечению ВВИ представляется разумной альтернативой длительному приему антибиотиков.

Помимо удобства применения, хорошей переносимости, минимальной системной абсорбции антисептические средства обладают рядом важных преимуществ. Во-первых, им присуще полипотентное действие в отношении практически всех патогенов, способных нарушить нормоценоз влагалищного биотопа. Во-вторых, по сравнению с антибиотиками, для современных антисептиков характерна меньшая вероятность развития приобретенной полимикробной резистентности из-за неспособности возбудителей вырабатывать к ним устойчивость, что обусловлено универсальным принципом действия антисептических средств, в основе которого лежат денатурация белков патогенных микроор-

ганизмов, критическое окисление компонентов клеточной стенки и, как результат, дегидратация и гибель возбудителя. Данный механизм расценивается как особенно важный при лечении рецидивирующих вагинальных инфекций [19].

Проведенное нами исследование показало, что перечисленными свойствами в полной мере обладает бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат, известный в клинической практике как Мирамистин®. Спектр его бактерицидного действия распространяется на грамположительные (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательные (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), аэробные и анаэробные бактерии, включая их ассоциации, а также на госпитальные резистентные штаммы. Бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат активен в отношении дрожжеподобных грибов (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *Candida krusei* и других), возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*Chlamydia* spp., *Treponema* spp., *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*), а также в отношении сложноустроенных вирусов (герпеса, иммунодефицита человека). Доказано, что молекула бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорид моногидрата обладает способностью вызывать солюбилизацию мембранных белков клеточной стенки патогенов, в результате чего происходят гипергидроз и цитолиз микроорганизма. Приведенный процесс носит одномоментный и необратимый характер, не оставляя патогену возможности формировать любые способы резистентности [20].

Появление новой лекарственной формы препарата Мирамистин® в виде вагинальных суппозитория существенно расширило возможности применения препарата в качестве

средства стартовой терапии при вагинальной инфекции смешанного генеза в гинекологической практике, а также на любом сроке беременности, в том числе и в I триместре, когда выбор препаратов значительно ограничен. Следует подчеркнуть, что с позиции улучшения акушерских и перинатальных исходов коррекцию состава вагинальной микрофлоры, включая БВ-ассоциированные бактерии и аэробную микрофлору, кроме В-стрептококков, перед родами можно проводить с помощью антисептиков. Такой подход оправдан с позиции не только рациональной профилактики инфекционных послеродовых осложнений, но и интранатального инфицирования плода при минимизации негативного влияния ЛП на здоровье матери и новорожденного [21].

Заключение

Таким образом, понимание того, что патогенетической основой вагинальных инфекций является формирование полимикробных сообществ, включающих различные виды условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, а не избыточная колонизация половых путей одним представителем влагалищной микрофлоры, формирует новые подходы к терапии. Они сводятся к использованию средств широкого спектра действия, причем не только антибиотиков, но и антисептиков, которые являются хорошим ресурсом эффективного лечения и предупреждения рецидивов инфекционных процессов во влагалище, что имеет особое значение во время беременности.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Taylor M, Jenkins SM, Pillarisetty LS. Endometritis. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025
2. Lee CY, Dillard LR, Papin JA, Arnold KB. New perspectives into the vaginal microbiome with systems biology. *Trends in Microbiology*. 2022;31(4):356-68. DOI:10.1016/j.tim.2022.09.011
3. Han Y, Liu Z, Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Front Microbiol*. 2021;12:643422. DOI:10.3389/fmicb.2021.643422

4. Радзинский В.Е., Савичева А.М., Воробьев С.В., и др. Биоценоз влагалища. Нормы. Нарушения. Восстановление. М.: StatusPraesens, 2023 [Radzinskii VE, Savicheva AM, Vorob'ev SV, et al. Biotsenoz vaginalishcha. Norma. Narusheniia. Vosstanovlenie. Moscow: StatusPraesens, 2023 (in Russian)].
5. Gholf M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Front Reprod Health*. 2022;4:963752. DOI:10.3389/frph.2022.963752
6. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl. 1):4680-7. DOI:10.1073/pnas.1002611107
7. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116-33. DOI:10.1093/humupd/dmv041
8. Grewal K, MacIntyre DA, Bennett PR. The reproductive tract microbiota in pregnancy. *Biosci Rep*. 2021;41(9):BSR20203908. DOI:10.1042/BSR20203908
9. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014;2(1):4. DOI:10.1186/2049-2618-2-4
10. Zhang HT, Wang H, Wu HS, et al. Comparison of viromes in vaginal secretion from pregnant women with and without vaginitis. *Virol J*. 2021;18(1):11. DOI:10.1186/s12985-020-01482-z
11. Aagaard K, Riehle K, Ma J, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLoS One*. 2012;7(6):e36466. DOI:10.1371/journal.pone.0036466
12. Neumann CJ, Pausan M-R, Haid V, et al. The dynamics of the female microbiome: unveiling abrupt changes of microbial domains across body sites from prepartum to postpartum phases. *Microbiol Spectr*. 2024;12(8):e0014724. DOI:10.1128/spectrum.00147-24
13. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/288_2. Ссылка активна на 10.01.2025 [Normal'naia beremennost'. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/288_2. Accessed: 10.01.2025 (in Russian)].
14. Sobel JD. Vaginitis in adults: initial evaluation. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/vaginitis-in-adults-initial-evaluation>. Accessed: 10.01.2025.
15. Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы. Проект клинических рекомендаций. 2024. Режим доступа: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Ссылка активна на 10.01.2025 [Vospalitel'nye bolezni sheiki matki, vaginalishcha i vul'vy. Proekt klinicheskikh rekomendatsii. 2024. Available at: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Accessed: 10.01.2025 (in Russian)].
16. Gao H, Liu Q, Wang X, et al. Deciphering the role of female reproductive tract microbiome in reproductive health: a review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1351540. DOI:10.3389/fcimb.2024.1351540
17. Зефирова Т.П., Садыкова Д.А. Современный взгляд на вагинальную инфекцию. *Женская клиника*. 2023;4:63-74 [Zefirova TP, Sadykova DA. A modern view of vaginal infection. *Women's Clinic*. 2023;4:63-74 (in Russian)].
18. Muzny CA, Łaniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019;33(1):59-65. DOI:10.1097/qco.0000000000000620
19. Olsan EE, Byndloss MX, Faber F, et al. Colonization resistance: The deconvolution of a complex trait. *J Biol Chem*. 2017;292(21):8577-51. DOI:10.1074/jbc.R116.752295
20. Osmanov A, Farooq Z, Richardson MD, Denning DW. The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity. *FEMS Microbiol Rev*. 2020;44(4):399-417. DOI:10.1093/femsre/fuaa012
21. Кузнецова И.В., Землина Н.С. Выбор тактики ведения пациенток с вагинальными инфекциями в неоднозначных клинических ситуациях. *Женская клиника*. 2023; 2: 37-51 [Kuznetsova IV, Zemlina NS. Choice of tactics of management of patients with vaginal infections in ambiguous clinical situations. *Women's clinic*. 2023; 2: 37-51 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

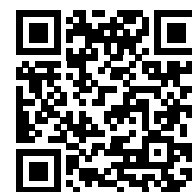
The article received:

15.01.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Прогнозирование наступления преэклампсии

О.М. Кравцова^{✉1}, П.А. Кузнецов², Ю.Э. Доброхотова², Д.П. Раба³

¹ГБУЗ «Государственная клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Преэклампсия (ПЭ) ассоциирована с высоким риском преждевременных родов, задержкой роста плода, перинатальной и материнской смертностью, госпитализацией новорожденных в отделение интенсивной терапии, а также с отдаленными негативными последствиями как для матери, так и для ребенка. Прорыв в диагностическом поиске пациенток, имеющих риски развития ПЭ, совершен в результате разработки скрининга FMF, используемого в настоящее время во многих странах, в том числе и в России. При скрининге используются не только анамнестические характеристики пациенток, но также биофизические и биохимические показатели, что улучшает прогнозирование наступления ПЭ во время беременности.

Цель. Разработать балльную шкалу риска, которая может быть использована практикующими врачами как дополнение к проводимому первому скринингу для улучшения прогноза развития ПЭ.

Материалы и методы. На I этапе исследования проанализированы истории болезни 102 пациенток, родоразрешенных в связи с диагнозом тяжелой ПЭ в филиале ГБУЗ «ГКБ №24» – Перинатальный центр. Среди данной когорты беременных оценена значимость анамнестических и физиологических факторов риска и предложена балльная шкала риска. На II этапе исследования проведена оценка эффективности разработанной нами балльной шкалы риска на 3431 беременной, прошедшей первый пренатальный скрининг в отделении антенатальной охраны плода ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» в 2021 г. При составлении балльной шкалы проведены расчеты абсолютного риска и отношения шансов для выявления наиболее значимых факторов риска.

Результаты. Группу высокого риска при комплексном подходе (скрининг и балльная шкала) составили 80% всех беременных, у которых впоследствии реализовалась ПЭ, против 54,6% в случае отдельного применения скрининга и 38,7% – в случае отдельного применения балльной шкалы риска.

Заключение. В качестве II этапа скрининга балльная шкала позволит увеличить прогностическую ценность наступления ПЭ и расширит общее число пациенток, которым необходима профилактика.

Ключевые слова: преэклампсия, скрининг, балльная шкала риска наступления преэклампсии, ацетилсалициловая кислота

Для цитирования: Кравцова О.М., Кузнецов П.А., Доброхотова Ю.Э., Раба Д.П. Прогнозирование наступления преэклампсии. Гинекология. 2025;27(1):12–15.

DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203126

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

С таким осложнением беременности, как преэклампсия (ПЭ), практически ежедневно сталкиваются врачи акушеры-гинекологи по всему миру. Данное заболевание имеет множество последствий как для матери, так и для ребенка. ПЭ ассоциирована с высоким риском преждевременных родов, задержкой роста плода, перинатальной и материнской смертностью, госпитализацией новорожденных в отделение интенсивной терапии, а также респираторными осложнениями, асфиксией и кровоизлиянием в головной мозг у детей [1]. Кроме того, за последнее десятилетие когортные исследования и метаанализы продемонстрировали значительно более высокий риск сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний в будущем у женщин, страдающих ПЭ во время беременности [2–4]. У детей, рожденных от матерей с ПЭ, повышается вероятность смерти от инсульта, развития ожирения, сахарного диабета (СД) 2-го типа, артериальной гипертензии, ряда нейropsychических нарушений в отдаленной перспективе [5–7]. Соответственно, вопросы прогнозирования и профилактики ПЭ не теряют своей актуальности.

Прорыв в диагностическом поиске пациенток, имеющих риски развития ПЭ, совершен группой ученых из Великобритании – The Fetal Medicine Foundation (FMF), разработавших скрининг, используемый в настоящее время во многих странах, в том числе и в России [8, 9]. Если раньше врачи ориентировались исключительно на анамнестические характеристики, то данные исследователи оценивали еще и ряд биофизических и биохимических параметров, что, несомненно, повышало прогнозирование наступления ПЭ во время беременности, а именно около 90% случаев ранней ПЭ (<34 нед), 75% ПЭ на сроке <37 нед и 45% случаев на доношенном сроке [10].

Показатели, входящие в расширенный комбинированный скрининг I триместра

Учитываются возраст, раса, индекс массы тела (ИМТ) пациенток, наличие СД, хронической артериальной гипертензии (ХАГ), системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, наступление данной беременности при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, семейный и личный анамнез ПЭ. В момент проведения

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кравцова Ольга Михайловна** – врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова». E-mail: seliverstova.o.m@gmail.com

Кузнецов Павел Андреевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Раба Дмитрий Павлович – врач акушер-гинеколог женской консультации №10 ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка»

✉ **Olga M. Kravtsova** – obstetrician-gynecologist, Vorokhobov State Clinical Hospital №67. E-mail: seliverstova.o.m@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8597-8507

Pavel A. Kuznetsov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0003-2492-3910

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0002-7830-2290

Dmitrii P. Raba – obstetrician-gynecologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"

Prediction of preeclampsia: A retrospective study

Olga M. Kravtsova^{✉1}, Pavel A. Kuznetsov², Yulia E. Dobrokhotova², Dmitrii P. Raba³

¹Vorokhobov State Clinical Hospital №67, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

³Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia

Abstract

Background. Preeclampsia (PE) is associated with a high risk of preterm birth, fetal growth retardation, perinatal and maternal mortality, neonatal hospitalization in the intensive care unit, and long-term negative consequences for both mother and child. FMF screening was a breakthrough in the diagnostic search for patients at risk of PE; this screening is currently used in many countries, including Russia. It uses the patient's history data and biophysical and biochemical indicators to improve PE prediction during pregnancy.

Aim. To develop a risk rating score that practitioners can use as an adjunct to the first screening to improve the prognosis for PE.

Materials and methods. In the first stage of the study, the medical records of 102 patients who gave birth and were diagnosed with severe PE in the branch of the State Clinical Hospital No. 24, the Perinatal Center, were reviewed. In this cohort of pregnant women, the significance of history and physiological risk factors was assessed, and a risk rating score was proposed. In the second stage of the study, the effectiveness of our risk rating score was assessed for 3,431 pregnant women who underwent the first prenatal screening in the antenatal fetal care department of the Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresaev in 2021. When compiling the score, the absolute risk and the odds ratio were calculated to identify the most significant risk factors.

Results. The integrated approach (screening and score) attributed to the high-risk group 80% of all pregnant women who subsequently had PE versus 54.6% using the screening alone and 38.7% using the risk rating score alone.

Conclusion. The rating score, as part of the stage II screening, will increase the prognostic value for PE and help identify more patients requiring prevention.

Keywords: preeclampsia, screening, preeclampsia risk rating score, acetylsalicylic acid

For citation: Kravtsova OM, Kuznetsov PA, Dobrokhotova YuE, Raba DP. Prediction of preeclampsia: A retrospective study. *Gynecology*. 2025;27(1):12–15.

DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203126

первого скрининга также измеряется среднее артериальное давление, пульсационный индекс маточных артерий, осуществляется забор венозной крови для определения плацентарного фактора роста, плазменного протеина-A, ассоциированного с беременностью. Все указанные показатели стандартизируются в кратное медиане (multiple of median) значение [10–12]. Пациенткам, вошедшим в группу высокого риска по развитию ПЭ, предлагается проведение соответствующей профилактики ацетилсалициловой кислотой в дозировке 150 мг на ночь до 36-й недели беременности [13].

В России, согласно действующим клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2024 г.), группу, подлежащую профилактике, составляют беременные с ранней и/или тяжелой ПЭ в анамнезе. Остальные факторы называются «другими факторами риска»: ХАГ, многоплодная беременность, СД, ожирение, антифосфолипидный синдром, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, поздний репродуктивный возраст, семейный анамнез ПЭ, продолжительность половой жизни до беременности менее 6 мес, первая беременность, хронические заболевания почек, заболевания соединительной ткани, мутация фактора Лейдена. При этом рекомендаций по проведению профилактики ПЭ среди беременных с данными факторами риска нет [14].

Всемирная организация здравоохранения выделяет следующие значимые факторы риска ПЭ, требующие проведения профилактики ацетилсалициловой кислотой: ПЭ в анамнезе, СД, ХАГ, болезни почек, аутоиммунные заболевания, многоплодная беременность [15].

Национальный институт здоровья и клинического усовершенствования (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) в Великобритании относит к группе высокого риска беременных, имеющих либо один фактор высокого риска (гипертензивные расстройства во время предыдущей беременности, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания, СД 1 или 2-го типа, ХАГ), либо два и более факторов умеренного риска (первую беремен-

ность, возраст старше 40 лет, интервал между беременностями >10 лет, ИМТ >35 кг/м², семейный анамнез ПЭ, многоплодную беременность) [16].

Американская коллегия акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) определяет факторами высокого риска раннюю ПЭ в анамнезе у пациенток, родоразрешенных до 34-й недели беременности, а также ПЭ более чем при одной беременности [17].

При этом анамнестические критерии NICE и ACOG позволяют выявить 40 и 5% случаев ранней ПЭ, а также 35 и 2% случаев поздней ПЭ соответственно [18].

Несмотря на высокую прогностическую ценность первого скрининга, число пациенток, чья беременность осложняется ПЭ, сохраняется высоким.

Цель исследования – разработка балльной шкалы, которая может быть использована практикующими врачами как дополнение к проводимому первому скринингу для улучшения прогноза развития ПЭ.

Материалы и методы

На I этапе исследования проанализированы истории болезни 102 пациенток с диагнозом тяжелой ПЭ, родоразрешенных в 2019 г. в филиале ГБУЗ «ГКБ №24» – Перинатальный центр (г. Москва). Среди данной когорты беременных оценена значимость анамнестических и физиологических факторов риска и предложена балльная шкала риска. Критериями включения в исследование стали: возраст старше 18 лет, диагноз тяжелой ПЭ на момент родоразрешения. Критерии исключения: пороки сердца у беременной, хронический гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, хромосомные аномалии и пороки развития у плода.

На II этапе исследования проведена оценка эффективности разработанной нами балльной шкалы риска на 3431 беременной, прошедшей первый пренатальный скрининг в отделении антенатальной охраны плода ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» (г. Москва) в 2021 г. Критерии включения в исследование – возраст старше 18 лет; критерии исключения аналогичны предыдущему этапу.

Таблица 1. Частота встречаемости факторов риска развития ПЭ у пациенток I этапа исследования**Table 1. Frequency of preeclampsia (PE) risk factors in patients in stage I of the study**

Факторы риска развития ПЭ	Абс.	Частота встречаемости фактора, %
ПЭ в анамнезе	10	18,52
ХАГ	25	24,51
Первая беременность	48	47,06
Возраст старше 35 лет	40	39,22
ИМТ > 30 кг/м ²	30	12,37
Интергенеративный период > 15 лет	7	12,96
Наследственная тромбофилия высокого риска	7	6,86
Многоплодная беременность	11	10,78

Таблица 2. Частота встречаемости факторов риска развития ПЭ у пациенток II этапа исследования**Table 2. Frequency of PE risk factors in patients in stage II of the study**

Факторы риска развития ПЭ	Абс.	Частота встречаемости фактора, %
ПЭ в анамнезе	308	8,98
ХАГ	486	14,17
Первая беременность	1845	53,77
Возраст старше 35 лет	712	20,75
ИМТ > 30 кг/м ²	913	26,61
Интергенеративный период > 15 лет	708	20,64
Наследственная тромбофилия высокого риска	216	6,3
Многоплодная беременность	207	6,03

Факторы риска развития ПЭ, которые встречались у беременных на I этапе исследования, и их количественное соотношение отображены в табл. 1.

Факторы риска развития ПЭ у обследованных II этапа и их количественное соотношение отображены в табл. 2.

Сбор и последующий анализ данных обеспечен программами MS Excel, Statistica 8.0 StatSoft США, проведены расчеты абсолютного риска и отношения шансов (ОШ), где абсолютный риск – вероятность наступления того или иного события; рассчитывается по формуле:

$$AR = a/A,$$

где AR – абсолютный риск (вероятность события); а – число пациентов, для которых наступило событие; А – число пациентов в группе.

ОШ показывает, во сколько раз шанс наступления данного исхода в основной группе выше в сравнении с контрольной:

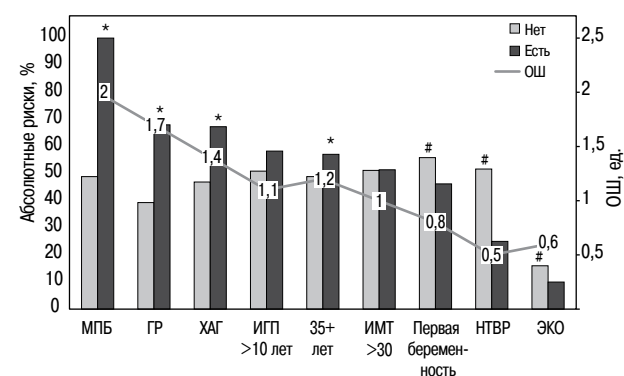
- относительный риск (ОР) 1 значит, что нет разницы между двумя группами;
- $OR < 1$ – в основной группе событие развивается реже, чем в контрольной;
- $OR > 1$ – в основной группе событие развивается чаще, чем в контрольной [19].

Результаты

Согласно I этапу нашего исследования к значимым факторам риска развития ПЭ можно отнести многоплодную беременность, гипертензивные расстройства во время предыдущей беременности (ПЭ в анамнезе), ХАГ и возраст старше 35 лет, в то время как первая беременность, наследственная тромбофилия высокого риска и наступление беременности в результате экстракорпорального оплодотво-

Таблица 3. Балльная шкала риска наступления ПЭ**Table 3. PE risk rating scale**

Факторы риска развития ПЭ	Баллы
ПЭ в анамнезе	3
ХАГ	3
Многоплодная беременность	2
Возраст старше 35 лет	2
Интергенеративный период > 15 лет	2
Ожирение	2
ЭКО	1
Первая беременность	1
Наследственная тромбофилия высокого риска	1

Рис. 1. Абсолютные риски для различных факторов развития ПЭ у беременных.**Fig. 1. Absolute risks for various factors of PE development in pregnant women.**

Примечание. МПБ – многоплодная беременность, ГР – гипертензивные расстройства, ИГП – интергенеративный период, НТВР – наследственная тромбофилия высокого риска; *статистически значимый риск развития ПЭ ($p < 0,05$); *статистически значимое снижение риска развития ПЭ ($p < 0,05$).

рения (ЭКО) не оказывали существенного влияния на риск развития ПЭ (рис. 1).

Проведенный анализ историй родов беременных с диагнозом тяжелой ПЭ, расчет наиболее значимых факторов риска, а также критерии таких международных организаций, как Всемирная организация здравоохранения, NICE, ACOG, позволили составить балльную шкалу, где количество баллов более 3 свидетельствует о том, что риск развития ПЭ высокий (табл. 3).

На II этапе исследования проведена верификация предложенной нами балльной шкалы риска. По результатам первого скрининга к группе высокого риска по развитию ПЭ отнесены 422 (12,3%) пациентки из 3431, им рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг ежедневно на ночь. Среди этой когорты женщин ПЭ развилась у 41 обследуемой (9,7% группы высокого риска); из них в сроке до 34 нед – 5 случаев, с 34 до 37 нед – 12 случаев, в доношенном сроке – 24 случая.

В группе низкого риска (3009 пациенток) зарегистрировано 34 случая ПЭ (1,1% группы низкого риска). Таким образом, пренатальный скрининг I триместра позволил выявить 54,6% случаев ПЭ. Несмотря на высокую эффективность первого скрининга, существенная часть пациенток, у которых впоследствии развилась ПЭ, оказались в группе низкого риска.

Согласно нашей шкале группу высокого риска составляют 117 обследуемых. При этом ПЭ развилась у 19 пациенток: у 1 – до 34 нед, у 1 – в 34–37 нед, у 17 – после 37 нед.

Группу высокого риска при комплексном подходе составили 80% всех беременных, у которых впоследствии реализовалась ПЭ, против 54,6% в случае отдельного применения скрининга и 38,7% – в случае отдельного применения балльной шкалы риска.

Заключение

Полученные результаты показывают, что изолированное использование балльной шкалы нецелесообразно, однако в качестве II этапа скрининга она позволит увеличить прогностическую ценность наступления ПЭ. В свою очередь это расширит общее число пациенток, которым необходима профилактика ПЭ, и уменьшит нагрузку на здравоохранение.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) (протокол №203 от 21.12.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol №203 was approved by the local ethics committee Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University) 21.12.2020. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Mendola P, Mumford SL, Meannisto TI, et al. Controlled direct effects of preeclampsia on neonatal health after accounting for mediation by preterm birth. *Epidemiology*. 2015;26(1):17-26.
2. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(2):e003497.
3. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7627):974.

4. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, et al. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(18):1815-22.
5. Gumusoglu SB, Chilukuri ASS, Santillan DA, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Prenatal Preeclampsia Exposure. *Trends Neurosci*. 2020;43(4):253-68.
6. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, et al. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke*. 2009;40(4):1176-80.
7. Bi S, Zhang L, Huang L, et al. Long-term effects of preeclampsia on metabolic and biochemical outcomes in offspring: What can be expected from a meta-analysis? *Obes Rev*. 2022;23(5):e13411.
8. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:186-95.
9. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, et al. A Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32(3):171-8.
10. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):103.1-12.
11. Wright A, Wright D, Ispas CA, et al. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(6):698-706.
12. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):62.1-10.
13. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-22.
14. Клинические рекомендации: Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родах и послеродовом периоде. Минздрав РФ. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/637_2. Ссылка активна на 30.08.2024 [Clinical guidelines: Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Ministry of Health of the Russian Federation. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/637_2. Accessed: 30.08.2024 (in Russian)].
15. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva (Switzerland). 2011.
16. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. London: RCOG Press, 2010.
17. ACOG. Hypertension in pregnancy. Task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31.
18. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):756-60.
19. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина. 1975; с. 295 [Urbakh VYu. Statisticheskii analiz v biologicheskikh i meditsinskikh issledovaniyakh. Moscow: Meditsina. 1975; p. 295 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

28.09.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Ультразвуковая и клинико-морфологическая оценка внутриутробной инфекции у беременных

С.М. Воеводин^{✉1}, А.А. Юсуфов², Т.В. Шеманаева²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Аннотация

Обоснование. Внутриутробная инфекция (ВУИ) остается актуальной акушерской проблемой.

Цель. Выявление современных надежных маркеров внутриутробной инфекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 510 ультразвуковых исследований (УЗИ), клинических, микробиологических и морфологических данных у 54 беременных (основная группа) с симптомами плацентарной недостаточности (ПН) и ВУИ, которая подтверждена после родов. Контрольную группу составили 48 пациенток с нормальным течением беременности и родов.

Результаты. Выявлены информативные и доступные маркеры ВУИ и ПН в основной группе по данным эхографии: структурные изменения в плаценте [n=25 (46,3%)] и пуповине [n=15 (27,8%)], патологические изменения внутренних органов плода (неиммунная водянка [n=9 (16,7%)], кальцификаты [n=8 (14,8%)] и т.д.), маловодие [n=26 (48,1%)], задержка роста плода [n=11 (20,4%)], нарушение фетоплацентарного кровотока [n=41 (75,9%)]. Данные изменения встречались на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе [n=30 (55,6%)], соматических заболеваний матери (инфекций мочевыводящих путей в анамнезе [n=19 (35,2%)], осложнений беременности: угрозы выкидыша [n=19 (35,2%)], угрозы преждевременных родов [n=26 (48,1%)], инфекционных заболеваний у новорожденных. При исследовании последов основной группы признаки гнойного хориоамнионита выявлены в 30 (55,6%) случаях.

Заключение. Инфекционные заболевания матери через трансплацентарный и восходящий путь повышают риск выкидыша, преждевременных родов, заболеваний у плодов и новорожденных и приводят к неблагоприятным перинатальным исходам. УЗИ-маркером-предиктором начальных осложнений ПН и ВУИ является раннее маловодие, выявленное с использованием методики определения объема максимального кармана 3D/4D-эхографии [в основной группе n=24 (44,4%)], которое предшествует развитию ранней задержки роста плода [n=4 (7,4%)], декомпенсации фетоплацентарного кровотока [n=7 (13%)]. Своевременное использование УЗИ-маркеров ВУИ позволяет определить эффективную тактику ведения беременности и родов.

Ключевые слова: беременность, нейроинфекция, кальцификаты, внутриутробная инфекция

Для цитирования: Воеводин С.М., Юсуфов А.А., Шеманаева Т.В. Ультразвуковая и клинико-морфологическая оценка внутриутробной инфекции у беременных. Гинекология. 2025;27(1):16–21. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203141

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Одно из ведущих мест в структуре акушерских осложнений занимают инфекционные и воспалительные заболевания беременной, с возможным латентным течением, приводящие к развитию плацентарной недостаточности (ПН), преждевременным родам (ПР), внутриутробной инфекции (ВУИ) плода [1–5].

Независимо от вида возбудителя в результате повреждения плацентарного барьера микроорганизмы могут привести к тяжелым акушерским осложнениям [6–8] и неблагоприятным исходам, включая нарушения развития и дифференцировки внутренних органов (пороки развития), задержки роста плода (ЗРП) и внутриутробную гибель плода [2, 9–11].

Цель исследования – выявление ранних УЗИ- и клинико-морфологических маркеров-предикторов тяжелой ВУИ плода.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 510 ультразвуковых исследований (УЗИ) у 54 беременных с верифицированной тяжелой ВУИ плода – основная группа. Группу контроля составили 48 женщин с физиологически протекающей бе-

регенностью. Основные критерии включения – данные УЗИ-диагностики ПН и маркеры ВУИ плода, а также клиническая оценка состояния новорожденных, морфологические исследования последа и пуповины после рождения. Критерии исключения: многоплодная беременность, беременность при хромосомных заболеваниях или пороках развития плода, тяжелая преэклампсия.

Средний возраст беременных в основной и контрольной группах практически не различался и составил 32,6±1,6 и 30,8±1,2 года. Эхографическое обследование беременных произведено с помощью УЗИ-приборов экспертного класса (Mindrey, Китай) с использованием трансабдоминального и трансвагинального доступа, датчиками частотой 3,5–7,5 МГц, стандартным пакетом 3D/4D, а также различными цифровыми программами для исследования в акушерстве. Состояние фетоплацентарного комплекса контролировали с помощью инструментальных методов: УЗИ (фетометрия, плацентометрия, оценка количества околоплодных вод, включая 3D-реконструкцию), доплерометрическое исследование кровотока в артериях пуповины (АП), средней мозговой артерии (СМА), венозном протоке (ВП). Исследования проводили на сроках 11 нед – 13 нед 6 дней, 19–21 и 32–33 нед беременности. Состояние плодово-плацентарно-

Информация об авторах / Information about the authors

Воеводин Сергей Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: voevod37@yandex.ru

Юсуфов Акиф Арифович – д-р мед. наук, зав. каф. лучевой диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ

Шеманаева Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТГМУ

Sergey M. Voevodin – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: voevod37@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8048-3185

Akif A. Iusufov – D. Sci. (Med.), Tver State Medical University. ORCID: 0000-0002-9404-6768

Tatiana V. Shemanaeva – D. Sci. (Med.), Tver State Medical University. ORCID: 0000-0001-7752-9752

Ultrasound and clinical and morphological evaluation of intrauterine infection in pregnant women: A retrospective study

Sergey M. Voevodin^{✉1}, Akif A. Iusufov², Tatiana V. Shemanaeva²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract

Background. Intrauterine infection (IUI) remains an urgent obstetric problem.

Aim. Identification of modern, reliable markers of intrauterine infection.

Materials and methods. We conducted a retrospective analysis of 510 ultrasound (US) examinations and clinical, microbiological, and morphological data of 54 pregnant women (main group) with symptoms of placental insufficiency (PI) and IUI confirmed after childbirth. The control group included 48 patients with a normal course of pregnancy and childbirth.

Results. Valuable and accessible markers of IUI and PI were identified in the main group using sonography: structural changes in the placenta [n=25 (46.3%)] and umbilical cord [n=15 (27.8%)], abnormal changes in the internal organs of the fetus (nonimmune hydrops [n=9 (16.7%)], calcifications [n=8 (14.8%)], etc.), oligohydramnios [n=26 (48.1%)], fetal growth retardation [n=11 (20.4%)], impaired fetoplacental blood flow [n=41 (75.9%)]. These changes occurred in patients with a history of pelvic inflammatory diseases [n=30 (55.6%)], mother's somatic diseases (history of urinary tract infections [n=19 (35.2%)], pregnancy complications: threatened miscarriage [n=19 (35.2%)], threatened premature birth [n=26 (48.1%)], infectious diseases in newborns. The study of afterbirth in the main group showed signs of purulent chorioamnionitis in 30 (55.6%) cases.

Conclusion. Maternal infectious diseases through the transplacental and ascending pathways increase the risk of miscarriage, preterm delivery, and fetal and neonatal disease and lead to adverse perinatal outcomes. Ultrasound predictor marker of the initial complications of PI and IUI is early oligohydramnios detected using the method of maximal vertical pocket by 3D/4D echography [in the main group, n=24 (44.4%)], which precedes the development of early fetal growth retardation [n=4 (7.4%)] and decompensation of fetoplacental blood flow [n=7 (13%)]. The timely use of ultrasound markers of IUIs helps to choose the effective approach for prenatal care and delivery.

Keywords: pregnancy, neuroinfection, calcifications, intrauterine infection

For citation: Voevodin SM, Iusufov AA, Shemanaeva TV. Ultrasound and clinical and morphological evaluation of intrauterine infection in pregnant women: A retrospective study. *Gynecology*. 2025;27(1):16–21. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203141

го кровотока определяли с помощью систоло-диастолического отношения (СДО) в указанных выше сосудах. Нарушения кровотока в основной группе диагностировали при увеличении численных значений СДО выше 95% перцентиля его нормативных значений. Нарушение кровотока в СМА плода определяли при снижении численных значений СДО менее 5% перцентиля нормативных его показателей [2, 12]. У всех обследованных беременных проведены клинический анализ течения беременности и родов и оценка состояния новорожденных, включая различные осложнения в перинатальном периоде.

Макроскопическое изучение последов провели по стандартной методике. После этого из центральной зоны плаценты вырезали кусочки ткани, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине. Гистологическое исследование провели на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилин-эозином. В качестве статистической обработки результатов использовали стандартные методы описательной и вариационной статистики с применением линейного регрессионного анализа. Как достоверный критерий различий рассматривали $p < 0,05$. Статистическая обработка материалов проводилась с использованием статистических функций программы MS Excel[®] 2000.

Результаты

В основной группе установлена ранняя форма ЗРП – встретилась у 4 (7,4%) плодов и поздняя форма ЗРП – у 7 (12,9%) женщин (по данным фетометрии).

Маловодие отмечено в 26 (48,1%) наблюдениях. В 24 (44,4%) наблюдениях первичным маркером ПН стало раннее маловодие, которое выявлено с использованием методики определения объема максимального кармана 3D/4D. Данные представлены в табл. 1. Многоводие отмечено в

4 (7,4%) наблюдениях. При доплерометрии в основной группе у 26 (48,1%) плодов выявлено снижение кровотока в АП. У 4 (7,4%) плодов выявлен реверсный кровоток в АП, в сочетании с наличием реверсного кровотока в ВП у 1 (1,9%) плода. Центрилизация кровотока отмечена у 8 (14,8%) плодов, у 2 (3,7%) – реверсный кровоток в АП в сочетании с централизацией кровотока в СМА.

В основной группе у 5 (9,2%) беременных диагностирован тромбоз межворсинчатого пространства с локализацией по плодной поверхности плаценты. В 12 (22,2%) наблюдениях отмечена неоднородность плаценты с участками повышенной эхогенности, которую мы расценили как инфаркты. Эти участки имели различные размеры – от 0,5 до 4 см в диаметре. Истончение плаценты для такого срока гестации отмечалось в 8 (14,8%) наблюдениях у беременных основной группы, изменения извитости пуповины – у 8 (14,8%), аномалии отхождения сосудов пуповины от плаценты (краевое и плевистое) – у 7 (12,9%). Методические приемы в оценке плацентарного комплекса и пуповины с использованием ультразвука проведены по рекомендациям, предложенным Т.В. Шеманаевой (2014 г.) [13].

В нашем исследовании ранняя и поздняя ЗРП во всех случаях (n=11) сочеталась с маловодием.

При проведении эхографического исследования у плодов основной группы определялись различные сочетания УЗИ-признаков, характерных для ВУИ. Выявлены: неиммунная водянка плода (отеки подкожной клетчатки, гидроторакс и гидроперикард, асцит) в 9 (16,7%) случаях, кальцификаты в паренхиматозных органах – 3 (5,6%), гиперэхогенный кишечник – 15 (27,7%), гидроторакс – 5 (9,2%), кардиомегалия в сочетании с кардиопатией – 12 (22,2%). Проявления в центральной нервной системе плода: гидроцефалия – 6 (11,1%), кальцификаты в перивен-

Таблица 1. Состояние фетоплацентарной системы у беременных основной и контрольной групп по данным УЗИ**Table 1. The state of the fetoplacental system in pregnant women of the main and control groups according to ultrasound**

Состояние фетоплацентарной системы	Контрольная группа (n=48)		Основная группа (n=54)	
	абс.	%	абс.	%
ЗРП	—	—	11	20,4
Маловодие	—	—	16	57,1
Многоводие	2*	4,2	4*	7,4
Амниотические тяжи	—	—	2	3,7
Тромбоз межворсинчатого пространства	—	—	5	9,2
Инфаркты плаценты	—	—	12	22,2
Аномалии прикрепления сосудов пуповины к плаценте	2*	4,2	7*	12,9
Изменение извитости пуповины	—	—	8	14,8
Истончение плаценты	2*	4,2	8*	14,8

*Здесь и в табл. 2, 3 значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей основной и контрольной групп.

Таблица 2. Особенности соматического статуса беременных основной и контрольной групп**Table 2. Somatic status features of pregnant women in the main and control groups**

Соматический статус	Контрольная группа (n=48)		Основная группа (n=54)	
	абс.	%	абс.	%
Артериальная гипертензия	—	—	6	11,1
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта:	1*	2,1	5*	9,3
хронический гастродуоденит	1	2,1	3	5,6
хронический холецистит	—	—	2	3,7
Заболевания органов дыхания:	7*	14,6	19*	35,2
хронический бронхит	—	—	6	11,1
хронический тонзиллит	3*	6,3	14*	20,4
ОРВИ, грипп	5*	10,4	11	25,9
Заболевания почек и мочевыводящих путей:	2*	4,2	19*	35,2
хронический пиелонефрит	—	—	7	13
хронический цистит	2*	4,2	12*	22,2

трикулярной области мозга плода – 5 (9,2%), минерализационная васкулопатия – 6 (11,1%), субэпендимальные кисты в передних рогах боковых желудочков мозга (от 0,5 до 0,8 см) – 3 (5,6%) в сочетании с наличием септы в полости Верге. В контрольной группе указанных изменений у плодов не выявлено.

В большинстве наблюдений отмечены различные сочетания приведенных УЗИ-признаков (рис. 1–3).

При анализе данных инфекционного анамнеза выявлен высокий процент перенесенных детских инфекций у беременных в основной группе – 34 (63%), что достоверно больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, – 15 (31,3%). У беременных этой же группы выявлена более высокая частота экстрагенитальных заболеваний: органов дыхания (35,2 и 14,6%), мочевыделительной системы (35,2 и 6,7%) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Особенности сома-

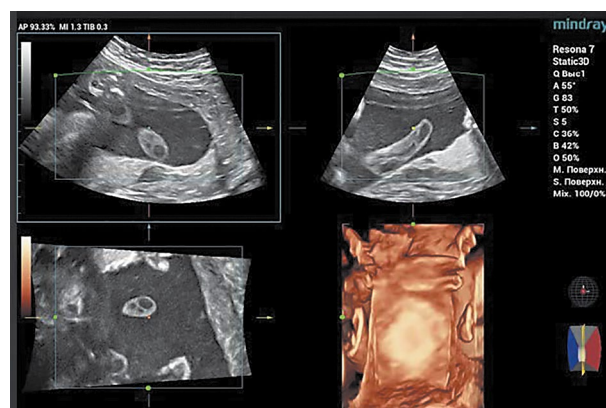
Рис. 1. Эхограмма. ВУИ. Краевое прикрепление пуповины в режиме цветного доплеровского картирования.

Fig. 1. Sonogram. Intrauterine infection (IUI). Edge attachment of the umbilical cord in the color Doppler mapping mode.



Рис. 2. Эхограмма. ВУИ. Беременность 27 нед. Изменение извитости пуповины (фрагмент гипоизвитости пуповины).

Fig. 2. Sonogram. IUI. 27 weeks of gestation. Change in umbilical cord tortuosity (fragment of reduced tortuosity of the umbilical cord).



тического анамнеза пациенток анализируемых групп представлены в табл. 2.

В результате нашего исследования установлена более высокая частота прерывания беременности у женщин основной группы в анамнезе в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). У 25 (46,3%) беременных основной группы в анамнезе искусственные аборт, при этом более 3 абортов отмечено у 10 (18,5%) женщин, у 8 (14,8%) – неразвивающаяся беременность. В контрольной группе данных осложнений не отмечено. У 2 (3,7%) женщин основной группы была антенатальная гибель плода на сроках 24 и 28 нед беременности. В основной группе достоверно чаще встречались осложнения гинекологического анамнеза в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). У женщин в основной группе по сравнению с контрольной достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались хронический сальпингоофорит – у 12 (22,2%) и 4 (8,3%) женщин соответственно, а также инфекции, передаваемые половым путем, – у 30 (55,6%) и 11 (22,9%) пациенток.

При исследовании отделяемого из цервикального канала методом полимеразной цепной реакции у беременных основной группы выявлены: *Mycoplasma hominis* в 8 (14,8%), *Ureaplasma urealyticum* в 9 (16,7%), *Gardnerella vaginalis* в

Таблица 3. Оценка состояния новорожденного в основной и контрольной группах**Table 3. Assessment of the newborn condition in the main and control groups**

Соматический статус	Контрольная группа (n=48)		Основная группа (n=54)	
	абс.	%	абс.	%
Оценка по Апгар на 1/5 мин, абс. (%):				
8/9 баллов	48*	100	4*	7,4
7/8 баллов	–	–	19	35,2
6/7 баллов	–	–	16	29,6
5/6 баллов	–	–	10	18,5
4/5 баллов	–	–	3	5,6
3/4 балла	–	–	2	3,7
Внутриутробная пневмония	–	–	28	51,9
Инфекция мочевыводящих путей	–	–	4	7,4
Энтероколит	–	–	7	13
Кандидоз кожи и кишечника	–	–	6	11,1
Конъюнктивит	–	–	4	7,4
Омфалит	–	–	5	9,3

7 (13%), *Chlamydia trachomatis* в 6 (11,1%) случаях. Носительство простого герпеса 1 или 2-го типа выявлено в 12 (22,2%), цитомегаловируса – в 10 (18,5%), а папилломавируса – в 7 (13%) наблюдений. При бактериологическом исследовании соскоба из цервикального канала в основной группе выявлен рост *E.coli* 10⁶ КОЕ/тамп – в 8 (14,8%), *Streptococcus haemolyticus* 10⁸ КОЕ/тамп – в 6 (11,1%), *Staphylococcus epidermidis* 10⁶ КОЕ/тамп в 12 (22,2%), *Enterobacterium* spp. 10⁷ КОЕ/тамп – в 7 (13%), *Candida glabrata* 10⁷ КОЕ/тамп – в 14 (25,9%), *Enterococcus faecalis* 10⁶ КОЕ/тамп – в 11 (20,4%), *Klebsiella pneumoniae* 10⁶ КОЕ/тамп – в 5 (9,3%) случаях. В контрольной группе статистически реже ($p<0,05$) выявлены *Enterococcus faecalis* 10⁴ КОЕ/тамп – в 3 (6,3%), *Ureaplasma urealyticum* 10⁴ – в 3 (6,3%), *Enterobacterium* spp. 10⁴ КОЕ/тамп – в 2 (4,2%), *Candida glabrata* 10⁴ КОЕ/тамп – в 4 (8,3%) наблюдениях.

Анализ течения беременности показал: ранний токсикоз отмечен у беременных основной группы в 14 (25,9%) случаях. Угроза раннего выкидыша была у 19 (35,2%) беременных основной группы и у 2 (4,2%) женщин контрольной группы. Частота угрозы ПР во II триместре составила в основной группе 48,1% (26 наблюдений). Истмико-цервикальная недостаточность диагностирована в основной группе у 10 (18,5%) женщин. В контрольной группе указанных осложнений течения беременности не отмечено. Среди других осложнений II и III триместров беременности отмечалось развитие анемии различной степени тяжести в основной группе у 25 (46,3%) пациенток, достоверно чаще ($p<0,05$), чем у женщин контрольной группы, – 5 (10,4%). В III триместре угрозу ПР ставили 16 (29,6%) женщинам. Обострение хронического пиелонефрита в основной группе отмечено у 5 (9,3%) и цистита у 9 (16,7%) женщин. В контрольной группе указанных осложнений течения беременности не отмечено.

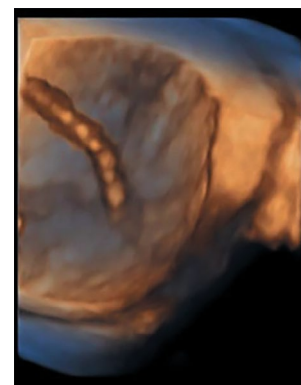
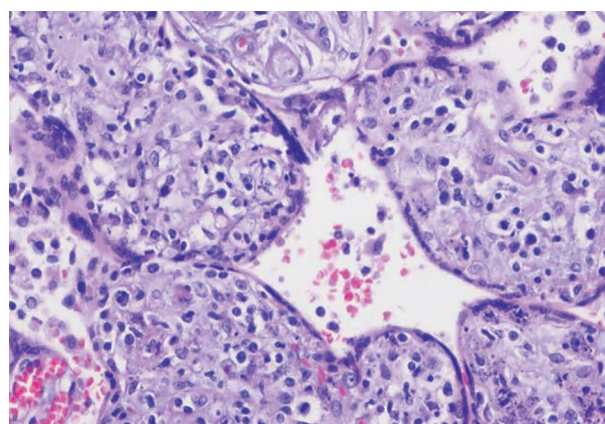
При оценке состояния после родов в обеих группах выявлено, что масса тела новорожденных в основной группе в среднем составила 1680±310 г, в контрольной группе 3498±288 г, рост – 37±4,9 и 51±1,2 см. Отмечены статистиче-

Рис. 3. Эхограмма 3D/4D.

Поверхностный режим сканирования. Беременность 26 нед. Эксцентричное приращение пуповины. ВУИ плода.

Fig. 3. 3D/4D sonogram.

Surface imaging. 26 weeks of gestation. Eccentric cord attachment. Fetal IUI.

**Рис. 4. Продуктивный виллизит. ×200.****Fig. 4. Productive villusitis, ×200.**

ски значимые изменения ($p<0,05$), связанные с ВУИ, у новорожденных основной группы (табл. 3).

Сравнение роста микробной флоры у беременных основной группы при заборе материала из цервикального канала показало у 24 (44,4%) женщин совпадение микробного роста, выявленного у новорожденных. Забор материала на микробиологическое исследование осуществлялся из зева, ануса и трахеи новорожденного, также сделан буккальный соскоб.

При исследовании последов основной группы признаки гнойного хориоамнионита (ХА) выявлены в 30 (55,6%) наблюдениях, виллизит сосудов хориальной площадки – в 25 (46,3%) случаях, фунизит – в 12 (22,2%) наблюдениях, острый диффузный базальный децидуит – в 26 (48,1%) наблюдениях (рис. 4). В контрольной группе указанных изменений не выявлено.

Возможная причина развития ВУИ у новорожденных основной группы (внутриутробной пневмонии, врожденного кандидоза кишечника и кожи, омфалита, инфекции мочевыводящих путей, энтероколита) – гнойный ХА. Кроме того, по данным молекулярно-генетических методов исследований в ткани плаценты обнаружены *E. coli* в 10 (18,5%) случаях, *Enterobacterium* spp. в 9 (16,7%) и *Enterococcus* spp. в 11 (20,4%) случаях.

В основной группе в 23 (42,6%) наблюдениях установлено соответствие строения ворсинчатого дерева сроку беременности. Ускоренное созревание ворсинчатого дерева отмечено в 12 (22,2%), а отставание – в 19 (35,2%) наблюдениях, при этом в структуре ворсинчатого дерева преобладали незрелые промежуточные ворсины. В 18 (33,3%) выяв-

лены мелкие и крупные инфаркты ворсинчатого дерева, а в 9 (16,7%) обнаружены крупные субхориальные тромбы, а также многочисленные скопления склерозированных ворсин и некрозы базальной пластинки. Признаки хронической маточно-плацентарной гипоксии (многочисленные мелкие терминальные ворсины с множеством синцитиальных почек) обнаружены в 22 (40,7%) наблюдениях. В контрольной группе в 45 (93,8%) наблюдениях установлено соответствие строения ворсинчатого дерева сроку беременности и в 3 (6,3%) случаях – ускоренное созревание ворсинчатого дерева.

Заключение

С учетом данных анализа, представленных в нашей работе, развитие ПН часто сопровождается ВУИ. Такие осложнения встречались у женщин с инфекционными заболеваниями в анамнезе в репродуктивном возрасте чаще в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,05$) в органах дыхания (35,2 и 14,6%) и мочевыделительной системы (35,2 и 6,7%). Важное значение приобретают воспалительные заболевания органов малого таза, которые встречались достоверно чаще в основной группе – 30 (55,6%) в сравнении с контрольной – 11 (22,9%). Инфекционные заболевания матери в силу различных путей проникновения к плоду (трансплацентарный и восходящий путь) способствуют развитию разных осложнений беременности, которые встречались чаще в основной группе: особенно угрозы выкидыша – у 19 (35,2%) беременных основной группы и 2 (4,2%) женщин контрольной группы, угрозы ПР (включая преждевременный разрыв плодных оболочек) – у 26 (48,1%) женщин основной группы, инфекционных заболеваний у плодов и новорожденных. Эти осложнения приводили к неблагоприятным перинатальным исходам в сравнении с контрольной группой: отмечены статистически значимые изменения ($p < 0,05$), связанные с ВУИ у новорожденных основной группы (см. табл. 3). Гистологическое и микробиологическое исследование плаценты также указывают на инфекционную природу развития ПН. Так, в последах у женщин основной группы в 30 (55,6%) наблюдениях выявлены признаки гнойного ХА, который может выступать в качестве триггера развития ВУИ у новорожденных основной группы (внутриутробной пневмонии, врожденного кандидоза кишечника и кожи, омфалита, инфекции мочевыводящих путей, энтероколита).

Учитывая, что у 24 (44,4%) беременных основной группы (в каждом 4-м случае) при заборе материала из цервикального канала отмечено совпадение микробного роста, выявленного у новорожденных, важно своевременное проведение микробиологического исследования для успешной диагностики и профилактики ВУИ.

Одним из ведущих УЗИ-маркеров осложнений ВУИ и ПН могут быть УЗИ-данные, указывающие на раннее маловодие. В ходе исследования в 24 (44,4%) наблюдениях раннее маловодие стало первичным маркером ПН. Выявление раннего маловодия при помощи 3D/4D-эхографии (с использованием методики определения объема максимального кармана 3D/4D), а также патологическая картина внутренних органов плода (неиммунная водянка, кальцификаты и т.д.) – надежные критерии ВУИ плода.

На основании результатов можно заключить, что прогнозировать тяжелые варианты течения ПН инфекционного генеза можно с помощью УЗИ-маркеров ВУИ плода в сочетании с ЗРП, которое в нашей работе встречалось в 11 (20,4%) случаях (у каждой 5-й женщины), и нарушениями фетоплацентарного кровотока (в 75,9% случаев), исходящими на фоне повреждения плацентарного барьера.

Мы считаем, что в клиническом ведении беременности у женщин с возможным развитием ВУИ следует акцентировать внимание на диагностике как клинических, так и УЗИ-данных, включая данные об анатомии пуповины, структуре плаценты и точных отклонениях в количестве околоплодных вод.

Анализ результатов нашего исследования показал, что на современном этапе проблема антенатального определения ВУИ плода и новорожденного, особенно тяжелых форм, требует комплексного и мультидисциплинарного подхода к тактике ведения беременных. Традиционно в клинической медицине при диагностике инфекции отдается предпочтение иммунологическим, цитологическим или микробиологическим методам. Но именно сочетание УЗИ-данных с анамнестическими параметрами (включая микробиологические методы и т.д.) повышает качество диагностики ВУИ и ПН инфекционного генеза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. С.М. Воеводин – обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; Т.В. Шеманаева – сбор публикаций, получение данных для анализа, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи; А.А. Юсуфов – анализ материала по теме, редактирование текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Voevodin S.M. – processing and analyzing the material, writing the text of the manuscript, Iusufov A.A. – collecting publications, obtaining data for analysis, processing and analyzing the material, writing the manuscript text, Shemanaeva T.V. – analyzing the material, editing the text.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Баисова А.Р., Амирасланов Э.Ю., Франкевич В.Е., и др. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек. *Акушерство и гинекология*. 2023;(10):21-7 [Baisova AR, Amiraslanov Elu, Frankevich VE. Modern concepts on the etiology and pathogenesis of premature rupture of membranes. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2023;(10):21-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.199
2. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Серова А.В. Раннее маловодие при беременности: диагностика и акушерские исходы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(4):341-50 [Voevodin SM, Shemanaeva TV, Serova AV. Oligohydramnion in the First Half of Pregnancy in the Fetuses with Congenital Abnormalities: Ultrasound Diagnostics and Obstetric Outcomes. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2021;76(4):341-50 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1443

3. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Серова А.В. Современные подходы к диагностике раннего маловодия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(6):17-21 [Voevodin SM, Shemanaeva TV, Serova AV. Current approaches to the diagnosis of early oligohydramnios. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020;19(6):17-21 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-6-17-21
4. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Баранов И.И. Хориоамнионит. Современный взгляд на проблему. *Доктор.Ру*. 2022;21(5):38-42 [Kravchenko EN, Kuklina LV, Baranov II. Chorioamnionitis. Modern view of the problem. *Doktor.Ru*. 2022;21(5):38-42 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2022-21-5-38-42
5. Серов В.Н. Диагностика и лечение плацентарной недостаточности. *РМЖ*. 2008;35-40 [Sero V. N. Diagnostika i lechenie platsentarnoi nedostatochnosti. *RMZh*. 2008;35-40 (in Russian)].
6. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Серова А.В. Современные аспекты диагностики и патогенеза маловодия. *Гинекология*. 2017;19(3):77-80 [Voevodin SM, Shemanaeva TV, Serova AV. Modern aspects of diagnosis and pathogenesis of oligohydramnios. *Ginekologiya*. 2017;19(3):77-80 (in Russian)]. EDN: ZRJ BKH
7. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta (Sixth ed.). N.Y.: Springer, 2012. 941 p.
8. Callen PW. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. 2008. 1239 p.
9. Benacerraf BR. Ultrasound of Fetal Syndromes. Philadelphia: Elsevier, 2008. 650 p.
10. Redline RW. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(5):296-301. DOI:10.1016/j.siny.2006.02.011
11. Verity C, Firth H, French-Constant C. Congenital Abnormalities Of The Central Nervous System. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:i3. DOI:10.1136/jnnp.74.suppl_1.i3
12. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации. М., 2022. 73 с. [Nedostatochnyi rost ploda, trebuiushchii predostavleniia meditsinskoi pomoshchi materi (zaderzhka rosta ploda). *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow, 2022, 73 p. (in Russian)].
13. Шеманаева Т.В. Эхографическая и клинико-морфологическая оценка плацентарной недостаточности инфекционного генеза: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014. 38 с. [Shemanaeva TV. *Ekhograficheskaya i kliniko-morfologicheskaya otsenka platsentarnoi nedostatochnosti infektsionnogo geneza: avtoreferat dis. ... d-ra med. nauk*. Moscow, 2014. 38 p. (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.05.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Диагностическое значение определения уровня сывороточного антимюллера гормона у девочек с ювенильным идиопатическим артритом в пубертатном периоде

А.В. Колсанова[✉], Г.В. Санталова, П.В. Карташова, И.Е. Дуфинец, В.Ю. Чекмарева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Аннотация

Обоснование. Ревматоидный артрит (РА) является одним из частых и тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. РА может оказать значительное влияние на планирование семьи и фертильность, женщины с РА имеют меньшее число детей, чем ожидалось, а также у пациенток с РА, как правило, проходит больше времени до достижения желанной беременности. Большую роль в оценке овариального резерва (ОР) играет измерение уровня антимюллера гормона (АМГ). Существует множество исследований, посвященных ОР, но в настоящее время нет общепринятых механизмов по выявлению девочек-подростков со сниженным ОР. Мало данных о «нормальном ОР» и факторах, на него влияющих.

Цель. Изучить маркеры состояния ОР у девушек-подростков с ювенильным артритом и установление их прогностической значимости для реализации репродуктивной функции.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «СОККД им. В.П. Полякова» при поддержке медицинской компании «ИНВИТРО». В исследование включены 42 девочки 11–17 лет, имеющие диагноз «ювенильный идиопатический артрит» – основная группа, и 9 соматически здоровых девочек – группа сравнения. Проведены анкетирование девочек, анализ данных историй болезней, забор анализов на АМГ.

Результаты. В результате исследования уровня АМГ выявлены статистически значимые отличия между всеми группами, в частности в группе 1 значения были ниже ($p=0,000334$, использовался критерий Манна–Уитни). Для визуализации различий между анализируемыми показателями были построены Boxplot.

Заключение. По данным литературы и собственных наблюдений установлена роль АМГ как чувствительного и специфичного биомаркера яичникового резерва у девочек с заболеваниями, нарушающими стероидогенез (в том числе с ювенильным идиопатическим артритом), что может быть полезным при принятии терапевтических решений, а также иметь прогностическую значимость, позволяющую выделять группы риска девочек-подростков на ранней стадии.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, ювенильный идиопатический артрит, овариальный резерв, пубертатный период, девочки-подростки, прогноз, планирование семьи, фертильность

Для цитирования: Колсанова А.В., Санталова Г.В., Карташова П.В., Дуфинец И.Е., Чекмарева В.Ю. Диагностическое значение определения уровня сывороточного антимюллера гормона у девочек с ювенильным идиопатическим артритом в пубертатном периоде. Гинекология. 2025;27(1):22–26.

DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203172

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из частых и тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение данной патологии [1, 2].

Юношеский артрит (ЮА) с системным началом – мультифакторное заболевание с неизвестной этиологией и иммуноагрессивным патогенезом. Истинная распространенность юношеского артрита с системным началом (сЮА) не известна. В Регистре Минздрава России зарегистрированы 1310 детей с сЮА, что составляет 3,5% в структуре ЮА [3–6].

РА может оказать значительное влияние на планирование семьи и фертильность. Помимо того что женщины с РА имеют меньшее число детей, чем ожидалось, у пациенток с РА, как правило, проходит больше времени до достижения

желанной беременности (до 42% женщин) [7]. В дополнение к личному выбору возможные причины снижения фертильности при РА включают такие лекарственные средства, как нестероидные противовоспалительные препараты и высокие дозы преднизолона, которые связаны с более длительным ожиданием беременности. Активное заболевание также может быть связано с более длительным ожиданием беременности [8, 9]. Имеются данные о том, что 10–30% женщин с преждевременной недостаточностью яичников страдают аутоиммунной патологией [10], представленной тиреоидитом, миастенией, системной красной волчанкой (СКВ), РА и болезнью Крона [11, 12].

В 2011–2016 гг. авторы исследовали репродуктивную функцию женщин с РА, результаты свидетельствовали о снижении фертильности [13–15], в связи с чем важно прогнозировать возможную патологию как можно раньше.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Колсанова Анна Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: a.v.kazakova@samsmu.ru

Санталова Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ

Карташова Полина Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии Института педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ

Дуфинец Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СамГМУ

Чекмарева Виктория Юрьевна – студентка V курса Института педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ

[✉]Anna V. Kolsanova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Samara State Medical University. E-mail: a.v.kazakova@samsmu.ru; ORCID: 0000-0002-9483-8909

Galina V. Santalova – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-6078-2361

Polina V. Kartashova – Assistant, Samara State Medical University. ORCID: 0009-0003-1340-5154

Irina E. Dufinets – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-2281-6495

Victoria Iu. Chekmareva – Student, Samara State Medical University

Diagnostic value of serum anti-Müllerian hormone in girls with juvenile idiopathic arthritis during puberty

Anna V. Kolsanova[✉], Galina V. Santalova, Polina V. Kartashova, Irina E. Dufinets, Victoria Iu. Chekmareva

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common and severe immune-inflammatory diseases in humans and is associated with a great medical and socio-economic burden. RA can have a significant impact on family planning and fertility; women with RA have fewer children than expected, and patients with RA tend to take longer to achieve the desired pregnancy. Measuring anti-Müllerian hormone (AMH) levels is important in assessing ovarian reserve (OR). There are many studies on OR, but no generally accepted tools are available to identify adolescent girls with reduced OR. There is little data on "normal OR" and the factors that affect it.

Aim. To study the markers of the OR status in adolescent girls with juvenile arthritis and to establish their prognostic significance for the reproductive function.

Materials and methods. The study was conducted at the Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov with the support of the medical company INVITRO. It included 42 girls aged 11–17 with a diagnosis of juvenile idiopathic arthritis (main group) and 9 somatically healthy girls (comparison group). Patients completed a questionnaire, medical history data were reviewed, and blood sampling for AMH testing was performed.

Results. The AMH measurements showed statistically significant differences between all groups; in particular, in group 1, the levels were lower ($p=0.000334$, the Mann-Whitney test was used). Boxplots were plotted to visualize the differences between the analyzed parameters.

Conclusion. According to the literature and authors' observations, the role of AMH as a sensitive and specific biomarker of ovarian reserve in girls with diseases that impair steroidogenesis (including juvenile idiopathic arthritis) has been established. AMH level can help make therapeutic decisions, have prognostic significance, and help to identify risk groups of adolescent girls at an early stage.

Keywords: anti-Müllerian hormone, juvenile idiopathic arthritis, ovarian reserve, puberty, adolescent girls, prognosis, family planning, fertility

For citation: Kolsanova AV, Santalova GV, Kartashova PV, Dufinets IE, Chekmareva VIu. Diagnostic value of serum anti-Müllerian hormone in girls with juvenile idiopathic arthritis during puberty. *Gynecology*. 2025;27(1):22–26. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203172

Большую роль в оценке овариального резерва (ОР) играет измерение уровня антимюллерова гормона (АМГ) [16, 17], который синтезируется в гранулезных клетках преантральных и антральных фолликулов яичника и относится к гликопротеидам. При рождении человека АМГ практически невозможно обнаружить. Он выявляется спустя несколько недель после рождения, достигая максимума в препубертатном и пубертатном периодах, а затем снижается в течение репродуктивной жизни по мере истощения фолликулярного резерва и становится неопределяемым после менопаузы. Установлено, что АМГ вырабатывается растущими фолликулами в яичниках, пока они не достигли размеров и дифференцировки, при которых могут быть выбраны для доминирования. В опытах на мышах доказано, что это происходит на ранней стадии антрального фолликула в небольших растущих фолликулах [15, 18]. Высокий уровень экспрессии АМГ присутствует в клетках гранулезы вторичных, преантральных и малых антральных фолликулов ≤ 4 мм в диаметре. В более крупных (4–8 мм) антральных фолликулах количество АМГ постепенно снижается. В этом случае АМГ, секретируемый пулом растущих фолликулов, выступает в качестве сигнала обратной связи, подавляя первоначальный выбор первичных фолликулов [16]. Несмотря на то что клетки гранулезы являются единственным источником АМГ в яичнике, экспрессию АМГ не наблюдали ни в ооцитах, ни в желтом теле, ни в атретических фолликулах [19]. Соответственно, АМГ вырабатывается в фолликулах, которые подверглись набору из первичного пула фолликулов, но не достигли стадии доминантного фолликула. Выявлено, что в естественных условиях и в условиях эксперимента *in vitro* усиливается переход антральных фолликулов в растущие при отсутствии АМГ, что приводит к раннему истощению яичников [14]. Кроме того, современные данные свидетельствуют о том, что у человека рецепторы II типа к АМГ обнаруживаются в разных тканях: яичниках, эндометрии [20], опухолевых клетках (в том числе рака шейки матки, эпителия яичников, молочной железы). Установлено, что уровень АМГ представляет собой уникальный параметр эндокринного ис-

следования, т.к. в отличие от половых стероидов, гонадотропинов и пептидов он в течение менструального цикла (МЦ) варьирует, но не существенно [19].

Существует множество исследований, посвященных ОР, однако в настоящее время отсутствуют общепринятые механизмы выявления девочек-подростков со сниженным ОР. Мало данных о «нормальном ОР» и факторах, на него влияющих. В работе А.О. Барегамян и соавт. (2021 г.) представлены сведения об индивидуальном уровне АМГ у девочек-подростков, который в возрасте 10–15 лет составлял 2,0–4,0 нг/мл, а в 16–18 лет – 1,5–4,0 нг/мл. При нормальной величине ОР уровень АМГ составляет не менее 2,0 нг/мл [20]. Болонские критерии низкого ОР (количество антральных фолликулов $<5-7$ и уровень АМГ $<1,1$ нг/мл) также применимы к девочкам пубертатного возраста. В ряде работ исследована вариабельность уровня АМГ в сыворотке крови в возрасте 10–18 лет: после временного снижения в первые 2 года после начала полового созревания отмечен постоянный уровень сывороточного АМГ в подростковом периоде [21, 22], описаны пиковые уровни АМГ в возрасте 15,8 года, 18 лет [23]. Уровень АМГ в сыворотке крови снижается с увеличением хронологического возраста на 6–8% ежегодно и несколько варьирует в течение МЦ, причем эта вариабельность зависит от возраста [24, 25].

Цель исследования – изучение маркеров состояния ОР у девушек-подростков с ЮА и установление их прогностической значимости для реализации репродуктивной функции.

Материалы и методы

Организация исследования. Исследование проводили на базе ГБУЗ «СОККД им. В.П. Полякова» при поддержке медицинской компании «ИНВИТРО». В исследование включены 42 девочки 11–17 лет, имеющие диагноз «ювенильный идиопатический артрит», – основная группа, и 9 соматически здоровых девочек – группа сравнения. Проведены анкетирование девочек, анализ данных историй болезней, забор анализов на АМГ.

Критерии включения в основную группу (группа 1): девочки во II фазе пубертата (с менархе и до 18 лет) с выставленным диагнозом «ювенильный идиопатический артрит», наличие письменного информированного согласия законного представителя пациентки на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения (группа 2): девочки, отнесенные по результатам осмотра к группам здоровья I и II, имевшие гармоничное физическое развитие и правильную последовательность стадий полового созревания, своевременное менархе, длительность становления менструаций до 6 мес, регулярный ритм менструаций, оволосение по женскому типу, индекс массы тела (ИМТ) не менее 18 и не более 26, отсутствие патологических образований внутренних половых органов по данным осмотра.

Критерии исключения из основной группы: девочки до менархе, уровень С-реактивного белка у пациентки более 5 мг/л, отказ законного представителя пациентки от участия в исследовании.

Критерии исключения из группы сравнения: возникновение или обострение сопутствующих соматических заболеваний, отказ законного представителя пациентки от участия в исследовании.

Клиническое обследование

Клинический осмотр включал определение антропометрических показателей, таких как рост, вес, ИМТ, подсчет SDS роста и ИМТ. Все данные рассчитаны с помощью программы Aukology 1,0 b17. Кроме того, оценивали школьную успеваемость, физические нагрузки, характер питания, количество часов ночного сна, чувство усталости после сна, наличие хронических заболеваний, аллергических реакций, прием лекарственных препаратов.

Осуществляли сбор анамнеза раннего развития и гинекологического анамнеза, уточняли порядок прохождения стадий полового развития (возраст адренархе, порядок появления телархе). Половое развитие оценивали по шкале Tanner (1968 г.).

Оценивали возраст менархе, наличие/отсутствие становления регулярного МЦ на момент осмотра. Степень нарушений МЦ расценивали как аменорею при отсутствии менструаций более 6 мес, как олигоменорею – при превышении средней продолжительности МЦ более 40 дней или при наличии менее 9 МЦ в год (по данным календаря менструаций).

Уровень тревожности оценивали с помощью опросника Спилбергера–Ханина, где выделяется ситуативная и личностная тревожность.

Исследование АМГ. Уровень АМГ определяли методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови с помощью набора типа А – Lab Kit А. Набор предназначен для научных исследований и не имел референсных значений. Сыворотку крови замораживали при температуре -20°C и хранили с момента ее забора до постановки анализа не более 1 мес. В своей работе мы исходили из нормативных значений АМГ на уровне не менее 2 нг/мл. Значение <2 нг/мл расценивали как снижение ОР пациенток.

После забора анализов и получения лабораторных данных АМГ от 40 девочек-подростков, имеющих диагноз «ювенильный идиопатический артрит», созданы 2 подгруппы.

В подгруппу 1 вошли 28 девочек-подростков, имеющих нормальный уровень АМГ, в подгруппу 2 – 12 девочек, имеющих уровень АМГ ниже нормы.

Статистический анализ

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического программного пакета IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 №5725-A54 при од-

новременном контроле полученных результатов с использованием библиотек языка программирования Python 3.1 (Pandas, NumPy, Matplotlib, Scily, Seaborn, Statsmodels).

Проверку статистической гипотезы о соответствии выборок нормальному закону распределения проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для количественных данных, имеющих распределение, близкое к нормальному закону распределения, рассчитывали среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (SD) и границы 95% доверительного интервала (ДИ). Количественные показатели, имеющие распределение, отличное от нормального закона, оценивали с использованием медианы ранжированного ряда (Me) и межквартильного размаха (Q_1 и Q_3).

Значимость различий между группами оценивали с использованием параметрических и непараметрических критериев: для количественных показателей, распределение которых соответствовало нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента (t-критерий), а для порядковых признаков и количественных показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, – критерий Манна–Уитни и Z-критерий.

Качественные показатели оценивали с использованием коэффициента Пирсона (χ^2) или коэффициента Пирсона с поправкой Йетса (χ^{2*}).

Для определения взаимного влияния между показателями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Результаты

Общая клиническая характеристика пациенток до проведения лечения (скрининг)

На I этапе рассчитывали показатели статистики, такие как среднее значение, стандартное отклонение, медиана, квартильные размахи для характеристики изучаемых групп. Критический уровень значимости различий принимали равным 0,05.

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что пациентки групп 1 и 2 были сопоставимы по антропометрическим данным (возрасту, росту, весу, ИМТ), школьной успеваемости, количеству ночного сна, оценке полового развития по Таннеру ($p>0,05$).

В результате исследования уровня АМГ выявлены статистически значимые отличия между всеми группами, в частности в группе 1 значения были ниже ($p=0,000334$; использовали критерий Манна–Уитни).

Для визуализации различий между анализируемыми показателями построены Boxplot. Пример для показателя АМГ приведен на рис. 1.

На II этапе методом ранговой корреляции Пирсона выявлено, что умеренный уровень тревожности (согласно опроснику Спилбергера–Ханина [ситуативная тревожность]) значительно выше в группе 1 по сравнению с группой 2 ($\chi^{2*}=4,99$; $p=0,0254$). Девочки из группы 1 чаще испытывали чувство усталости после сна ($p=0,0165$).

По всем остальным изученным параметрам, таким как физические нагрузки, характеристика питания, возраст менархе, длительность МЦ, характер менструаций, болезненность менструаций, сопутствующие заболевания, значимых различий не выявлено.

Различия в группах 1 и 2 по показателю чувства усталости после сна приведены на рис. 2.

На II этапе оценивали влияние факторов на величину АМГ с использованием критериев Спирмена (R).

В ходе дальнейшего анализа с помощью оценки различий (критерия Манна–Уитни) для показателей, имеющих распределение, не соответствующее нормальному закону рас-

Рис. 1. Визуализация различий между уровнями АМГ у участниц основной группы и группы сравнения.

Fig. 1. Visualization of the differences between the anti-Müllerian hormone levels in the subjects of the main and comparison groups.



пределения, выявлено, что на пониженный уровень АМГ влияли такие факторы, как регулярность ($p=0,0371$) и болезненность ($p=0,0058$) менструаций.

Обсуждение

В настоящее время проведено несколько работ, в которых сывороточный уровень АМГ использовали для оценки резерва яичников у пациенток с ревматоидными заболеваниями. Так, W. Luo и соавт. [14, 26] на основании метаанализа, состоявшего из 19 исследований, в которые включены 1272 пациента с СКВ и 555 здоровых контрольных пациентов, предположили, что активность ревматоидных заболеваний может быть взаимосвязана с сывороточным уровнем АМГ. При сравнении уровней АМГ в сыворотке крови между пациентами с СКВ и здоровыми контрольными группами получены результаты, указывающие на значительно более низкий уровень АМГ в сыворотке крови у пациентов с СКВ. Лечение у пациентов с СКВ оказало негативное влияние на уровни АМГ в сыворотке крови ($p<0,05$).

В литературе имеются сведения об уровнях АМГ как показателе овуляторного резерва у девочек и молодых женщин в возрасте 0–25 лет [26]. Авторами приведенной публикации изучены параметры овуляторного резерва у девочек в возрасте 15–18 лет с внутриутробной гипотрофией плода в анамнезе [19]. Выявлено достоверное снижение уровней ингибинов А и В у девушек с внутриутробной гипотрофией, что свидетельствует о снижении в яичниках примордиального пула фолликулов. Авторы подтвердили, что АМГ – перспективный маркер функции яичников у здоровых девочек и пациенток с синдромом Тернера.

Другие авторы изучали АМГ в препубертатном периоде у девочек с сахарным диабетом (СД) 1-го типа ($n=73$) в сопоставлении со здоровыми пациентками ($n=86$) в зависимости от степени полового созревания на основе гормонального профиля сыворотки крови, ультразвукового исследования параметров яичников. Так, в препубертатный период девочки с СД имели более высокий уровень АМГ – 29,1 (23,2–36,3) пмоль/л, тогда как здоровые пациентки – 20,9 (16,6–26,1) пмоль/л. В пубертатный период (по шкале Таннера 4–5) снижение уровня АМГ обнаружено только у девочек с СД – 10,1 (7,4–13,9) пмоль/л, тогда как у здоровых – 15,7 (11,6–12,3) пмоль/л.

Заключение

По данным литературы и собственных наблюдений установлена роль АМГ как чувствительного и специфичного

Рис. 2. Визуализация различий по показателю чувства усталости после сна у участниц основной группы и группы сравнения.

Fig. 2. Visualization of the differences in the fatigue after sleep in the subjects of the main and comparison groups.



биомаркера яичникового резерва у девочек с заболеваниями, нарушающими стероидогенез (в том числе с ювенильным идиопатическим артритом), что может быть полезным при принятии терапевтических решений, а также иметь прогностическую значимость, позволяющую выделять группы риска девочек-подростков на ранней стадии. Это дает возможность правильно определить репродуктивные планы и своевременно предотвратить потери беременности и бесплодие в репродуктивном возрасте. Очевидна необходимость дальнейшего изучения роли АМГ у данной категории пациенток, вероятно, в рамках многоцентровых клинических исследований, выполненных по единому дизайну.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.В. Колсанова и Г.В. Санталова – концепция и дизайн исследования; П.В. Карташова – сбор и обработка материалов; И.Е. Дуфинет – обзор литературы, написание текста статьи; В.Ю. Чекарева – сбор материалов.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.V. Kolsanova and G.V. Santalova – study concept and design; P.V. Kartashova – data collection and processing; I.E. Dufinets – literature review, article text writing; V.Iu. Chekmareva – data collection.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ (протокол №5/13 от 11.12.2024). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol №5/13 was approved by the local ethics committee of Samara State Medical University 11.12.2024. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациенток на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Informed consent for publication. The authors obtained the written consent of the patient's legal representatives for the analysis and publication of medical data and photographs.

Литература/References

1. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации Минздрава России 2024 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/250_3. Ссылка активна на 12.01.2025 [Revmatoidnyi artrit. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii 2024 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/250_3. Accessed: 12.01.2025 (in Russian)].
2. Cutolo M, Kitis GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):479-88. DOI:10.1016/j.semarthrit.2013.08.004
3. Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации Минздрава России 2024 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/26_4. Ссылка активна на 12.01.2025 [Iunosheskii artrit s sistemnym nachalom. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii 2024 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/26_4. Accessed: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/26_4. Ссылка активна на 12.01.2025 (in Russian)].
4. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(9):931-4. DOI:10.1016/j.autrev.2016.07.004
5. Janow G, Schanberg LE, Setoguchi S, et al. The Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry: 2010–2013. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1755-62. DOI:10.3899/jrheum.150997
6. Smeele HTW, Dolhain RJEM. Current perspectives on fertility, pregnancy and childbirth in patients with Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3S):S32-3. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.09.010
7. Zucchi D, Tani C, Mosca M. Reproductive Health in RA, Lupus, and APS. *J Clin Rheumatol.* 2024;30(7S Suppl. 1):S42-4. DOI:10.1097/RHU.0000000000002141
8. Dragojević-Dikić S, Marisavljević D, Mitrović A, et al. An immunological insight into premature ovarian failure (POF). *Autoimmun Rev.* 2010;9(11):771-4. DOI:10.1016/j.autrev.2010.06.008
9. Putowski I, Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, et al. The immunological profile of infertile women after repeated IVF failure (preliminary study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112(2):192-6. DOI:10.1016/j.ejogrb.2003.06.012
10. Gleicher N. Antiphospholipid antibodies (aPL) affect in vitro fertilization (IVF) outcome. *Am J Reprod Immunol.* 2001;46(5):330-1. DOI:10.1034/j.1600-0897.2001.d01-20.x
11. Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):668-74. DOI:10.1002/acr.21593
12. Brouwer J, Fleurbaaij R, Hazes JMW, et al. Subfertility in Women With Rheumatoid Arthritis and the Outcome of Fertility Assessments. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(8):1142-19. DOI:10.1002/acr.23124
13. Перминова С.Г., Власова Г.А., Кошелева Н.М. Репродуктивная функция у женщин с ревматоидным артритом: влияние заболевания и терапии метотрексатом на уровень антимюллерова гормона. *Акушерство и гинекология.* 2020;(4):104-10 [Perminova SG, Vlasova GA, Kosheleva NM. Reproductive function of women with rheumatoid arthritis: the effect of the disease and methotrexate therapy on the serum level of anti-mullerian hormone. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;(4):104-10 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.4.104-110
14. Алекберова З.С., Егорова О.Н., Голоева Р.Г., Черкасова М.В. Антимюллеров гормон при системной красной волчанке. *Современная ревматология.* 2021;15(1):105-10 [Alekbberova ZS, Egorova ON, Goloeva RG, Cherkasova MV. Antimullerian hormone in systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology.* 2021;15(1):105-10 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-1-105-110
15. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2824-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.04.067
16. Granger E, Tal R. Anti-Müllerian Hormone and Its Predictive Utility in Assisted Reproductive Technologies Outcomes. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):238-56. DOI:10.1097/GRE.0000000000000436
17. Марченко Л.А., Машаева Р.И. Клинико-лабораторные критерии оккультной формы преждевременной недостаточности яичников. *Гинекология.* 2018;20(6):73-6 [Marchenko LA, Mashaeva RI. Clinical and laboratory criteria for occult form of premature ovarian failure. *Gynecology.* 2018;20(6):73-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2018.6.180069
18. Хашченко Е.П., Буралкина Н.А., Уварова Е.В. Диагностическое значение определения уровня сывороточного антимюллерова гормона в периоде полового созревания у девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2014;1:41-9 [Khashchenko EP, Buralkina NA, Uvarova EV. Diagnosticheskoe znachenie opredeleniia urovnia syvorotochnogo antimiuellerova gormona v periode polovogo sozrevaniia u devochek. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov.* 2014;1:41-9 (in Russian)].
19. Казакова А.В., Санталова Г.В., Карташова П.В., и др. Особенности репродуктивной функции девочек и женщин с ревматоидным артритом. *Гинекология.* 2024;26(1):22-7 [Kazakova AV, Santalova GV, Kartashova PV, et al. Features of the reproductive function of girls and women with rheumatoid arthritis: A review. *Gynecology.* 2024;26(1):22-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.1.202645
20. Барегамян А.О., Барсегян А.А., Бегларян Г.А. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков. *Акушерство и Гинекология.* 2021;8:166-74 [Bareghamyan HH, Barseghyan AA, Beglaryan GA. The state of adolescent girls' reproductive health. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2021;8:166-74 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.8.166-174
21. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, et al. Individual serum levels of anti-Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. *Hum Reprod.* 2012;27(3):861-6. DOI:10.1093/humrep/der435
22. Lashen H, Dunger DB, Ness A, Ong KK. Peripubertal changes in circulating antimüllerian hormone levels in girls. *Fertil Steril.* 2013;99(7):2071-5. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.01.139
23. Madison TO, Lauren C, McGrath JA, et al. AMH is Higher Across the Menstrual Cycle in Early Postmenarchal Girls than in Ovulatory Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1762-71. DOI:10.1210/clinem/dgaa059
24. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4650-5. DOI:10.1210/jc.2012-1440
25. Zhu J, Li T, Xing W, et al. Chronological age vs biological age: a retrospective analysis on age-specific serum anti-Müllerian hormone levels for 3280 females in reproductive center clinic. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(10):890-4. DOI:10.1080/09513590.2018.1462317
26. Luo W, Mao P, Zhang L, et al. Assessment of ovarian reserve by serum anti-Müllerian hormone in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2020;9(2):207-15. DOI:10.21037/apm.2020.02.11

Статья поступила в редакцию /

The article received:

14.01.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Оценка лактобактериального профиля после лечения бактериального вагиноза комбинацией нифурател+нистатин. Многоцентровое проспективное наблюдательное контролируемое исследование

О.А. Пустотина^{✉1}, В.В. Демкин^{2,3}, М.А. Терехов¹, Ф.М. Одинаева⁴, О.Ш. Гуськова⁵, Д.Р. Караева⁶, А.А. Казаков^{2,3}, Е.А. Вершинина³, С.И. Кошечкин⁷

¹ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия;

²ООО «НаноДиагностика», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ Московской области «Одинцовская областная больница», Одинцово, Россия;

⁶ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁷ООО «Нобиас Технолджис», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность терапии бактериального вагиноза (БВ) комплексом нифурател+нистатин и ее влияние на лактобактериальный профиль (ЛБП) во влагалище.

Материалы и методы. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование включало 41 пациентку с диагнозом БВ (основная группа), которые получали лечение вагинальными капсулами, содержащими 500 мг нифуратела и 200 000 МЕ нистатина (Макмирор® Комплекс). Эффективность оценивали в течение 2 нед и через 4–6 нед после лечения на основании клинических данных (отсутствия патологических выделений). Лактобактериальный индекс (ЛИ) – долю лактобактерий в общей бактериальной массе, а также частоту встречаемости *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners* оценивали методом полимеразной цепной реакции до лечения БВ, в течение 2 и через 4–6 нед после окончания терапии, а также в группе контроля. Дополнительно определяли уровень вагинального pH. Группу контроля для сравнительной оценки ЛБП составили 25 здоровых женщин.

Результаты. Клиническое выздоровление достигнуто у всех пациенток основной группы, которое сохранялось в течение всего периода наблюдения. У всех пациенток данной группы исходно определены лактобактерии в количестве 0,01–100% общей бактериальной массы, но в среднем ниже, чем в группе контроля. Частота выявления лактобактерий в группе контроля являлась относительно равномерной с небольшим доминированием *L. crispatus*, с частым определением 2 видов в пробах и высоким ЛИ (>70%) у 80% женщин. До лечения в основной группе большинство вагинальных образцов содержало 1 вид лактобактерий, 40% имело ЛИ<70%, в 62,5% выявлялись *L. iners*. В течение 2 нед после лечения БВ ЛБП существенно не изменился, а через 4–6 нед стал сопоставимым с таковым в группе контроля. С восстановлением ЛБП ассоциировалось снижение показателя pH. Тем не менее строгой корреляции между ЛИ и отдельными видами лактобактерий в пробах с наличием или отсутствием БВ не обнаружено.

Заключение. Применение комплекса нифурател+нистатин показало высокую эффективность в лечении пациенток с БВ. Не выявлено негативного влияния проводимого лечения на ЛБП, который непосредственно после лечения существенно не отличался от исходного, но через 4–6 нед самостоятельно восстанавливался, достигая по видовому составу и ЛИ сопоставимых показателей с группой клинически здоровых женщин.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, лактобактерии, лактобактериальный индекс, комплекс нифурател+нистатин, Макмирор Комплекс

Для цитирования: Пустотина О.А., Демкин В.В., Терехов М.А., Одинаева Ф.М., Гуськова О.Ш., Караева Д.Р., Казаков А.А., Вершинина Е.А., Кошечкин С.И. Оценка лактобактериального профиля после лечения бактериального вагиноза комбинацией нифурател+нистатин. Многоцентровое проспективное наблюдательное контролируемое исследование. Гинекология. 2025;27(1):27–36. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203151

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пустотина Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: pustotina@gmail.com

Демкин Владимир Витальевич – канд. мед. наук, ген. дир. ООО «НаноДиагностика», рук. ресурсного центра клеточных и генных технологий ФГБУ «НИЦ «Курчатовский институт»

Терехов Матвей Анатольевич – соискатель каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева»

Одинаева Фарзона Махмадалиевна – врач – акушер-гинеколог женской консультации №9 ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка»

Гуськова Ольга Шарафоновна – врач – акушер-гинеколог филиала женской консультации ГБУЗ МО ООБ

Караева Диана Руслановна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог женской консультации №6 ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова»

[✉]Olga A. Pustotina – D. Sci. (Med.), Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: pustotina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6117-7270

Vladimir V. Demkin – Cand. Sci. (Med.), NanoDiagnostics LLC, National Research Center “Kurchatov Institute”. ORCID: 0000-0002-3408-6100

Matvei A. Terekhov – Applicant, Inozemtsev Academy of Medical Education. ORCID: 0000-0002-4259-7234

Farzona M. Odinaeva – obstetrician-gynecologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”

Olga Sh. Gus'kova – obstetrician-gynecologist, Odintsovo Regional Hospital

Diana R. Karaeva – Cand. Sci. (Med.), Vorohobov's City Clinical Hospital No. 67

Assessment of the lactobacillus profile after treatment of bacterial vaginosis using the combination of nifuratel+nystatin: A multicenter prospective observational controlled study

Olga A. Pustotina^{✉1}, Vladimir V. Demkin^{2,3}, Matvei A. Terekhov¹, Farzona M. Odinaeva⁴, Olga Sh. Gus'kova⁵, Diana R. Karaeva⁶, Andrey A. Kazakov^{2,3}, Elena A. Vershinina³, Stanislav I. Koshechkin⁷

¹Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia;

²NanoDiagnostics LLC, Moscow, Russia;

³National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;

⁴Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

⁵Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo, Russia;

⁶Vorohobov's City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russia;

⁷Nobias Technologies LLC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of treatment of bacterial vaginosis (BV) with the nifuratel+nystatin complex and its effect on the lactobacillus profile (LBP) in the vagina.

Materials and methods. A multicenter, prospective, observational study included 41 patients diagnosed with BV (main group) who were treated with vaginal capsules containing 500 mg of nifuratel and 200,000 IU of nystatin (Macmiror® Complex). Efficacy was assessed at 2 weeks and 4–6 weeks after treatment based on clinical data (absence of pathological discharge). The control group for the comparative assessment of LBP included 25 healthy women. Lactobacillus index (LI, the proportion of lactobacilli in the total bacterial mass) and the abundance of *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, and *L. iners* were assessed using a polymerase chain reaction before treatment with BV, at 2 weeks and 4–6 weeks after the end of therapy, as well as in the control group. Additionally, the vaginal pH level was measured.

Results. Clinical recovery was achieved in all main group patients and persisted throughout the observation. In all patients in this group, lactobacilli comprised 0.01–100% of the total bacterial mass. The frequency of lactobacilli species in the control group was relatively uniform, with a relatively uniform abundance of lactobacilli and a slight dominance of *L. crispatus*, with frequent isolation of two species in samples and high LI (>70%) in 80% of females. Before treatment in the main group, the majority of vaginal samples contained one species of lactobacilli; 40% had LI<70%, and in 62.5%, *L. iners* was isolated. LBP did not change significantly within 2 weeks after treatment, and after 4–6 weeks, it became comparable to that in the control group. A decrease in pH was associated with LBP recovery. However, there was no strong correlation between LI and individual species of lactobacilli in samples with or without BV.

Conclusion. Nifuratel+nystatin complex is highly effective in BV treatment. The treatment had no adverse effect on LBP, which did not differ significantly immediately after treatment compared to the baseline. However, 4–6 weeks after the treatment, LBP recovered spontaneously, reaching comparable indicators with a group of clinically healthy females regarding species composition and LI.

Keywords: bacterial vaginosis, lactobacilli, lactobacillus index, nifuratel+nystatin complex, Macmiror Complex

For citation: Pustotina OA, Demkin VV, Terekhov MA, Odinaeva FM, Gus'kova OSh, Karaeva DR, Kazakov AA, Vershinina EA, Koshechkin SI. Assessment of the lactobacillus profile after treatment of bacterial vaginosis using the combination of nifuratel+nystatin: A multicenter prospective observational controlled study. Gynecology. 2025;27(1):27–36. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203151

Актуальность

В вагинальной микробиоте большинства женщин репродуктивного возраста доминируют лактобактерии, которые играют ключевую роль в защите экосистемы влагалища. Для этого лактобактерии задействуют несколько механизмов, среди которых конкурентное устранение патогенных микроорганизмов, модуляция иммунного ответа хозяина, выработка антибактериальных соединений, таких как молочная кислота (МК), перекись водорода и бактериоцины, что, соответственно, снижает риск развития инфекций, передаваемых половым путем, и бактериального вагиноза (БВ) [1].

Изменение микробной экосистемы влагалища часто приводит к дефициту лактобактерий и обычно сопровождается избыточным ростом анаэробной микрофлоры [2–4].

В настоящее время накапливается все больше свидетельств того, что не все виды лактобактерий способны поддерживать микробное сообщество в стабильном состоянии. Наиболее распространенными лактобациллами, обнаруженными во влагалище, являются *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners* [5]. Особенности распространения и их индивидуальная роль в поддержании здоровья влагалищной экосистемы остаются неясными и продолжают быть предметом исследования. Кроме того, основные виды вагинальных лактобактерий по-разному реагируют на экологические и физиологические изменения [3]. Считается, что доминирование *L. crispatus* – один из факторов стабильности вагинального микробиома, а доминирование *L. iners* – фактор риска развития БВ. При этом существуют и другие

Казakov Андрей Аркадьевич – ООО «НаноДиагностика», вед. инженер ресурсного центра клеточных и генных технологий ФГБУ «НИЦ «Курчатовский институт»»

Вершинина Елена Артемовна – студентка ФГБУ «НИЦ «Курчатовский институт»»

Кошечкин Станислав Игоревич – канд. биол. наук, дир. по науке ООО «Нобиаз Технологии»

Andrey A. Kazakov – NanoDiagnostics LLC, Leading Engineer, National Research Center "Kurchatov Institute". ORCID: 0000-0002-5559-6003

Elena A. Vershinina – Student, National Research Center "Kurchatov Institute"

Stanislav I. Koshechkin – Cand. Biol. (Sci.), Nobias Technologies LLC. ORCID: 0000-0002-7389-0476

виды лактобактерий, чей вклад в здоровье вагинальной микробиоты составляет предмет дискуссии [5]. Более того, в последние годы вагинальный зубиоз рассматривается как присутствие во влагалище полезной микробиоты, продуцирующей МК преимущественно, но не исключительно, из рода *Lactobacillus* [6].

Как правило, лечение БВ противомикробными препаратами сопровождается изменением содержания лактобактерий, необходимого для поддержания микробной экосистемы влагалища и профилактики рецидивов. В связи с этим изучение распространения и количественная характеристика лактобактерий на видовом уровне до и после лечения дисбиотических состояний, выделение видов лактобактерий, характеризующих восстановление стабильного «здорового» вагинального микробного сообщества после терапии БВ, являются актуальной задачей.

Цель исследования – оценить эффективность терапии БВ местным антимикробным препаратом (комплексом нифурател+нистатин) и ее влияние на лактобактериальный профиль (ЛБП) во влагалище с выделением и оценкой видового и количественного состава лактобактерий в микробном сообществе влагалища.

Материалы и методы

Многоцентровое проспективное наблюдательное контролируемое исследование проведено на базе 4 женских консультаций г. Москвы с 15 марта 2023 по 28 сентября 2024 г. в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и другими законодательными, нормативными документами РФ. В основную группу вошла 41 пациентка 18–45 лет с жалобами на патологические выделения из половых путей и с установленным диагнозом БВ. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease – ISSVD) [7] диагноз БВ устанавливали на основании критериев Амсея [8] при наличии 3 из 4 перечисленных признаков:

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

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

Критерии не включения: онкологическое заболевание за последние 3 года, острое воспалительное заболевание органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путем, урогенитальные расстройства, связанные с менопаузой, ВИЧ-инфекция в анамнезе, любые операции за последние 3 мес, психиатрические заболевания в анамнезе, тяжелые соматические/гинекологические заболевания или любые факторы, которые, по мнению врача, могут препятствовать включению пациентки в исследование, гиперчувствительность к любому компоненту используемых препаратов, прием системных или местных антимикробных препаратов, глюкокортикоидов и иммуномодуляторов в течение 1 мес до включения в исследование.

Критерии исключения: отказ пациентки от участия в исследовании, развитие одного из критериев не включения во время участия в исследовании, нарушение процедур протокола, развитие нежелательного явления (НЯ), сопряженного с высоким риском для здоровья пациентки.

После подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании пациенткам основной группы по усмотрению врача назначали лекарственный препарат в виде вагинальных капсул, содержащий 500 мг нифуратела и 200 000 МЕ нистатина (Макмирор® Комплекс, Polichem S.r.l., Италия), 1 раз в сутки на ночь в течение 8 дней. Дополнительно пациентки получали рекомендации по исключению использования агрессивных и раздражающих веществ для гигиены интимной зоны. Правильная гигиена с применением специальных средств, поддерживающих нормальный уровень pH вульвы, естественный уровень увлажнения и не нарушающих микробиоту в интимной зоне, – важное звено профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы [9–11].

Методы исследования

У пациенток основной группы и группы контроля выполняли сбор анамнеза, жалоб, клинических данных, гинекологический осмотр, измерение pH влагалища, аминный тест, микроскопию нативного мазка или мазка, окрашенного по Граму, забор мазков из влагалища для исследования ЛБП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). На всех визитах комплексно оценивали состояние, на визитах 2 и 3 – симптомы НЯ (в том числе время их возникновения и выраженность).

Лабораторное исследование

Исследование ЛБП в вагинальных мазках проводили в лаборатории ООО «НаноДиагностика» (г. Москва). Вагинальные мазки забирали в транспортную среду «Прямая ПЦР» для научного применения (ООО «НаноДиагностика»), обеспечивающую сохранность ДНК в течение по крайней мере 30 дней при $+4^{\circ}\text{C}$. ДНК из клинического материала выделяли в соответствии со следующим протоколом: к объем биоматериала в транспортной среде добавляли равный объем лизирующего буфера «Прямая ПЦР» для научного применения (ООО «НаноДиагностика»). К смеси добавляли 1 единицу протеиназы К, перемешивали на вортексе и термостатировали при 55°C 15 мин и затем при 95°C еще 15 мин. После инкубации перемешивали на вортексе, центрифугировали 2 мин при 12 500 об/мин, а аликвоты по 5 мкл использовали в реакции ПЦР.

Общее содержание бактерий (общей бактериальной массы – ОБМ) и общее содержание лактобактерий определяли методом мультиплексной количественной ПЦР в реальном времени в одной ячейке с использованием тест-системы «Лактоиндекс В rplK» для научного применения (ООО «НаноДиагностика»). Относительное содержание лактобактерий оценивали с помощью лактобактериального индекса (ЛИ), который отражал отношение общего количества лактобацилл к ОБМ.

ЛИ в процентах рассчитывали по формуле:

$$\text{ЛИ} = 100 \times 2^{(K - (Cq2 - Cq1))},$$

при условии, что $Cq2 - Cq1 > K$, где $Cq1$ и $Cq2$ – пороговые значения для лактобактериальной и панбактериальной линий флуоресценции соответственно; $K = 3,36$ – эмпирически определенный коэффициент, учитывающий поправку на разницу копий генов *rplK* и *16S rRNA* и различия в эффективности амплификации этих генов.

Детекцию и дифференциацию лактобактерий проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием тест-системы для научного применения «Лактоспектр 4_rplK» (ООО «НаноДиагностика»), позволяющей определять 5 видов лактобактерий, потенциально способных колонизи-

ровать вагинальный микробиоценоз: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* и *L. gasseri/L. johnsonii*. Приведенная тест-система 2 последних вида определяет как один маркер. В связи с тем что в предыдущем исследовании распространения различных видов лактобактерий в вагинальных микробиотах российских женщин при тестировании «Лактоспектр gplK» все положительные пробы *L. gasseri/L. johnsonii* идентифицированы другой системой типирования «Лактоспектр_tuf», которая дифференцирует эти 2 вида исключительно как *L. gasseri* [12], мы в данной работе и далее в статье интерпретируем положительные результаты *L. gasseri/L. johnsonii* также как наличие только *L. gasseri*.

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

Общая схема исследования

Дизайн исследования для пациенток **основной группы** предусматривал 4 визита.

Визит 1 (1-й день) – скрининг, забор мазков из влагалища для исследований и назначение лечения.

Визит 2 (в течение 3 дней после лечения) – промежуточная оценка эффективности и безопасности, забор мазков из влагалища для исследований.

Визит 3 (через 1–2 нед после лечения) – промежуточная оценка эффективности и безопасности, забор мазков из влагалища для исследований.

Визит 4 (через 4–6 нед после лечения) – окончательная оценка эффективности и безопасности, забор мазков из влагалища для исследований.

Для пациенток **группы контроля** планировали только один визит, на котором проводили скрининг, определяли pH и осуществляли забор мазков из влагалища для исследований.

Критерии эффективности

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

Вторичные конечные точки: динамика ЛБП и показатель pH влагалища на визитах 1–4 и в сравнении с группой контроля.

Кроме того, оценивали параметры безопасности у всех пациенток, получивших хотя бы одну дозу препарата.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для накопления, корректировки, систематизации исходной информации и фиксации полученных результатов применяли электронные таблицы Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ осуществляли с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft, Inc, США). Первоначально оценивали характер распределения данных при помощи критерия Шапиро–Уилка и нормальных вероятностных графиков. Для определения однородности дисперсий по группам использовали критерий Левена. Если распределение подчинялось закону о нормальном распределении, применяли t-критерий Стьюдента, если

нет – t-критерий Вилкоксона. В качестве критерия статистической значимости различий принято значение $p < 0,05$.

Сравнение количественных показателей для 2 групп осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении значений, в противном случае использовали критерий Манна–Уитни. Для нормально распределенных показателей полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M (SD), в противном случае – в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3).

Результаты исследования

Оценка эффективности лечения. Первичные конечные точки

Клиническое выздоровление

Все пациентки основной группы с верифицированным диагнозом БВ, получавшие в течение 8 дней лечение вагинальными капсулами, содержащими 500 мг нифуратела и 200 000 МЕ нистатина (Макмирор® Комплекс), завершили участие в исследовании. Повторное обследование, которое проводили у 22 из них в первые 3 дня после окончания лечения (визит 2) и у 19 через 1–2 нед после лечения (визит 3), показало клиническое выздоровление (отсутствие выделений и рыбного запаха из половых путей) у всех пациенток. Не выявлено ни одного случая рецидива БВ в течение всего периода наблюдения (4–6 нед) после лечения. У каждой пятой пациентки с БВ и только у одной пациентки после лечения БВ в вагинальном мазке обнаружено умеренное повышение лейкоцитов до 15–30 в поле зрения. Отсутствие признаков воспаления, таких как гиперемия вульвы и слизистой влагалища, зуд, жжение, гнойные выделения, с большой вероятностью исключило воспалительные заболевания вульвы и влагалища.

Вторичные конечные точки

Динамика показателя pH

Считается, что нормальный вагинальный биоценоз у женщин репродуктивного возраста имеет pH 3,8–4,5 [13]. Однако в нашем исследовании он достигал 5–5,5 у некоторых клинически здоровых женщин группы контроля, что подчеркивает недостаточную информативность изолированного определения pH для оценки вагинального микробиома. В то же время у пациенток с БВ pH всегда превышал 4,5 и в среднем был достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$); табл. 1. После лечения БВ на визитах 2 и 3 показатель pH существенно не изменился, несмотря на клиническое выздоровление, отмеченное у всех пациенток, однако к визиту 4 достоверно снизился ($p = 0,038$), демонстрируя уровень, сопоставимый с группой здоровых женщин.

Исследование ЛБП

ЛБП изучали у 40 из 41 пациенток с БВ перед началом лечения (визит 1), у 34 из них – в течение 2 нед после лечения [у 15 – на визите 2 (через 1–3 дня после лечения), у 19 – на визите 3 (через 1–2 нед после лечения)], у 36 – на визите 4 (через 4–6 нед после окончания лечения). У 2 пациенток забор мазков производили только на визитах 1 и 4. Для сравнения анализировали вагинальные пробы у 25 здоровых женщин без патологических выделений из половых путей (группа контроля). Виды лактобактерий определяли с использованием мультитиплексной тест-системы, которая позволила идентифицировать 4 вида вагинальных лактобактерий: *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri*, маркируемых как *L. gasseri/L. johnsonii*. Выбор данных видов в качестве диагностических маркеров обусловлен результатами масштабного исследования, проведенного среди рос-

Таблица 1. Динамика уровня pH во влагалище после лечения БВ комплексом нифурател+нистатин
Table 1. Change of the vaginal pH after bacterial vaginosis treatment with the nifuratel+nystatin complex

Уровень pH	Визит 1 (n=40)	Визит 2 (n=15)	Визит 3 (n=19)	Визит 4 (n=36)	Группа контроля (n=25)
Минимум; максимум	4,7; 6,5	4,5; 6	4; 6	4; 5	4; 5,5
M (SD)	5,19 (0,42)	4,98 (0,52)	4,89 (0,55)	4,61 (0,28)	4,41 (0,39)
p 1	—	>0,05	>0,05	0,038	0,006
p 2	<0,001	0,0241	0,046	>0,05	—

Примечание. p – Стьюдента, p 1 – по сравнению с визитом 1, p 2 – по сравнению с группой контроля.

Таблица 2. Частота выявления *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* в зависимости от количества видов лактобактерий в пробе, абс. (%)
Table 2. Frequency of detection of *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, and *L. gasseri* depending on the number of lactobacilli species in the sample, n (%)

Количество видов лактобактерий в пробе	Визит 1 (n=40)	Визит 2 (n=15)	Визит 3 (n=19)	Визит 4 (n=36)	Группа контроля (n=25)
1 вид:	25 (62,5 ¹)	13 (86,7)	13 (68,4)	21 (58,3 ²)	11 (44,0 ³)
<i>L. iners</i>	14 (35,0)	8 (53,3)	4 (21,1)	6 (16,6 ²)	2 (8,0 ^{1,2})
<i>L. crispatus</i>	9 (22,5)	2 (13,3 ³)	5 (26,3)	6 (16,6)	6 (24,0)
<i>L. jensenii</i>	1 (2,5 ^{6a})	3 (20,0)	1 (5,3)	— (— ²)	— (— ²)
<i>L. gasseri</i>	1 (2,5 ^{6a})	— (— ⁶)	3 (15,8)	9 (25,0 ^{1,2})	3 (12,0)
2 вида:	12 (30,0 ²)	1 (6,7)	5 (26,3)	14 (38,9 ¹)	13 (52,0 ²)
<i>L. iners</i>	8 (20,0)	— (—)	5 (26,3)	7 (19,4)	7 (28,0)
<i>L. crispatus</i>	9 (22,5)	1 (6,7)	1 (5,31)	7 (19,4)	7 (28,0)
<i>L. jensenii</i>	4 (10,0)	1 (6,7)	3 (15,8)	8 (22,2)	6 (24,0)
<i>L. gasseri</i>	3 (7,5)	— (—)	1 (5,3)	6 (16,6)	6 (24,0)
3 вида:	3 (7,5)	1 (6,7)	1 (5,3)	1 (2,8)	1 (4,0)
<i>L. iners</i>	3 (7,5)	1 (6,7)	1 (5,3)	1 (2,8)	1 (4,0)
<i>L. crispatus</i>	2 (5,0)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (4,0)
<i>L. jensenii</i>	3 (7,5)	1 (6,7)	1 (5,3)	1 (2,8)	— (—)
<i>L. gasseri</i>	1 (2,5)	1 (6,7)	1 (5,3)	1 (2,8)	1 (4,0)

Примечание. ¹p<0,05 – при сравнении визитом 1, ²p<0,05 – при сравнении с визитом 2, ³p<0,05, ⁶p<0,001 – при сравнении с *L. iners*, ^ap<0,05 при сравнении с *L. crispatus*.

сийской популяции женщин, в котором обнаружено, что только 4 вида лактобактерий – *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* – представляли видовое разнообразие вагинальных лактобактерий у 95% женщин [12].

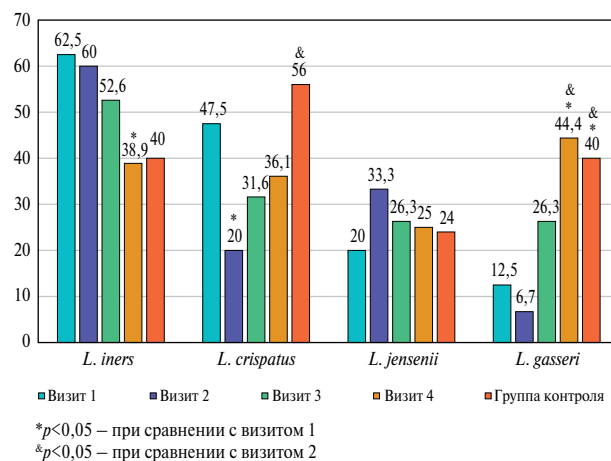
Таблица 3. Средние доли лактобактерий в ОБМ в основной группе на визитах 1–4 и группе контроля, Ме (Q1; Q3), %
Table 3. Mean proportions of lactobacilli in the main group at visits 1–4 and the control group, Me (Q1; Q3), %

Доля лактобактерий	Визит 1 (n=40)	Визит 2 (n=15)	Визит 3 (n=19)	Визит 4 (n=36)	Группа контроля (n=25)
Общая	89,7 (5,8; 100)	100 (52,1; 100)	100 (12,5; 100)	100 (42,5; 100)*	100 (69,7; 100)*
<i>L. iners</i>	23 (1; 66,1)	100 (60,1; 100)**	56 (9,2; 99,5)*	63,4 (26; 77,5)*	53 (36,6; 82)*
<i>L. crispatus</i>	61,9 (29,5; 85,3)	56 (3,5; 79,0)	43,2 (0,4; 85,0)	76,1 (34,0; 88,4)	77,4 (57,9; 99,1)*
<i>L. jensenii</i>	46,2 (0,7; 86,7)	52 (32,1; 96,5)	37 (2,8; 85,0)	21,2 (14,1; 95,3)	35,9 (12,8; 85,5)
<i>L. gasseri</i>	11,2 (3,6; 17,7)	7,9 (7,9; 7,9)	97 (18,4; 98,6)	6,8 (1,7; 36,4)	13,6 (1,3; 27,5)

Примечание. p – критерий Манна–Уитни: *<0,05, **<0,001 – по сравнению с визитом 1.

Рис. 1. Частота выявления *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* в пробах, полученных в основной группе на визитах 1–4 и в группе контроля.

Fig. 1. Frequency of detection of *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, and *L. gasseri* in samples obtained in the main group at visits 1–4 and in the control group.

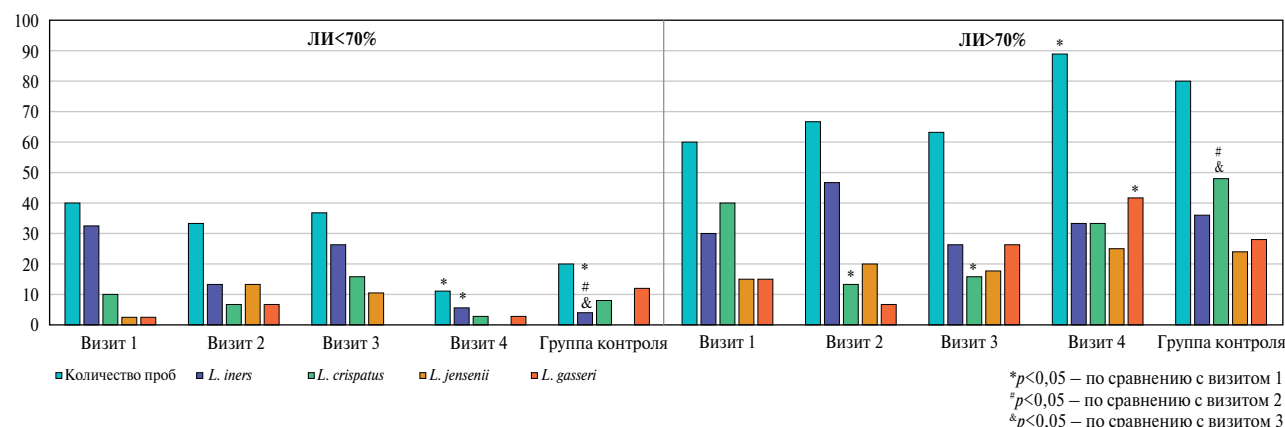


Частота выявления *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri* до и после лечения БВ комплексом нифурател+нистатин

Всего исследовано 135 вагинальных образцов: 110 – в основной, 25 – в группе контроля. В обеих группах идентифицированы все 4 вида лактобактерий. Не обнаружено проб, в которых не выявлен хотя бы один из приведенных видов.

В группе пациенток до лечения БВ (визит 1) доминировали *L. iners* с частотой распространения 62,5%. Далее в порядке убывания с достаточно большим шагом следовали *L. crispatus* (47,5%), *L. jensenii* (20%) и *L. gasseri* (12,5%); рис. 1. В группе здоровых женщин чаще встречались *L. crispatus* (56,0%), чем *L. iners* (40,0%). Частота выявления *L. jensenii* являлась сопоставимой, тогда как *L. gasseri* была значительно выше (p<0,05).

Большинство проб (62,5%) пациенток с БВ содержало 1 вид лактобактерий, в группе контроля – 2 или 3 (52,0%); табл. 2. В пробах группы контроля, содержащих 1 вид лактобактерий, доминировали *L. crispatus* (54,6%), реже – *L. gasseri* (27,3%), тогда как *L. iners* выявлены только у 18,2% женщин. При БВ, наоборот, преобладали *L. iners* (56%; p<0,05), *L. crispatus* составили 36%, а на долю *L. jensenii* и *L. gasseri* приходилось по 4%. При наличии 2 видов лактобактерий в пробах пациенток с БВ также доминировали *L. iners*, тогда как у клинически здоровых женщин все 4 вида лактобактерий встречались примерно с одинаковой частотой – 46,2–53,9%. Существенных различий в пробах, содержащих 3 вида лактобактерий, между группами не выявлено.

Рис. 2. Видовой состав лактобактерий при ЛИ ниже и выше 70% в основной группе на визитах 1–4 и группе контроля.**Fig. 2. The species composition of lactobacilli in patients with *Lactobacillus* index lower and higher than 70% in the main group at visits 1–4 and the control group.****Таблица 4. Характеристика лактобактерий при высоком, умеренном и низком ЛИ, абс. (%)****Table 4. Characteristics of lactobacilli in patients with high, moderate, and low *Lactobacillus* index, n (%)**

Виды лактобак-терий	ЛИ<30%		ЛИ 30–70%		ЛИ>70%	
	визиты 1–4 (n=24)	группа контроля (n=5)	визиты 1–4 (n=8)	группа контроля (n=0)	визиты 1–4 (n=78)	группа контроля (n=20)
<i>L. iners</i>	17 (70,8)	1 (20,0) [*]	5 (62,5)	–	36 (46,2) [*]	9 (45,0)
<i>L. crispatus</i>	6 (25,0) [*]	2 (40,0)	4 (50,0)	–	33 (42,3)	12 (60,0)
<i>L. jensenii</i>	3 (12,5) ^{**}	–	2 (25,0)	–	22 (28,2)	6 (30,0)
<i>L. gasseri</i>	2 (8,3) ^{**}	3 (60,0) [‡]	–	–	26 (33,3) [‡]	7 (35,0)
Количество видов лактобактерий в пробе						
1	19 (79,2)	4 (80,0)	6 (75,0)	–	46 (59,0)	7 (35,0) ^{‡^}
2	5 (20,8)	1 (20,0)	2 (25,0)	–	26 (33,3)	12 (60,0) [*]
3	–	–	–	–	6 (7,7)	1 (5,0)

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – по сравнению с *L. iners*, ^{*} $p < 0,05$ – по сравнению с ЛИ<30% на визитах 1–4, [‡] $p < 0,05$ – по сравнению с ЛИ<30% в группе контроля.

В образцах, полученных сразу после лечения БВ (визит 2), выявляемость *L. iners* и *L. gasseri* в сравнении с визитом 1 почти не изменилась, *L. jensenii* увеличилась на 13,3%, а *L. crispatus* снизилась с 47,5 до 20% ($p < 0,05$), при этом 86,7% проб содержали только 1 вид лактобактерий, среди которых 61,7% составляли *L. iners*.

На последующих визитах [через 1–2 нед (визит 3) и 4–6 нед (визит 4) после лечения] отмечали достоверное снижение *L. iners* ($p < 0,05$) на фоне восстановления встречаемости *L. crispatus* и увеличения *L. gasseri* ($p < 0,05$). Соответственно, если смотреть в динамике, то к визиту 4 мы видели неуклонное снижение частоты выявления *L. iners* на 21,1% ($p < 0,05$) и *L. jensenii* на 13,3% с увеличением *L. crispatus* на 16,1% ($p < 0,05$) и *L. gasseri* на 37,7% ($p < 0,05$). В целом через 4–6 нед после терапии ЛБП в пробах становился близким с таковым у клинически здоровых женщин.

ЛИ до и после лечения БВ комплексом нифурател+нистатин

Общая доля лактобактерий к ОБМ колебалась в широком диапазоне, составляя 0,01–100%, но в среднем была ниже у пациенток с БВ, чем у женщин группы контроля ($p < 0,05$); табл. 3. Важно отметить, что значение ЛИ 100 не означало отсутствие других бактерий, а указывало на то, что их коли-

чество по сравнению с лактобактериями не превышало 1%. Абсолютное большинство вагинальных проб в группе контроля имели ЛИ 70–100%, только 20% – <30% (рис. 2). ЛИ до лечения БВ (визит 1) также чаще был высоким, но соотношение между количеством проб с высоким (>70%) и низким/умеренным (<70%) содержанием лактобактерий составляло 60 и 40% соответственно. В течение 2 нед после применения вагинальных капсул с нифурателом и нистатином данное соотношение почти не изменилось, а через 4–6 нед после окончания терапии количество проб с высокой долей лактобактерий значительно возросло, превысив уровень в группе контроля ($p < 0,05$).

Видовой состав лактобактерий при низком, умеренном и высоком ЛИ

Показательными оказались различия в частоте встречаемости исследуемых видов лактобактерий в зависимости от ЛИ (табл. 4). При низком ЛИ в большинстве проб у пациенток основной группы на всех визитах выявлены *L. iners* с достаточно большим отрывом от *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri*. По мере увеличения ЛИ разрыв сокращался, а при высоком ЛИ все исследуемые лактобактерии встречались примерно с одинаковой частотой, при этом увеличилось количество проб, содержащих нескольких видов лактобактерий.

В группе контроля характерным являлось видовое разнообразие лактобактерий, но с другими лидерами. При низком ЛИ наиболее часто встречались *L. jensenii*, а при высоком доминировали *L. crispatus*.

Динамика ЛИ и видового состава лактобактерий после лечения БВ комплексом нифурател+нистатин

Сравнительная оценка ЛБП между визитами 1–4 показала, что только у 20,6% пациенток (7/34) видовой состав лактобактерий и ЛИ оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения, тогда как у остальных изменялись общее количество лактобактерий, соотношение между отдельными видами и/или их состав. В табл. 3 показана высокая вариабельность видового состава и доли лактобактерий в вагинальных пробах не только между визитами, но и между пациентками в каждой группе, включая женщин без БВ в анамнезе.

Общая динамика ЛИ и видового состава лактобактерий до и после лечения БВ с дифференцированной оценкой при высоком и низком ЛИ представлена на рис. 2. Первоначально отмечалось транзитное уменьшение *L. crispatus* при сохраняющемся доминировании *L. iners*, но уже через 1–2 нед частота

выявления *L. iners* значительно снизилась, а доля *L. jensenii* и *L. gasseri* увеличилась. При этом соотношение проб с ЛИ >70% и <70% сохранялось относительно стабильным – 1,5:1. Через 4–6 нед после окончания лечения ЛИ достигал 70–100% почти у всех женщин, а относительное содержание отдельных лактобактерий стало сопоставимым с таковым в группе клинически здоровых женщин (рис. 3).

Оценка безопасности

В популяции безопасности в группе пациенток с БВ, проходивших лечение вагинальными капсулами Макмирор® Комплекс, НЯ не зарегистрированы.

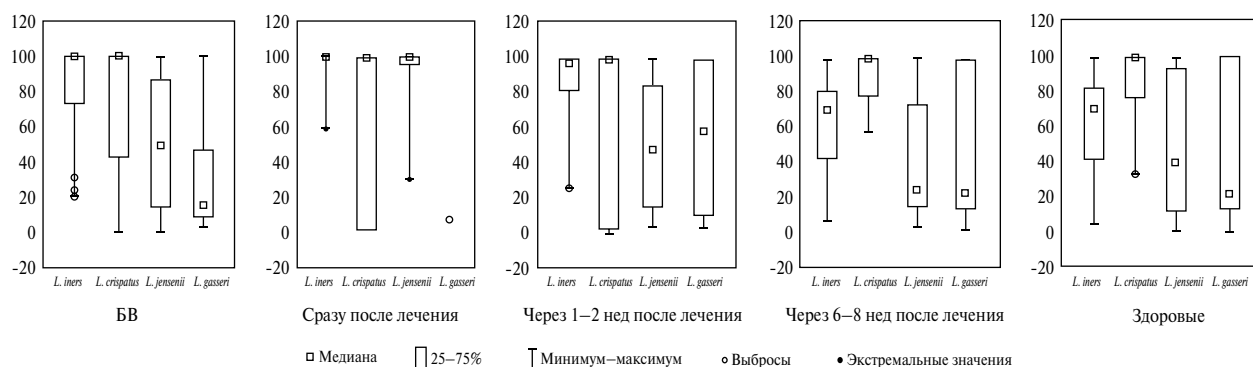
Обсуждение

Проведенное нами исследование впервые в реальной клинической практике продемонстрировало динамику ЛБП у пациенток, получавших антимикробную терапию БВ, в данном случае – лекарственный препарат в виде вагинальных капсул, содержащих комплекс нифуратела с нистатином. Результаты показали отсутствие негативного влияния проводимого лечения на ЛБП вагинальной микробиоты, что согласуется с ранее проведенными исследованиями нифуратела *in vitro* [13].

Кроме того, оценены клиническая эффективность, частота рецидивов и корреляция уровня рН с характеристиками лактобактерий в течение 4–6 нед после лечения. Клиническое выздоровление (отсутствие патологических вагинальных выделений) наблюдали у всех женщин после проведенной терапии, что подтвердило опубликованные ранее данные о высокой эффективности комплекса нифурател+нистатин в лечении БВ [14–16]. Согласно опубликованному систематическому обзору [17] нифурател как в виде монотерапии, так и в комбинации с нистатином превосходил по клинической и микробиологической эффективности другие препараты в лечении заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей у женщин. При этом ни в одном из анализируемых исследований не сообщалось о серьезных побочных эффектах при его применении.

Нами не зафиксировано ни одного случая рецидива заболевания в течение всего периода последующего наблюдения. Важно отметить, что клиническое выздоровление в первые 2 нед после лечения у большинства пациенток не сопровождалось «нормализацией» рН вагинальной среды. Достоверное снижение показателя до уровня, сопоставимого с группой условно здоровых женщин, отмечали значительно позже, что коррелировало с динамикой ЛБП, который только через месяц после проведенного лечения становился близким к таковому в группе клинически здоровых женщин.

При исследовании ЛБП в 135 пробах с вагинальным содержанием, 25 из которых взяты у женщин группы контроля, а 110 – в динамике лечения БВ, мы обнаружили во всех из них хотя бы один из исследуемых видов лактобактерий, что соответствует данным об их высокой распространенности в популяции российских женщин [12, 18, 19]. В группе контроля преимущественно встречались *L. crispatus* (56,0%). Частота остальных видов составляла 24,0–40,0%, при этом большинство проб содержало 2 вида лактобактерий. У пациенток с БВ, наоборот, лактобактерии чаще находились в монокультуре, доминировали *L. iners* (62,5%), реже встречались *L. crispatus* (47,5%). Частота обнаружения *L. jensenii* и *L. gasseri* была также достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными научной литературы [2–4, 12, 19], в которой подчеркнута

Рис. 3. Относительное содержание лактобактерий в ОБМ до и после лечения БВ и в группе контроля.**Fig. 3. Relative abundance of lactobacilli before and after bacterial vaginosis treatment and in the control group.**

особая роль *L. crispatus* и *L. iners* как ключевых видов в составе биоценоза влагалища, а также указано на их взаимосвязь с состоянием микробиоты.

Большинство проб в обеих группах (60,0% – до лечения БВ, 80,0% – в группе контроля) имели высокий ЛИ (70–100%). В другой публикации [20], в которой мы анализировали ту же выборку пациентов, распределение проб с высоким и низким ЛИ немного отличалось, что обусловлено измененной формулой расчета ЛИ, но в целом сохраняло динамику, представленную в настоящей работе. Чаще всего в образцах с высоким ЛИ выявлялись *L. crispatus*, немного реже – *L. iners*. В обеих группах находились пробы с низкой долей лактобактерий, в том числе близкой к нулю, где выявлялись только *L. iners*. Статистическое распределение встречаемости видов между группами не всегда совпадало с индивидуальными данными, где все виды лактобактерий могли встречаться в образцах с различным ЛИ. С учетом полученных данных мы можем сделать выводы о том, что, во-первых, доминирование лактобактерий, в том числе «полезных», не всегда препятствует развитию клинической картины БВ, во-вторых, не только лактобактерии могут продуцировать МК (как необходимое условие вагинального эубиоза), но и, видимо, другая микрофлора может выполнять данную функцию, что демонстрируют крайне низкие показатели ЛИ у ряда здоровых женщин. Приведенное положение полностью согласуется с современным представлением о вагинальной микробиоте [6].

Изучение динамики ЛБП после лечения БВ показало, что клиническое выздоровление ассоциировалось с постепенным увеличением доли лактобактерий в ОБМ. В результате в конце периода наблюдения ЛИ составил 70–100% почти во всех пробах, даже превысив их количество в группе контроля.

Существенные изменения после лечения БВ мы отметили в частоте выявления различных видов лактобактерий. В первые дни после применения вагинальных капсул с нифурателом и нистатином происходило транзитное снижение выявляемости *L. crispatus* и *L. gasseri* с увеличением *L. jensenii*, при этом доминирование *L. iners* сохранялось, что, скорее всего, являлось не следствием роста самих лактобактерий, а результатом значительного снижения количества микрофлоры, ассоциированной с БВ, во влагалище и наличия меньшего количества микробных клеток в анализируемых образцах после лечения. Уже на следующем визите через 1–2 нед частота обнаружения *L. iners* значительно снизилась, а *L. crispatus* и *L. gasseri* – восстановилась. В дальнейшем данная динамика сохранялась, а через 4–6 нед после окончания лечения ЛБП становился сопоставимым с

таковым в группе здоровых женщин: в 9 из 10 вагинальных образцов ЛИ составил 70–100%, в большинстве из которых содержалось 2 или 3 вида лактобактерий, а частота встречаемости всех исследуемых лактобактерий примерно сравнялась. Соответственно, клиническое выздоровление достигло и лабораторного подтверждения. С учетом изложенного, а также вследствие отсутствия рецидивов заболевания в течение не менее месяца после лечения можно сделать вывод о том, что при уменьшении количества патогенных микроорганизмов, участвующих в развитии БВ, вагинальный микробиом самостоятельно заселяется лактобактериальным сообществом. Мы обратили внимание на увеличение частоты выявления в пробах *L. jensenii* и *L. gasseri* после лечения БВ. Полагаем, что они, возможно, характеризуют переходное состояние между дисбиозом и эубиозом, что также демонстрировалось другими исследователями [19, 21].

Подводя итоги, необходимо подчеркнуть, что результаты проведенного исследования продемонстрировали значительно разнообразие в количественном и качественном составе лактобактерий как у здоровых женщин, так и у женщин с БВ, что подчеркивает сложность и вариабельность реакции вагинальной микробиоты на изменяющиеся факторы внешней и внутренней среды. Ни один из исследуемых видов лактобактерий не был строго ассоциирован с эубиозом или дисбиозом во влагалище, несмотря на прослеживаемые тенденции в отношении *L. crispatus* и *L. iners*. У клинически здоровых женщин ЛБП характеризовался относительно равномерной встречаемостью всех 4 видов лактобактерий с небольшим доминированием *L. crispatus*, частой детекцией 2 видов в вагинальной микробиоте и высоким ЛИ. В группе пациенток с БВ большинство вагинальных образцов содержало 1 вид лактобактерий, при низком ЛИ доминировали *L. iners*, а при высоком – *L. crispatus*. Мы не обнаружили строгой корреляции относительного содержания общего количества и/или отдельных видов лактобактерий в пробах у женщин с наличием или отсутствием патологических вагинальных выделений, что частично могло быть обусловлено ограничениями, связанными со способом забора материала, и невозможностью объективной оценки общей микробиоты влагалища. Тем не менее, несмотря на небольшое количество исследованных нами вагинальных образцов, мы можем заключить, что доминирование лактобактерий не всегда является абсолютным условием сохранения здоровья влагалища, а лабораторный диагноз дисбиоза не всегда коррелирует с клинически поставленным БВ. Об этом свидетельствуют доминирование лактобактерий в большинстве проб, полученных у паци-

енток с БВ, и наличие проб с низкой долей лактобактерий, в том числе близкой к нулю, у каждой пятой клинически здоровой женщины без вагинальных выделений из группы контроля, что полностью согласуется с современным представлением о вагинальной микробиоте [6]. В то же время наличие образцов с низким ЛИ в группе контроля, как и у пациенток с клинически излеченным БВ, может характеризовать пограничное состояние между дисбиозом и эубиозом, которое в дальнейшем, как мы полагаем, может самостоятельно восстановиться или перейти в клинический БВ. На наш взгляд, после лечения БВ на этапе восстановления вагинальной микробиоты крайне важно исключить негативное воздействие внешних и внутренних факторов, одним из которых является повреждение защитного эпителиального покрова вульвы и влагалища при чрезмерной и/или неправильной гигиене [22, 23]. Бережное очищение и увлажнение интимных зон будут способствовать созданию условий для заселения влагалища полезными молочнокислыми бактериями [10]. Соблюдение подобных рекомендаций может послужить дополнительным благоприятным фактором в предотвращении рецидивов БВ.

Выводы

Наше исследование подтвердило высокую эффективность вагинальных капсул, содержащих комплекс нифурател+нистатин, в лечении БВ. Клиническое выздоровление (отсутствие патологических вагинальных выделений), отмеченное у всех женщин после проведенной терапии, сохранялось в течение всего периода последующего наблюдения. Мы не обнаружили негативного влияния проводимого лечения на ЛБП вагинальной микробиоты. Более того, несмотря на транзитное снижение *L. crispatus* в первые дни после терапии, считающихся маркером здоровой микробиоты, в дальнейшем ЛБП самостоятельно восстанавливался, достигая в течение 4–6 нед после лечения характеристик, сравнимых по видовому составу и ЛИ с женщинами группы контроля. С восстановлением ЛБП коррелировала и динамика снижения показателя рН.

Продemonстрировано значительное разнообразие в количественном и качественном составе лактобактерий как у здоровых женщин, так и у женщин с БВ, свидетельствующее о том, что доминирование лактобактерий не всегда является абсолютным условием сохранения эубиоза во влагалище.

Для наиболее полного понимания происходящих изменений в микробиоте влагалища до и после лечения БВ необходимы более масштабные исследования с более широким спектром тестирования представителей вагинальной микробиоты, в том числе на фоне часто используемых в отечественной практике вагинальных пробиотиков. Интересно оценить изменения ЛБП после лечения БВ другими антимикробными и антисептическими препаратами в сравнении с результатами, полученными в отношении комплекса нифурател+нистатин.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.А. Пустотина, В.В. Демкин – разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинических данных и формирование электронной базы полученных результатов, получение и обработка данных

для анализа, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста статьи; М.А. Терехов, Ф.М. Одинаева, О.Ш. Гуськова, Д.Р. Караева – обзор публикаций по теме статьи, набор клинического материала, формирование электронной базы полученных результатов, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи; А.А. Казаков, Е.А. Вершинина – обзор публикаций по теме статьи, проведение и анализ данных лабораторного исследования, формирование электронной базы полученных результатов, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи; С.И. Кошечкин – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.A. Pustotina, V.V. Demkin – concept and design of the study, review of publications on the topic, collection of clinical data and formation of an electronic database of the obtained results, obtaining and processing of data for analysis, statistical processing of data, analysis of the obtained data, writing the text of the article; M.A. Terekhov, F.M. Odinaeva, O.Sh. Gus'kova, D.R. Karaeva – review of publications on the topic of the article, recruitment of clinical material, formation of an electronic database of the obtained results, final editing and approval of the text of the manuscript; E.A. Vershinina, A.A. Kazakov – review of publications on the topic of the article, conducting and analyzing laboratory research data, forming an electronic database of the obtained results, final editing and approval of the text of the manuscript; S.I. Koshechkin – conceptualization and design of the study, final editing and approval of the manuscript text.

Источник финансирования. Исследование проведено при поддержке научно-образовательного проекта «Экспертология». Авторы сообщают об отсутствии финансирования при разработке и проведении исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в подготовке, рассмотрении или утверждении рукописи. При выполнении работы частично использовано оборудование Ресурсного центра клеточных и геномных технологий ФГБУ «НИЦ «Курчатовский институт».

Funding source. The study was conducted with the support of the scientific and educational project “Expertology”. The authors report no funding for the design and conduct of the study, the collection, analysis, and interpretation of data, or the preparation, review, or approval of the manuscript. The equipment of the Resource Center for Cellular and Gene Technologies of the Kurchatov Institute was used during the study.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Research in Microbiology*. 2017;168(9-10):782-92. DOI:10.1016/j.resmic.2017.04.001
2. Mancabelli L, Tarracchini C, Milani C, et al. Vaginotypes of the human vaginal microbiome. *Environ Microbiol*. 2021;23(3):1780-72. DOI:10.1016/1462-2920.15441
3. Kwon MS, Lee HK. Host and Microbiome Interplay Shapes the Vaginal Microenvironment. *Front Immunol*. 2022;13:919728. DOI:10.3389/fimmu.2022.919728

4. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:631972. DOI:10.3389/fcimb.2021.631972
5. Демкин В.В. Видовое разнообразие лактобактерий вагинального микробиома: как посмотреть. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2018;36(3):3-12 [Demkin VV. Species diversity of lactobacillus of vaginal microbiom: how to see. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2018;36(3):3-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/molgen2018360313
6. Lamont RF, van den Munckhof EH, Luef BM, et al. Recent advances in cultivation-independent molecular-based techniques for the characterization of vaginal eubiosis and dysbiosis. *Fac Rev*. 2020;9:21. DOI:10.12703/r/9-21
7. Bornstein J, Bradshaw C, Plummer E, et al. Bacterial vaginosis. In: Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023. DOI:10.59153/adm.rdtv.001
8. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. *Am J Med*. 2004;74(1):14-22. DOI:10.1016/0002-9343(83)91112-9
9. Серов В.Н., Аполихина И.А., Потеев Н.Н., и др. Резолюция Совета экспертов в области акушерства-гинекологии, дерматовенерологии, гастроэнтерологии и микробиологии «Принципы интимной гигиены у здоровых женщин и при заболеваниях вульвы». *Акушерство и Гинекология*. 2023;8:229-34 [Sero VV, Apolikhina IA, Poteev NN, et al. Resolution of the Council of Experts in the field of obstetrics-gynecology, dermatovenereology, gastroenterology and microbiology Principles of intimate hygiene in healthy women and diseases of the vulva. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;8:229-34 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.8.229-234
10. Chen Y, Bruning E, Rubino J, Eder SE. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. *Womens Health (Lond)*. 2017;13(3):58-67. DOI:10.1177/1745505717731011
11. Patterson J, Millheiser L, Krychman ML. Moisturizers, Lubricants, and Vulvar Hygiene Products: Issues, Answers, and Clinical Implications. *Curr Sex Health Rep*. 2016;8(4):213-21. DOI:10.1007/s11930-016-0091-0
12. Демкин В.В., Кошечкин С.И. Видовое разнообразие лактофлоры в вагинальном микробиоме российских женщин. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2024;42(2):25-31 [Demkin VV. Species diversity of lactobacillus of vaginal microbiom: how to see. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2024;42(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/molgen20244202125
13. Togni G, Battini V, Bulgheroni A, et al. In Vitro Activity of Nifuratel on Vaginal Bacteria: Could It Be a Good Candidate for the Treatment of Bacterial Vaginosis? *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(5):2490-42. DOI:10.1128/aac.01623-10
14. De La Hoz FJE. Efficacy and safety of the combination nifuratel-nystatin and clindamycin-clotrimazole, in the treatment of bacterial vaginosis. Randomized controlled clinical trial. *Int J Reprod Med Sex Health*. 2021;3:01-10.
15. De La Hoz FJE. Efficacy And Safety of Nifuratel-Nystatin in The Treatment of Mixed Vaginitis, in Pregnant Women From Quindío, 2013–2017. *Randomized Clinical Trial Pregn Womens Health Care Int J*. 2022;2(1):1-7.
16. Аполихина И.А., Гуцин А.Е., Эфендиева З.Н., Тюленев Ю.А. Возможности антимикробной терапии заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей: результаты многоцентровой наблюдательной программы «Перспектива». *Акушерство и Гинекология*. 2021;12:167-76 [Apolikhina A, Guschin AE, Efendieva ZN, Tyulenev YuA. Opportunities for antimicrobial therapy of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract: results of the multicenter observational Prospectus program. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;12:167-76 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.12.167-176
17. Аполихина И.А., Рахматулина М.Р., Припутневич Т.В., и др. Систематический обзор эффективности и безопасности применения нифуратела у женщин с заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из половых путей. *Акушерство и Гинекология*. 2023;11:48-58 [Apolikhina IA, Rakhmatulina MR, Priputnevich TV, et al. Systematic review of the efficacy and safety of nifuratel for women with diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;11:48-58 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.248
18. Доброхотова Ю.Э., Казанцева В.Д., Озолина Л.А., Савченко Т.Н. Терапевтические стратегии при различных фенотипических вариантах бактериального вагиноза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2024;11(4):440-8 [Dobrokhotova YuE, Kazantseva VD, Ozolina LA, Savchenko TN. Treatment strategies in different phenotypic forms of bacterial vaginosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2024;11(4):440-8 (in Russian)]. DOI:10.17816/aog630065
19. Костюк С.А., Шиманская И.Г., Полуян О.С., Руденкова Т.В. Особенности видового разнообразия *Lactobacillus* spp. при нормоценозе, мезоценозе и дисбиозе влагалища. *Медицинские новости*. 2015;10:63-6 [Kostiuk SA, Shimanskaya IG, Poluyan OS, Rudenkova TV. The lactobacillus spp. diversity species features at vagina normotsenose, mezotsenose and dysbiosis. *Meditinskije novosti*. 2015;10:63-6 (in Russian)].
20. Демкин В.В., Пустотина О.А., Казаков А.А., и др. Лактобактерии и бактериальный вагиноз: типирование видов и анализ уровней содержания в микробиоме. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2025 [Demkin VV, Pustotina OA, Kazakov AA, et al. Laktobakterii i bakterial'nyi vaginoz: tipirovanie vidov i analiz urovnei sodержaniia v mikrobiome. *Molekuliarnaia genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2025 (in Russian)].
21. Будилковская О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., и др. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(2):24-32 [Budilovskaya OV, Shipitsyna EV, Gerasimova EN, et al. Species diversity of vaginal lactobacilli in norm and in dysbiotic states. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(2):24-32 (in Russian)]. DOI:10.17816/jowd66224-32
22. Khedkar R, Pajai S. Bacterial Vaginosis: A Comprehensive Narrative on the Etiology, Clinical Features, and Management Approach. *Cureus*. 2022;14(11):e31314. DOI:10.7759/cureus.31314
23. Holdcroft AM, Ireland DJ, Payne MS. The Vaginal Microbiome in Health and Disease – What Role Do Common Intimate Hygiene Practices Play? *Microorganisms*. 2023;11(2):298. DOI:10.3390/microorganisms11020298

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность диеногеста (препарата Зафрилл) в лечении эндометриоза: обзор литературы с применением инструментов метаанализа

Н.Н. Рухляда^{✉1,2}, К.А. Дудова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Различные формы эндометриозной болезни встречаются у 7–10% женщин репродуктивного возраста и являются важным фактором снижения фертильности и качества жизни. Основа современной комплексной терапии наряду с хирургическим этапом – назначение гормональных средств.

Цель. Провести метаанализ доступных в литературе результатов лечения диеногестом (препарат Зафрилл) болевого синдрома при эндометриозе.

Материалы и методы. Обзор и метаанализ проводили в соответствии с рекомендациями Кокрановского общества и с соблюдением рекомендаций для систематических обзоров и метаанализов. Источники данных для метаанализа включают публикации, размещенные в базе данных PubMed в период с 1997 по февраль 2024 г., а также статьи в российских журналах, в которых отражены результаты исследований по указанной тематике с упоминанием препарата Зафрилл. Для идентификации соответствующих исследований использовали такие ключевые слова, как «диеногест», «хирургия эндометриоза», «лечение эндометриоза» и «эндометриоз». Основным критерием первичной оценки было устранение болевого синдрома, вторичным – определение развития рецидива эндометриоза и/или болей, что свидетельствовало о рецидиве заболевания. Для метаанализа отобраны исследования, в которых отмечено применение препарата Зафрилл. Протокол исследования зарегистрирован онлайн в Международном проспективном реестре систематических обзоров (CRD3034892022).

Результаты. На основании проанализированных результатов опубликованных ранее исследований выявлено, что эффективность препарата Зафрилл значительно превосходила эффективность плацебо и (в некоторых исследованиях) была аналогична эффективности агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в снижении выраженности и частоты болей и рецидивов после операций по поводу инфильтративного эндометриоза и эндометриоза. Взвешенная средняя разность при 95% доверительном интервале составила 1,20 для снижения выраженности болевого синдрома и 1,17 – для снижения числа клинических и морфологических рецидивов при эндометриозах и инфильтративном эндометриозе. Выраженность эффекта для факта наступления спонтанной беременности после операции и/или монотерапии эндометриоза препаратом Зафрилл составила 0,9 (относительный риск при 95% доверительном интервале).

Заключение. Наше исследование показало, что во многих медицинских центрах, где по поводу эндометриоза применялся препарат Зафрилл как вместе с хирургическим лечением, так и без операционного этапа, достигнуто клиническое улучшение не только в снижении выраженности клинических проявлений, но и достоверном уменьшении частоты рецидивов заболевания. Уменьшение диаметра эндометриоза на фоне консервативной терапии препаратом Зафрилл без операции в исследовании R. Malik и соавт. наглядно показывает возможности современных гормональных препаратов и сужает показания для хирургического лечения, позволяя сохранять овариальный резерв наряду с улучшением качества жизни пациенток. Очевидно, что диеногест (Зафрилл) также зарекомендовал себя как эффективное средство лечения болевого синдрома и профилактики рецидивов боли после проведенного хирургического лечения эндометриоза.

Ключевые слова: диеногест, эндометриоз, гормональная терапия, тазовая боль, эффективность терапии диеногестом

Для цитирования: Рухляда Н.Н., Дудова К.А. Эффективность диеногеста (препарата Зафрилл) в лечении эндометриоза: обзор литературы с применением инструментов метаанализа. Гинекология. 2025;27(1):37–43. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203127

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Различные формы эндометриозной болезни встречаются у 7–10% женщин репродуктивного возраста и являются важным фактором снижения фертильности и качества жизни. Синдром тазовых болей и его клинические варианты (дисхезия, диспареуния и др.) беспокоят 35–41% пациенток с эндометриозом, тогда как при глубокой инфильтративной форме заболевания эти цифры достигают 70–80% [1, 2]. Диеногест – широко применяемый гестагенный препарат для этиопатогенетического лечения эндометриоза, его клинических проявлений.

Диеногест (препарат Зафрилл производства компании «Гедеон Рихтер») – прогестин 4-го поколения, который зарегистрирован для лечения эндометриоза и обладает слабыми андрогенными, глюко- и минералокортикоидными

свойствами. В настоящее время опубликовано только несколько контролируемых исследований, оценивающих эффективность препарата Зафрилл по сравнению с плацебо или другими видами лечения у пациенток с эндометриозом. Применение статистических инструментов метаанализа позволяет оценить как выраженность эффекта этого препарата в изменении характера боли, снижении частоты рецидивов, так и профиль побочных эффектов.

Цель исследования – провести метаанализ доступных в литературе результатов лечения болевого синдрома при эндометриозе препаратом диеногест (Зафрилл).

Материалы и методы

Источники данных для метаанализа включают публикации, размещенные в базе данных PubMed в период с 1997 по фев-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рухляда Николай Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, рук. отд. гинекологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: nickolasr@mail.ru

Дудова Кристина Андреевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, врач отд-ния гинекологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе»

✉ **Nikolai N. Rukhliada** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Janelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Aid. E-mail: nickolasr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3548-0468

Kristina A. Dudova – Assistant, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Janelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Aid. ORCID: 0000-0002-4821-1662

Efficacy of dienogest (Zafrilla) in the treatment of endometriosis: A literature review using meta-analysis tools

Nikolai N. Rukhliada^{✉1,2}, Kristina A. Dudova^{1,2}

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Janelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Aid, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Various forms of endometrioid disease affect 7–10% of women of reproductive age and are an important factor in reducing fertility and quality of life. The basis of modern comprehensive therapy is surgery and hormonal agents.

Aim. To conduct a meta-analysis of the literature on using dienogest (Zafrilla) for treating pain in endometriosis.

Materials and methods. The review and meta-analysis were conducted according to the guidelines of the Cochrane Society and in compliance with the recommendations for systematic reviews and meta-analyses. Data sources for the meta-analysis include publications in the PubMed database between 1997 and February 2024 and relevant research articles in Russian mentioning Zafrilla. Keywords such as "dienogest," "endometriosis surgery," "endometriosis treatment," and "endometriosis" were used to identify relevant studies. The main criterion for the primary assessment was pain relief; the additional one was endometrioma and/or pain recurrence, which indicated a disease relapse. For the meta-analysis, studies mentioning Zafrilla were selected. The study protocol is registered online in the International Prospective Registry of Systematic Reviews (CRD3034892022).

Results. Based on the analyzed results of previously published studies, it was found that Zafrilla's effectiveness significantly exceeded placebo and (in some studies) was similar to that of the gonadotropin-releasing hormone agonist in reducing the severity and frequency of pain and relapse after surgery for infiltrative endometriosis and endometriomas. The weighted mean difference with the 95% confidence interval was 1.20 in reducing the pain severity and 1.17 in reducing the number of clinical and morphological relapses in endometriomas and infiltrative endometriosis. The magnitude of the effect for spontaneous pregnancy after surgery and/or endometriosis monotherapy with Zafrilla was 0.9 (relative risk with 95% confidence interval).

Conclusion. Our study showed that in many medical institutions where Zafrilla was used for endometriosis both alone and with surgery, clinical improvement was achieved in improving clinical manifestations and significantly reducing the disease recurrence rate. The reduction in endometrioma diameters during non-surgical therapy with Zafrilla without surgery in the study by R. Malik et al. shows the possibilities of modern hormonal drugs and narrows the indications for surgery, allowing the preservation of ovarian reserve along with improving patients' quality of life. Dienogest (Zafrilla) was proven to be effective in pain treatment and prevention of pain recurrence after surgical treatment of endometriosis.

Keywords: dienogest, endometriosis, hormone therapy, pelvic pain, efficacy of dienogest therapy

For citation: Rukhliada NN, Dudova KA. Efficacy of dienogest (Zafrilla) in the treatment of endometriosis: A literature review using meta-analysis tools. Gynecology. 2025;27(1):37–43. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203127

раль 2024 г. (<https://www.nlm.nih.gov>), а также статьи в российских журналах, в которых отражены результаты исследований по указанной тематике с упоминанием препарата Зафриллы.

Систематический обзор и метаанализ проводили в соответствии с рекомендациями Кокрановского общества и с соблюдением рекомендаций для систематических обзоров и метаанализов [3]. Для идентификации соответствующих исследований использовали такие ключевые слова, как «диеногест», «хирургия эндометриоза», «лечение эндометриоза» и «эндометриоз». Основным критерием первичной оценки было устранение болевого синдрома, вторичным – определение развития рецидива эндометриоза и/или болей, что свидетельствовало о рецидиве заболевания. Для метаанализа отобраны исследования, в которых отмечено применение препарата Зафриллы («Гедеон Рихтер»). Протокол исследования зарегистрирован онлайн в Международном проспективном реестре систематических обзоров (CRD3034892022). Рассматриваемые статьи представляли собой рандомизированные клинические исследования, про- или ретроспективные контролируемые исследования, оценивающие эффект препарата Зафриллы по сравнению с плацебо/отсутствием терапии, для предотвращения рецидива эндометриоза и его клинических проявлений после операции (рис. 1).

Данные были объединены с использованием программного обеспечения RevMan (Review Manager версии 5.4; Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания). Дихотомические результаты каждого исследования выражались в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Непрерывные результаты выражались как стандартизированная средняя разность (SMD – standart mean

difference) и взвешенная средняя разность (WMD – weighted mean difference). Неоднородность в логарифме RR оценивается как $i^2=0$ (по Higgins и Thompson, 2002 г.) – какую часть в общей изменчивости в виде оценок размера эффекта можно отнести к неоднородности среди истинных значений эффектов ($i^2=0$ означает $i^2=0\%$).

Результаты

В своей работе М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский и соавт. [4] анализируют результаты исследования, включавшего 104 пациентки после перенесенной операции по поводу эндометриоза, 82 из которых получали 2 мг диеногеста (Зафриллы), а у 22 пациенток (контрольная группа) постоперационная гормональная терапия не проводилась. Частота рецидивов в контрольной группе оказалась достоверно выше (в 18,6 раза), чем в экспериментальной (1 пациентка из 82 против 5 пациенток из 22). Улучшение алгологических показателей по данным числовой рейтинговой шкалы боли (Numeric Rating Scale – NRS) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через 3 мес терапии – в 2,5 раза ($p < 0,001$), а к 6-му месяцу – в 5 раз от исходных значений ($p < 0,001$), в то время как у пациенток контрольной группы зарегистрировано ухудшение данных показателей. Авторы также приводят для сравнения опубликованные данные А. Zakhari и соавт. (2020): в ходе использования диеногеста вероятность рецидива у пациенток с предшествующим хирургическим вмешательством по поводу эндометриоза кист яичников достоверно снижалась (ОШ 1,96, 95% ДИ 02,531,38); $p < 0,001$ [5].

В другом исследовании участвовали 126 пациенток с тазовой болью после перенесенной операции по поводу эндометриоза, принимавших ежедневно диеногест (Зафриллы) в дозе

Рис. 1. Блок-схема PRISMA для идентификации и включения/исключения исследования.**Fig. 1. PRISMA study flowchart for studies identification and inclusion/exclusion.**

2 мг на протяжении 24 нед. Общая когорта была разделена на 3 основные группы: 1-ю (n=41) составили пациентки со значением 10–40 мм по ВАШ, 2-ю (n=43) – с оценкой 41–70 мм, а 3-ю – пациентки со значением по ВАШ >71 мм. В результате у пациенток всех 3 групп выявлена четкая позитивная тенденция в снижении алгологических показателей. Так, у пациенток первых 2 групп показатели болевого синдрома уже через 3 мес лечения снизились в 1,6 раза, а через 6 мес достигнуто полное купирование боли. У пациенток 3-й группы через 3 мес терапии интенсивность болевого синдрома снизилась в 2 раза, а через 6 мес – в 3 раза по сравнению с исходными показателями ($p<0,001$) [6].

Н.М. Подзолкова и соавт. (2022 г.) проанализировали статус 39 женщин с болевым синдромом после оперативного лечения инфильтративного эндометриоза [7]. Через 3 мес в группе получавших диеногест (n=21) отмечено более значительное снижение болевого синдрома – $5,4\pm 1,1$ балла против

$6,9\pm 1,3$ балла в группе женщин без гормональной терапии (n=18; $p\leq 0,05$). В основной группе к 6-му месяцу терапии диеногестом достигнуто практически полное купирование боли – $1,6\pm 0,8$ балла, тогда как в группе сравнения средний показатель составил $3,7\pm 1,1$ балла ($p\leq 0,05$), что относится к уровню умеренной боли. При сравнении с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) диеногест в равной степени уменьшал боль в области таза, но обеспечивал более высокое качество жизни пациенток и профиль безопасности лечения по результатам 6-месячного курса самостоятельной терапии.

В исследовании И.В. Кузнецовой и соавт. (2022 г.) приняли участие 79 пациенток с эндометриозом, верифицированным по результатам лапароскопии, из которых 41 женщина получала диеногест, а 38 не назначали гормональную терапию (группа контроля) [8]. Применение препарата Зафрилл существенно уменьшало жалобы на нециклическую тазовую боль, дисменорею и диспареунию по сравнению с группой контроля ($p<0,05$). Снижение частоты и интенсивности болевых ощущений отметили 39/41 (95,1%) пациенток после 6 мес терапии диеногестом и 27/38 (71,1%) женщин контрольной группы. Значимое уменьшение доли женщин с жалобами на тазовую боль выявлено по всем видам симптомов в группе, принимавшей диеногест ($p<0,001$). В контрольной группе наблюдалось недостоверное снижение этого показателя, в результате при сравнении межгрупповых различий авторы обнаружили существенно меньшее количество женщин с сохранением выраженности боли после окончания терапии диеногестом ($p<0,001$). Среднее снижение уровня интенсивности всех видов болевых симптомов по ВАШ составило $45,6$ (24,8) мм: от $75,0$ (32,1) до $29,4$ (10,0) мм ($p<0,001$) – в основной группе и $40,7$ (27,6) мм: от $73,8$ (42,0) до $33,1$ (19,0) мм ($p<0,001$) – в группе контроля через 6 мес наблюдения. Следует заметить, что у женщин с интенсивностью боли по ВАШ >40 мм улучшение наступало в 42/45 (93,3%) наблюдений, в то время как пациентки со слабой тазовой болью (≤ 40 мм) испытывали облегчение реже – в 24/34 (70,6%) случаев. У 24/79 (30,4%) женщин диагностированы эндометриомы яичников, не требовавшие хирургического лечения. Диеногест получали 16 пациенток с эндометриомами. Через 6 мес терапии средний объем эндометриом в группе значимо снизился – на 41%: от $112,6$ (161,3) до $65,5$ (95,7) см^3 ($p=0,005$) и не изменился в группе контроля (рис. 2).

В обзоре L. Muzii и соавт. [9], в который вошли 1024 пациентки после оперативного лечения по поводу эндометриоза (311 применяли после операции диеногест и 713 – плацебо),

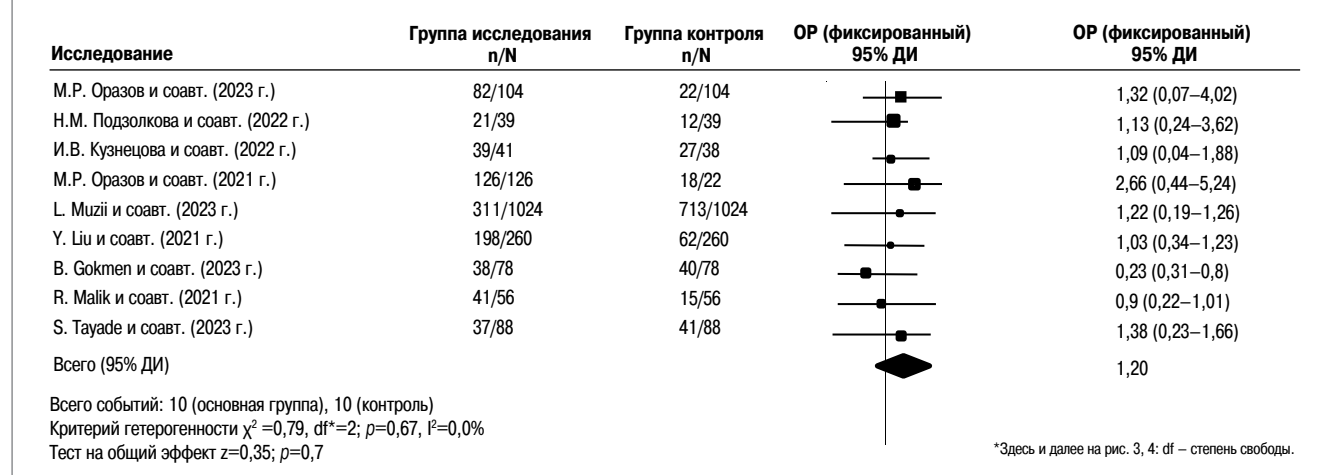
Рис. 2. Форест-график динамики уменьшения болевого синдрома на фоне терапии препаратом Зафрилл.**Fig. 2. Forest plot of pain reduction during therapy with Zafirla.**

Рис. 3. Метаанализ с бинарными результатами: есть рецидив/нет рецидива или есть уменьшение размера эндометриом/нет уменьшения размера эндометриом на фоне приема препарата Зафрилл.**Fig. 3. Meta-analysis with binary results: recurrence/no recurrence or decrease in endometrioma size/no decrease in endometrioma size during therapy with Zafrilla.**

оценивали частоту рецидивов эндометриом в течение периода наблюдения от 24 до 60 мес. Препарат значительно снижал частоту рецидивов эндометриом по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Объединенное расчетное отношение шансов (ОШ) составило 0,14 (95% ДИ 0,07–0,26; $p<0,0001$). Гетерогенность для этого сравнения составила I^2 0% (95% ДИ 0–79,2%). Так, 140 пациенток (70 в группе диеногеста и 70 – в группе плацебо) оценивали изменения тазовой боли через 6 мес. Гетерогенность сравнения группы пациенток, принимавших диеногест, и группы плацебо составила I^2 98% (95% ДИ 95,3–99,1). SMD боли на исходном уровне по сравнению с 6 мес, зарегистрированная по 10-балльной шкале, составила 2,78 (95% ДИ 6,69–1,12; $p=0,16$). Гетерогенность сравнения этих групп составила I^2 84% (95% ДИ 96,7–98,8%); рис. 2.

Систематический обзор Y. Liu и соавт. [10] включал 11 исследований с 2 рандомизированными контролируемые исследованиями, в которых сравнивались 198 пациенток, и 9 когортных исследований, в которые вошли 1323 пациентки. В 9 исследованиях по сравнению с другими вариантами лечения (ОТ) или отсутствием лечения (НТ) поддерживающая терапия диеногестом значительно снижала частоту рецидивов заболевания у пациенток с эндометриозом после хирургического вмешательства (НТ: ОШ 0,14, 95% ДИ 0,07–0,26; $p<0,001$; ОТ: ОШ 0,46, 95% ДИ 0,24–0,86; $p=0,015$). В 4 исследованиях поддерживающая терапия диеногестом значительно снизила показатели ВАШ через 3 мес после операции по сравнению с отсутствием гормональной терапии (SMD -0,64, 95% ДИ -1,16–-0,12; $p=0,015$). Однако существенных различий между поддерживающим лечением диеногестом и другими видами терапии не наблюдалось (SMD -0,38, 95% ДИ -0,08–0,84; $p=0,103$). В 6 исследованиях поддерживающая терапия диеногестом снизила показатели ВАШ через 12 мес после операции по сравнению с другими видами терапии и отсутствием гормонального лечения (ОТ: SMD -0,47, 95% ДИ -0,7–-0,23; $p<0,001$; НТ: SMD -1,59, 95% ДИ -2,88–-0,31; $p<0,001$). В 3 исследованиях поддерживающее лечение диеногестом по сравнению с отсутствием гормональной терапии привело к более высокой частоте наступления беременности у пациенток с эндометриозом после консервативного хирургического вмешательства (ОШ 4,05, 95% ДИ 1,37–11,98; $p=0,012$). Однако статистически значимой разницы между применением диеногеста и другими

видами терапии не выявлено (ОШ 1,55, 95% ДИ 0,85–2,82; $p=0,155$). Не наблюдалось существенных различий в удовлетворенности пациентов результатами лечения в отличие от других видов гормонального лечения (ОТ: ОШ 0,50, 95% ДИ 1,14–9,98; $p=0,605$) и уровней углеводного антигена СА-125 (ОТ: SMD -0,10, 95% ДИ -0,54–0,35; $p=0,667$; НТ: SMD -0,09, 95% ДИ -0,43–0,26; $p=0,624$); рис. 3.

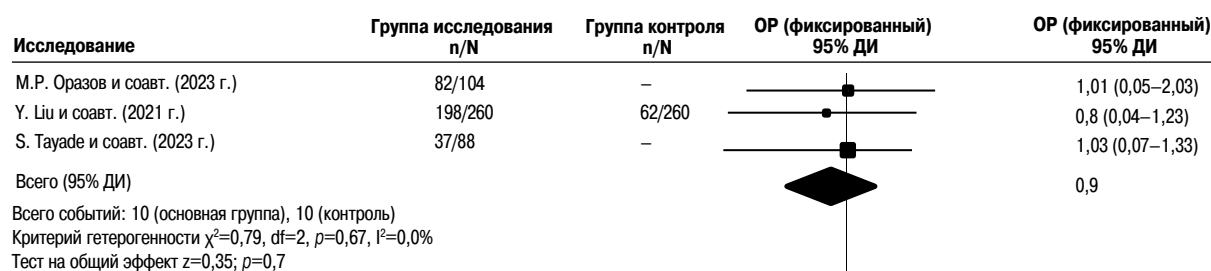
В исследовании B. Gokmen и соавт. [11] оценили эффективность применения диеногеста у 76 пациенток с эндометриомами, установленными по данным трансвагинального ультразвукового исследования. Средний размер эндометриомы до начала лечения диеногестом составлял $44,0\pm 13$ мм. Средние размеры оценены через 3 и 6 мес наблюдения и составили $39,5\pm 15$ и $34,4\pm 18$ мм соответственно. Уменьшение среднего размера на 4,3 мм (10%) обнаружено за первые 3 мес лечения препаратом Зафрилл. Это снижение составило 9,4 мм (21,4%) за 6 мес периода лечения ($p<0,01$). У 10 из 64 пациенток эндометриомы исчезли через 6 мес лечения. Средний балл дисменореи по ВАШ при первичной оценке составил $6,9\pm 2,6$. Через 3 мес это значение снизилось до $4,3\pm 2,8$, а через 6 мес рассчитано его дальнейшее снижение $3,8\pm 2,7$ ($p<0,01$). Снижение среднего балла по ВАШ наблюдалось на 37,6% через 3 мес лечения и на 44,9% – через 6 мес ($p=0,38$). При первичной оценке средний балл диспареунии по ВАШ был рассчитан как $5,2\pm 3,8$. При оценке через 3 мес средний балл составил $4,0\pm 3,2$, а при оценке через 6 мес средний балл составил $3,7\pm 3,1$. Снижение за первые 3 мес составило 23,07%, а за 6 мес лечения – 28,8% ($p<0,01$). Разница между периодами наблюдения через 3 и 6 мес была незначительной (7,5%; $p=0,12$).

S. Tayade и соавт. [12] изучили эффективность применения диеногеста у 63 пациенток с эндометриомами, диагностированными по данным трансвагинального ультразвукового исследования. Средний процент уменьшения объема эндометриом через 6 мес составил 66,71% ($p<0,001$) от среднего объема 24,82 мл (средний максимальный диаметр – 38 мм) до среднего объема 8,27 мл (средний максимальный диаметр – 24 мм). Среднее уменьшение объема эндометриом через 12 мес составило 76,19% ($p<0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Через 6 мес болевые симптомы, связанные с эндометриозом, уменьшились на 74,05% при дисменорее ($p<0,009$), на 42,71% – при диспареунии ($p<0,001$) и на 48,91% – при хронической тазовой боли ($p<0,001$) по сравнению с ис-

ходным значением. Через 12 мес уменьшились по сравнению с исходным значением боли, связанные: с дисменореей – на 96,55% ($p<0,001$), диспареунией – на 51,93% ($p<0,01$), хронической тазовой болью – на 59,96% ($p<0,001$; см. рис. 2–4).

В исследование J. Lee и соавт. [13] вошли 255 пациенток с эндометриозом, диагностированным лапароскопически. Частота рецидивов эндометриоза у пациенток, получавших диеногест, составила 2 на 100 женщин в течение среднего периода наблюдения 29 мес (95% ДИ 1,43–3,11). Это отличалось от частоты рецидивов, которая составляла 29 на 100 женщин, не применяющих гормональную терапию, в течение среднего периода наблюдения 36 мес (95% ДИ 25,66–31,74). Вероятность рецидива была значительно снижена при послеоперационном назначении диеногеста (ОШ 1,96, 95% ДИ -2,53–1,38; $p<0,001$). У пациенток, получавших диеногест, отмечено уменьшение применения обезболивающих нестероидных противовоспалительных препаратов в среднем с 1,5 таблеток (ибупрофен 200 мг) в начале исследования до 0,5 на 24-й неделе терапии. Женщины в группе с плацебо сообщили о небольшом увеличении использования обезболивающих препаратов: в среднем с 1,7 до 1,9. При анализе результатов лечения 198 пациенток с лапароскопически подтвержденным эндометриозом среднее снижение оценки боли по ВАШ от исходного уровня до 12-й недели в полной аналитической выборке составило 27,4 мм для группы диеногеста и 15,1 мм – для группы плацебо. Это дало значительную разницу в баллах по ВАШ: 12,3 мм в пользу диеногеста. В 2-недельном плацебо-контролируемом исследовании проведено открытое расширенное исследование для оценки долгосрочной эффективности и безопасности диеногеста.

R. Malik и соавт. [14] провели исследование с участием 56 пациенток, 2 из которых проведена лапароскопия по поводу эндометриоза. Уменьшение размера эндометриоидной кисты ($>50\%$) наблюдалось у 3 (5,3%) пациенток в конце 1-го месяца применения диеногеста. Среднее уменьшение размера эндометриомы при приеме диеногеста составило с 3,1 до 2,6 см и 2,4 см через 1 и 3 мес соответственно ($p<0,0001$). После 3 мес приема диеногеста у 7 (12,5%) пациенток из 56 отмечалось значительное уменьшение размеров кист ($>50\%$), у 24 (42,8%) больных не наблюдалось уменьшения размеров кисты, у 25 (44,64%) уменьшение размеров кисты составило менее 50%, у 5 (8,9%) зафиксировано полное исчезновение эндометриом (все размером <4 см). Из 56 пациенток 38 (67,8%) сообщили об облегчении боли в течение 2–5 дней после начала приема диеногеста. У 10 (17,8%) пациенток боли купированы в течение 6–10 дней, а у 8 (14,2%) – через 10 дней. Через 1 мес лечения диеногестом у 41 (73,2%) женщины наблюдалось значительное уменьшение боли ($>30\%$). Среднее снижение боли по NRS с момента включения в исследование до 1 мес составило от 7,4 до 4,3 ($p<0,0001$). Из 41 (73%) пациентки из всех имевших сильную боль при включении в исследование только у 1 (1,79%) осталась сильная боль в конце 1-го месяца приема диеногеста, уменьшение боли у нее составило 22,3%. У 41 (73%) женщины наблюдалось значительное ($>30\%$) уменьшение боли. Среднее снижение боли по числовой шкале боли составило от 7,3 до 4,29 ($p\sim 0,0001$) в конце 3-го месяца приема диеногеста. Из 56 пациенток только у 1 (1,79%) осталась сильная боль, у 42 (75%) – умеренная и у 13 (23,2%) – легкая боль по NRS к концу 3-го месяца приема диеногеста (см. рис. 4).

Рис. 4. Форест-график частоты наступления беременностей на фоне терапии препаратом Зафрилл.**Fig. 4. Forest plot of pregnancy rate during therapy with Zafrilla.**

Результаты

Настоящий метаанализ суммирует доказательства высокой эффективности препарата Зафрилл как при изолированной фармакотерапии эндометриоза, так и в качестве адъювантного компонента хирургического лечения заболевания. Результаты, полученные при анализе опубликованных ранее исследований, показывают, что эффективность препарата Зафрилл значительно превосходила плацебо и (в некоторых исследованиях) была аналогична aGnRH в снижении выраженности и частоты болей и рецидивов после операций по поводу инфильтративного эндометриоза и эндометриом. Взвешенная средняя разность при 95% ДИ составила 1,20 для снижения выраженности болевого синдрома и 1,17 – для снижения числа клинических и морфологических рецидивов при эндометриомах и инфильтративном эндометриозе. Выраженность эффекта для факта наступления спонтанной беременности после операции и/или монотерапии эндометриоза препаратом Зафрилл составила 0,9 (ОР при 95% ДИ).

Обсуждение

В нашем аналитическом исследовании выявлена более высокая частота рецидивов у пациенток, получавших послеоперационную циклическую контрацепцию, по сравнению с пациентками, принимавшими диеногест (Зафрилл). Более того, по результатам анализа вторичных исходов отмечена тенденция к уменьшению боли в течение 6 мес ($n=1709$; взвешенная средняя разность WMD 1,17; 95% ДИ 0,6–1,546) у пациенток, принимавших диеногест, по сравнению с группами плацебо или без терапии. На такой результат могло повлиять наличие в литературе ряда крупных и относительно гомогенных исследований. Интересно, что все упомянутые нами авторы сообщали о значительно более высоком уменьшении боли после использования препарата Зафрилл по сравнению с плацебо или отсутствием терапии ($4,23 \pm 2,45$ по сравнению с отсутствием терапии $2,09 \pm 0,98$; $p < 0,05$). Настоящий анализ, однако, имеет некоторые ограничения. Во-первых, рандомизированные исследования немногочисленны и в некоторых случаях имеют низкое качество выборки и числа наблюдений. Во-вторых, определения рецидива и последующего наблюдения неоднородны, а анализ как рандомизированных, так и нерандомизированных исследований может привести к систематической ошибке отбора и информации [15]. В-третьих, результаты настоящего метаанализа применимы только к пациенткам, перенесшим хирургическое лечение эндометриом, и не могут быть обобщены и экстраполированы на другие морфологические формы заболевания, в том числе и аденомиоз. Наконец, дополнительным потенциальным ограничением является уровень гетерогенности, который часто остается неуточненным в небольших метаанализах, что приводит к неточным объединенным оценкам.

Заключение

Применение инструментов метаанализа для обобщения результатов многоцентровых исследований открыло новую эпоху в интерпретации результатов лечения и сравнения эффективности различных препаратов, методов и подходов. Именно многоцентровые исследования легли в основу концепции доказательной медицины, а появление таких систематизирующих инструментов, как, например, Cochrane Library, дало возможность сравнивать результаты лечения в различных клинических центрах даже при разных дизайнах исследований.

Использование гестагенов в терапии эндометриоза имеет длительную историю, в российской практике берущую начало в первых работах профессора В.П. Баскакова («Клиника и лечение эндометриоза», 1979 г.). Разработка новых препаратов этой фармакологической группы идет по пути улучшения эффективности и снижения числа побочных эффектов. Вследствие этого диеногест (Зафрилл), повторяя все традиционные эффекты гестагенов, достойно занял лидирующую позицию в протоколах лечения эндометриоза. Наше исследование показало, что во многих случаях применения препарата Зафрилл как вместе с хирургическим лечением эндометриоза, так и без операционного этапа достигнуто клиническое улучшение не только в снижении выраженности клинических проявлений, но и достоверном уменьшении частоты рецидивов заболевания. Уменьшение диаметра эндометриом на фоне консервативной терапии препаратом Зафрилл без операции в исследовании R. Malik и соавт. наглядно показывает возможности современных гормональных препаратов и сужает показания для хирургического вмешательства, позволяя сохранять овариальный резерв наряду с улучшением качества жизни пациенток. Очевидно, что диеногест (Зафрилл) также зарекомендовал себя как эффективное средство лечения болевого синдрома и профилактики рецидивов боли после проведенного хирургического лечения эндометриоза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Оразов М.Р., Радзинский Е.В., Долгов Е.Д., Абрамашвили Ю.Г. Патогенез и патогенетические опции в менеджменте эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(1):92-104 [Orazov MR, Radzinsky VE, Dolgov ED, Abramashvili YuG. Pathogenesis and pathogenetic options in endometriosis management. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(1):92-104 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2023-1-92-104
- Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Бирюкова Е.И., и др. Целевая терапия тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. Оценка качества жизни и сексуальной функции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(6):148-54 [Rukhlyada NN, Krylov KYu, Biryukova EI, et al. Targeted therapy for pelvic pain associated with endometriosis. Assessment of quality of life and sexual function. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(6):148-54 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-6-148-154
- Корнеев А.А. Визуализация результатов метаанализа клинических исследований. *Российская отоларингология*. 2019;18(1):8-15 [Korneev AA. Visualization of the results of a meta-analysis of clinical studies. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(1):8-15 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2019-1-8-15
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов П.Е., Таирова М.Б. Эффективность профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(3):53-62 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE, Tairova MB. Effectiveness of medical therapy for preventing ovarian endometriosis recurrence after surgical treatment. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(3):53-62. DOI:10.20953/1726-1678-2022-3-53-62 (in Russian)].
- Zakhari A, Edwards D, Ryu M, et al. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(7):1503-10. DOI:10.1016/j.jmig.2020.05.007
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов П.Е. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. *Гинекология*. 2021;23(4):314-23 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE. The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. *Gynecology*. 2021;23(4):314-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.4.201097
- Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Глазкова О.Л., и др. Эффективность комбинированного лечения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(5):105-12 [Podzolkova NM, Fadeev IE, Glazkova OL, et al. Efficacy of combination therapy in patients with deep infiltrating endometriosis. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(5):105-12 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2022-5-105-112
- Кузнецова И.В., Землина Н.С. Эндометриоз у женщин старшего репродуктивного возраста. *Женская клиника*. 2022;2:10-8 [Kuznetsova IV, Zemlina NS. Endometriosis in women of older reproductive age. *Women's Clinic*. 2022;2:10-8 (in Russian)].
- Muzii L, Di Tucc Ci, Galati G, et al. the efficacy of dienogest in reducing disease and pain. Recurrence after endometriosis surgery: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Sci*. 2023;30(11):3135-43. DOI:10.1007/s43032-023-01266-0
- Liu Y, Gong H, Gou J, et al. Dienogest as a maintenance treatment for endometriosis following surgery: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:652505. DOI:10.3389/fmed.2021.652505
- Gokmen BS, Topbas Selcuki NE, Aydin A, et al. Effects of dienogest therapy on endometriosis-related dysmenorrhea, dyspareunia, and endometrioma size. *Cureus*. 2023;15(1):e34162. DOI:10.7759/cureus.34162
- Tayade S, Rai S, Pai H, et al. Efficacy of dienogest in adolescent endometriosis: A narrative review. *Cureus*. 2023;15(3):e36729. DOI:10.7759/cureus.36729
- Lee J, Ji Park H, Kyong Wook Yi. Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. *Clin Exp Reprod Med*. 2023;50(4):223-6. DOI:10.5653/ceerm.2023.06128
- Malik R, Kaur Mann M. Role of dienogest in endometriosis in young women. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(5):522-9. DOI:10.1007/s13224-021-01483-0
- Fleiss JL, Berlin JA. Effect sizes for dichotomous data. In: Cooper H, Hedges LV, Valentine JC. (eds.) *The handbook of research synthesis and meta-analysis*. New York: Russell Sage Foundation, 2009.

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Оценка состояния апоптоза и пролиферации клеток у пациенток с внутриматочной патологией

М.М. Дамиров^{✉1}, О.Б. Юрченко¹, Н.В. Боровкова^{1,2}, А.П. Иерусалимский¹, М.В. Сторожева¹, Г.А. Нефедова¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В последние десятилетия отмечается рост частоты внутриматочной патологии (ВМП): гиперплазии и полипов эндометрия, субмукозной миомы матки (СМММ) и других заболеваний, которые диагностируют у 38–72% женщин репродуктивного возраста. В патогенезе ВМП важную роль играет нарушение баланса процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток.

Цель. Изучение и оценка белков-регуляторов апоптоза и пролиферации клеток у больных репродуктивного возраста с различной ВМП.

Материалы и методы. Материалом исследования явились данные комплексного обследования 87 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $43,8 \pm 3,27$ года), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» с 2023 по 2024 г. с различной ВМП. Всем женщинам проведено общеклиническое и комплексное инструментальное обследование (ультразвуковое исследование органов малого таза; гистероскопия и/или гистерорезектоскопия с раздельным диагностическим выскабливанием эндометрия и эндометрия, а также морфологическое исследование биоптатов). В плазме крови определяли концентрацию белков, участвующих в активации внешнего пути апоптотической гибели клеток: растворимый Fas; растворимый Fas-лиганд; лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли. Также исследовали содержание факторов роста: основного фактора роста фибробластов, фактора роста гепатоцитов и фактора стволовых клеток. Проведен мультиплексный анализ на платформе Luminex 200 (технология xMAP) с использованием набора реагентов MILLIPLEX MAP Human Circulating Cancer Biomarker Magnetic Bead Panel. В зависимости от результатов морфологического исследования больные распределены на 4 группы: 1-ю группу составили 20 (22,9%) пациенток, у которых при гистологическом исследовании диагностировали гиперплазию эндометрия (ГЭ) без атипии; во 2-ю группу вошли 44 (50,6%) больных с полипами эндометрия (ПЭ); в 3-й группу отнесены 16 (18,4%) пациенток с сочетанным поражением – ПЭ на фоне ГЭ без атипии; 4-ю группу составили 7 (8,0%) женщин с СМММ, у которых диагностирована СМММ 0–II типа в соответствии с Европейской гистероскопической классификацией субмукозных узлов с размером узла до 3,5 см. В группу сравнения для оценки показателей апоптоза лимфоцитов крови включены 20 здоровых женщин репродуктивного возраста.

Результаты. У пациенток с ГЭ без атипии и ПЭ имеет место нарушение регуляции клеточного гомеостаза за счет изменения баланса факторов апоптоза и пролиферации клеток. Снижение концентрации факторов, инициирующих апоптоз на фоне увеличения растворимого Fas, играющего роль «ловушки», сопровождается нарушением индукции программируемой гибели клеток эндометрия. При этом снижение факторов, активирующих апоптоз клеток, может быть обусловлено снижением факторов роста, участвующих в процессах физиологической регенерации. У пациенток с СМММ изменений регуляции апоптотической гибели клеток не выявлено, в то же время отмечается снижение фактора роста стволовых клеток.

Заключение. Комплексное применение инструментальных методов способствует повышению точности диагностики различных нозологических форм ВМП. Анализ полученных результатов является основанием для продолжения исследований у больных с разными видами ВМП после проведенного оперативного лечения и восстановления менструального цикла на этапе амбулаторного наблюдения.

Ключевые слова: внутриматочная патология, гиперплазия и полипы эндометрия, субмукозная миома матки, апоптоз, гистерорезектоскопия

Для цитирования: Дамиров М.М., Юрченко О.Б., Боровкова Н.В., Иерусалимский А.П., Сторожева М.В., Нефедова Г.А. Оценка состояния апоптоза и пролиферации клеток у пациенток с внутриматочной патологией. Гинекология. 2025;27(1):44–48. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203068

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В последние десятилетия наметилась отчетливая тенденция к значительному возрастанию частоты различной внутриматочной патологии (ВМП), которую диагностируют у 38–72% женщин репродуктивного возраста [1–4]. ВМП –

условное обозначение большой группы заболеваний, возникающих в полости матки, включающее в себя гиперплазию и полипы эндометрия, субмукозную миому матки (СМММ) и др. [1, 5]. Нередко эти заболевания встречаются в различном сочетании у 1 пациентки [2, 4, 5]. Данную патологию отличает

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дамиров Михаил Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. научным отд-нием острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: damirov@inbox.ru

Юрченко Оксана Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Боровкова Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, зав. научным отд-нием биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», доц. каф. клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО

Иерусалимский Александр Петросович – мл. науч. сотр. отд-ния острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Сторожева Майя Викторовна – науч. сотр. отд-ния биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Нефедова Галина Александровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния патологической анатомии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

[✉]Mikhail M. Damirov – D. Sci. (Med.), Prof., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: damirov@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6289-8141

Oksana B. Yurchenko – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0002-3888-4345

Natalya V. Borovkova – D. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-8897-7523

Alexandr P. Ierusalimskiy – Res. Assist., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0009-0001-6338-3155

Mayya V. Storozheva – Res. Officer, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0003-1927-2404

Galina A. Nefedova – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0002-8452-8499

Assessment of apoptosis and cell proliferation in patients with intrauterine pathology: A prospective study

Mikhail M. Damirov^{✉1}, Oksana B. Yurchenko¹, Natalya V. Borovkova^{1,2}, Alexandr P. Ierusalimskiy¹, Mayya V. Storozheva¹, Galina A. Nefedova¹

¹Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. In recent decades, the frequency of intrauterine pathology (IUP) has increased: endometrial hyperplasia and polyps, submucous uterine fibroids (SMUF), and other conditions that affect 38–72% of women of reproductive age. An imbalance in cell proliferation, differentiation, and death plays an important role in the pathogenesis of IUP.

Aim. To study and assess proteins regulating cell apoptosis and proliferation in patients of reproductive age with various IUPs.

Materials and methods. We analyzed the comprehensive examination data of 87 women of reproductive age (mean age 43.8 ± 3.27 years) undergoing inpatient treatment at the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine from 2023 to 2024 with various IUPs. All patients underwent a general clinical and comprehensive instrumental examination (pelvic ultrasound, hysteroscopy, and/or hysteroscopy with separate diagnostic curettage of the endocervix and endometrium and morphological examination of biopsy specimens). Plasma concentrations of proteins activating the external pathway of apoptotic cell death were measured: soluble Fas, soluble Fas ligand, and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. The growth factor levels were also measured: the main fibroblast growth factor, hepatocyte growth factor, and stem cell factor. A multiplex analysis was performed on the Luminex 200 platform (xMAP technology) using the MILLIPLEX MAP Human Circulating Cancer Biomarker Magnetic Bead Panel reagent kit. Based on the results of the morphological examination, patients were divided into four groups: Group 1 included 20 (22.9%) patients diagnosed with endometrial hyperplasia (EH) without atypia based on histological examination; Group 2 included 44 (50.6%) patients with endometrial polyps (EP); Group 3 included 16 (18.4%) patients with EP and concomitant EH without atypia; Group 4 included 7 (8.0%) patients with type 0–II SMUF according to the European Society of Hysteroscopy Classification of Submucous Fibroids with a node size of up to 3.5 cm. The comparison group for assessing the apoptosis of blood lymphocytes included 20 healthy females (HW) of reproductive age.

Results. In patients with EH without atypia and EP, dysregulation of cellular homeostasis was observed due to a change in the balance of factors of cell apoptosis and proliferation. A decrease in the concentration of apoptosis trigger factors and an increase in soluble Fas, which functions as a "trap," is associated with abnormal induction of programmed death of endometrial cells. Also, the decrease in factors activating cell apoptosis may be due to decreased growth factors involved in physiological regeneration. In patients with SMUF, no changes in the regulation of apoptotic cell death were detected, while a decrease in stem cell growth factor was noted.

Conclusion. The comprehensive use of instrumental methods improves the accuracy of diagnosis of various nosological forms of IUP. The analysis of the results supports further studies in patients with various types of IUP after surgical treatment and restoration of the menstrual cycle during the outpatient follow-up.

Keywords: intrauterine pathology, endometrial hyperplasia and polyps, submucous uterine fibroids, apoptosis, hysteroscopy

For citation: Damirov MM, Yurchenko OB, Borovkova NV, Ierusalimskiy AP, Storozheva MV, Nefedova GA. Assessment of apoptosis and cell proliferation in patients with intrauterine pathology: A prospective study. *Gynecology*. 2025;27(1):44–48. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203068

сложность клинической диагностики, а также возможность развития в матке неопластического процесса [2, 6]. Риск возникновения злокачественной трансформации у больных с ВМП существенно возрастает при наличии коморбидной патологии и колеблется от 2,5 до 57% [1, 7].

Важная роль в патогенезе разных нозологических форм ВМП принадлежит нарушению баланса процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток [8, 9]. Показано, что чем больше выражена степень пролиферации, тем значительнее отмечается снижение экспрессии маркеров апоптоза [10, 11]. При различных видах ВМП недостаточно изучено изменение разных факторов апоптоза как по внешнему, так и по внутреннему пути развития. Отмечено, что изменение концентрации гормонов, интерлейкинов, некоторых цитокинов может как подавлять, так и стимулировать апоптоз клеток [12, 13]. Следует также учитывать и другие факторы, влияющие на самоуничтожение клетки [14, 15]. Вместе с тем указанные изменения не были предметом специального исследования.

В клинической практике для диагностики ВМП широко применяют инструментальные методы обследования: ультразвуковое (УЗ) сканирование, гистероскопию, магнитно-резонансную томографию и др. Однако необходимо отметить разноречивость данных об информативности этих методов у больных с ВМП.

Лечение разных нозологических форм ВМП представляет сложную и далеко не решенную проблему. Проблема репродуктивного здоровья была и остается одной из самых важ-

ных в клинической практике [1, 4]. Внедрение в последние 20–25 лет эндоскопических методов внесло новые подходы к лечению больных с разными видами ВМП. В гинекологической практике стали применять мини-инвазивные, органосохраняющие гистерорезектоскопические (ГРС) вмешательства. Применение этих операций создает основу для формирования нового направления – функционально-щадящего лечения, обеспечивающего высокую точность диагностики и позволяющего сохранить детородный орган (матку).

Таким образом, высокая частота разных видов ВМП у женщин репродуктивного возраста, трудности диагностики, возможность злокачественного перерождения, известные сложности в лечении позволяют относить эту патологию к числу важнейших проблем современной гинекологии.

Цель исследования – изучение и оценка белков-регуляторов апоптоза и пролиферации клеток у больных репродуктивного возраста с различной ВМП.

Материалы и методы

Материалом исследования явились данные комплексного обследования 87 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $43,8 \pm 3,27$ года), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» с 2023 по 2024 г. с различной ВМП.

Критериями включения в исследование были репродуктивный возраст пациенток (от 18 до 49 лет) и наличие у них ВМП: гиперплазия эндометрия, полип тела матки или СМММ. Критериями невключения являлись возраст млад-

ше 18 или старше 49 лет, наличие беременности и/или лактации, острых воспалительных заболеваний органов малого таза, наличие у пациентки ВМП, требующей выполнения радикального хирургического вмешательства (гистерэктомии), онкологический процесс, тяжелая экстрагенитальная сопутствующая патология, наличие аутоиммунных или психических заболеваний, проведение гормональной терапии в течение 1 мес до госпитализации.

Всем женщинам проведено общеклиническое обследование, комплексное инструментальное обследование (УЗ-исследование органов малого таза; гистероскопия и/или ГРС с раздельным диагностическим выскабливанием эндометрия и эндометрия, а также морфологическое исследование биоптатов).

УЗИ выполняли на УЗ-аппарате Voluson S10 (Корея) с использованием трансвагинального датчика 5 МГц.

Визуализацию внутренней поверхности матки проводили с помощью эндоскопического оборудования фирмы Storz (Германия). При выполнении электрохирургической биполярной ГРС-технологии в качестве жидкости для расширения полости матки применяли 0,9% раствор NaCl. Аппаратный поток жидкости составлял 400 мл/мин, аппаратное давление подаваемой жидкости – 150 мм рт. ст. Все операции проводили под общим обезболиванием.

Для исследования белков – регуляторов апоптоза и факторов роста до выполнения операции у больных произведен забор крови из локтевой вены. В плазме крови определяли концентрацию белков, участвующих в активации внешнего пути апоптотической гибели клеток: растворимый Fas (sFas), растворимый Fas-лиганд (sFasL), лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли – ФНО (TRAIL). Исследовали также содержание факторов роста, таких как основной фактор роста фибробластов (FGF 2), фактор роста гепатоцитов (HGF) и фактор стволовых клеток (SCF). Проводили мультиплексный анализ на платформе Luminex 200 (технология xMAP) с использованием набора реагентов MILLIPLEX MAP Human Circulating Cancer Biomarker Magnetic Bead Panel. Результаты полученных исследований выражали в пг/мл и нг/мл.

Морфологическое исследование удаленных тканевых образований являлось референтным тестом диагностики ВМП. Исследование операционного материала производили в отделе патологической анатомии института. Морфологическую картину интерпретировали в соответствии с гистологической классификации опухолей женской половой системы – World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (2014 г.) [16, 17].

В зависимости от результатов морфологического исследования больные распределены на 4 группы: 1-ю группу составили 20 (22,9%) пациенток, у которых при гистологическом исследовании диагностировали гиперплазию эндометрия (ГЭ) без атипии; во 2-ю группу вошли 44 (50,6%) пациентки с полипами эндометрия (ПЭ); в 3-ю группу отнесены 16 (18,4%) пациенток с сочетанным поражением – ПЭ на фоне ГЭ без атипии; 4-ю группу составили 7 (8,0%) женщин с СМММ, у которых диагностирована СМММ 0–II типа в соответствии с Европейской гистероскопической классификацией субмукозных узлов с размером узла до 3,5 см.

В группу сравнения для оценки показателей апоптоза лимфоцитов крови включены 20 здоровых женщин (ЗЖ) репродуктивного возраста.

Статистическую обработку данных проводили с использованием методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде медианы (Me), первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей. При сравнении показателей применяли

критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости принят как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая диагностика различной ВМП базируется на учете совокупности жалоб, данных общего и гинекологического анамнезов, гинекологического исследования, а также результатов применения дополнительных инструментальных методов.

Клинические проявления ВМП чрезвычайно вариабельны и зависят от возраста пациенток, длительности заболевания, сопутствующих генитальных и экстрагенитальных патологий. Большинство (48,0–55,2%) пациенток поступили в институт с клиникой аномальных маточных кровотечений из половых путей. Это согласуется с данными литературы о причинах госпитализации больных в отделение ургентной гинекологии [3]. У 12 женщин из 1-й наблюдаемой группы ВМП проявлялись в виде обильных менструальных кровотечений (ОМК), тогда как 6 беспокоили межменструальные кровяные выделения (ММКВ); 10 пациенток из 2-й группы жаловались на ОМК, а 2 больные отмечали ММКВ. В 3-й группе больных жалобы на ОМК отмечали 10 пациенток, а 4 женщин беспокоили ММКВ. В 4-й группе больных ОМК отмечали 3 пациентки, а у 1 женщины возникали ММКВ. Боли в нижних отделах живота отмечали 14 (16,1%) больных с ВМП. Схваткообразные боли в низу живота периодически беспокоили 9 (10,3%) пациенток, причем 6 больных были из 2-й группы. Следует отметить, что 8 (9,2%) женщин предъявляли жалобы на вторичное бесплодие.

Для уточнения клинического диагноза проводили обследование больных с помощью современных инструментальных методов: трансвагинального УЗИ органов малого таза в 2D- и 3D-режимах, а также гистероскопии и/или ГРС с раздельным диагностическим выскабливанием эндометрия и эндометрия.

При подозрении на ГЭ особое внимание обращали на толщину и структуру срединного М-эхо в сопоставлении полученных данных с параметрами, характерными для определенного возраста, фазы менструального цикла [4, 18].

Диагностическими признаками ПЭ являлись локальное либо равномерное (при больших полипах) утолщение М-эхо, наличие включений в структуре М-эхо, повышенной либо неравномерной эхогенности округлой или овоидной формы. Точность диагностики возрастала при применении доплеровского исследования (в 30% наблюдений в структуре описанного включения в эндометрии регистрировали эхо-сигналы входящего кровотока).

Необходимо напомнить, что в силу разрешающих способностей эхография позволяет оценивать визуализируемые изменения только на тканевом уровне, тогда как точная диагностика ГЭ возможна только при морфологическом исследовании, а в некоторых случаях для исключения онкологического процесса следует выполнять иммуногистохимическое исследование материала. Руководствуясь данными положениями, делали заключение о наличии ГЭ у больных без ее детализации. Информативность метода в диагностике разных нозологических форм гиперпластических процессов эндометрия составила $77,0 \pm 4,53\%$.

Диагностическая гистероскопия выполнена всем больным. Визуальный осмотр стенок полости матки при 5–7-кратном увеличении позволяет с высокой точностью обнаружить ВМП, определить точную локализацию и распространенность процесса, проводить прицельную биопсию из подозрительных на злокачественный процесс участков, а также оценивать качество выполненного выска-

Таблица 1. Концентрация в плазме крови белков, участвующих в регуляции внешнего пути индукции апоптоза клеток у пациенток с ВМП

Table 1. Plasma concentration of proteins involved in the regulation of the external pathway of cell apoptosis induction in intrauterine pathology patients

Группы больных	sFas, нг/мл	sFasL, нг/мл	TRAIL, нг/мл
	Me (Q ₁ ; Q ₃); p*		
ГЭ без атипии (n=20)	1,23 (0,72; 1,79); p=0,030	41,0 (12,6; 71,9); p=0,076	206 (172; 231); p=0,010
ПЭ (n=44)	1,43 (0,89; 1,91); p=0,002	32,3 (11,5; 50,9); p=0,002	192 (149; 221); p=0,001
ГЭ + ПЭ (n=16)	1,50 (1,12; 1,73); p=0,002	22,1 (10,7; 40,8); p=0,009	185 (125; 253); p=0,028
Лейомиома матки (n=7)	0,82 (0,75; 1,04); p=0,808	57,8 (21,9; 69,4); p=0,464	265 (247; 320); p=0,431
Здоровые женщины (n=20)	0,82 (0,74; 1,07)	61,1 (43,1; 80,9)	247 (210; 283)

*Здесь и далее в табл. 2: p – уровень значимости отличий по критерию Манна–Уитни.

бливания эндометрия [1, 3, 4]. У 67 пациенток после диагностики ПЭ и СМММ произведена ГРС.

ПЭ – опухолевидное образование доброкачественной природы, представляющее собой разрастание сосудов базального слоя эндометрия, формирующее ножку полипа, покрытого эпителием, как правило, без признаков функциональной активности [16]. Полип является очаговым поражением и визуализируется в виде эпителиально-стромального выроста среди, как правило, неизмененного эндометрия. Полноценное удаление ПЭ (с базальным слоем эндометрия в месте его локализации) возможно только при использовании ГРС с петлевым электродом [1, 4]. Петлю электрода подводят к основанию полипа и срезают полип вместе с основанием до мышечного слоя. Такая методика резекции оптимальна и создает минимальный риск рецидива локального гиперпластического процесса в будущем.

У всех больных исследуемой группы с СМММ 0–II типа по классификации K. Wamsteker и S. DeBlok (1993 г.) выполнено одномоментное удаление миоматозного узла. Среднее время операции составило 21±3,4 мин. Размеры узла колебались от 8 до 35 мм и в среднем составили 29,0±1,8 мм. Выполнение ГРС-операций позволило значительно снизить травматизм оперативных вмешательств и повысить эффективность лечения ВМП.

Этап обследования завершался интерпретацией полученных результатов исследования, формулировкой окончательного диагноза, после чего определяли тактику дальнейших лечебно-диагностических мероприятий.

В основе патогенетического развития разных видов ВМП у женщин репродуктивного возраста лежат не только гормональные механизмы, но и дисбаланс факторов пролиферации и апоптоза клетки [8]. В ранее проведенных исследованиях нами установлено нарушение цикличности и снижение уровня апоптотической гибели клеток эндометрия у больных с ГЭ без атипии [19]. При этом нарушение регуляции апоптоза может иметь проявления системного характера.

Результаты настоящего исследования некоторых белков, участвующих в активации внешнего пути апоптоза клеток в плазме крови пациенток с некоторыми формами ВМП, представлены в табл. 1. У пациенток с ГЭ без атипии, ПЭ и при сочетанной патологии ГЭ без атипии и ПЭ в плазме крови статистически значимо увеличена концентрация sFas. Экспрессируемый на поверхности клеток рецептор Fas участвует в проведении сигнала к индукции апоптотической гибели. Присутствующий в свободной форме в плазме кро-

Таблица 2. Концентрация факторов роста в плазме пациенток с ВМП

Table 2. Plasma concentration of growth factors in intrauterine pathology patients

Группы больных	FGF2, нг/мл	HGF, пг/мл	SCF, пг/мл
	Me (Q ₁ ; Q ₃); p		
ГЭ без атипии (n=20)	228 (32; 389); p=0,068	515 (305; 592); p=0,963	152 (107; 225); p=0,547
ПЭ (n=44)	169 (38; 346); p=0,004	405 (262; 534); p=0,111	139 (113; 175); p=0,130
ГЭ + ПЭ (n=16)	153 (38; 313); p=0,012	358 (203; 499); p=0,053	133 (102; 141); p=0,102
Лейомиома матки (n=7)	284 (199; 420); p=0,607	445 (358; 528); p=0,498	116 (108; 136); p=0,006
Здоровые женщины (n=20)	353 (265; 452)	502 (437; 553)	171 (132; 193)

ви Fas играет роль ловушки и препятствует запуску апоптоза клеток. FasL фиксирован на клеточной поверхности или находится в растворенной форме и выступает в качестве активатора апоптоза клеток. В плазме крови пациенток с ПЭ и при сочетанной патологии ГЭ без атипии и ПЭ уровень sFasL снижался в 2–3 раза по сравнению с его содержанием у здоровых женщин. Уровень еще одного запускающего апоптоз клеток цитокина – TRAIL – также был статистически значимо снижен у женщин с ГЭ без атипии, ПЭ и при сочетании этих патологий. Следует отметить, что у пациенток с СМММ исследуемые белки, участвующие в регуляции апоптоза, соответствовали показателям здоровых женщин.

Исследование концентрации некоторых факторов роста в плазме крови пациенток с некоторыми формами ВМП представлено в табл. 2.

Выявлено значимое снижение содержания основного фактора роста фибробластов у пациенток с ПЭ, при развитии сочетанной патологии ГЭ без атипии и ПЭ, а также снижение концентрации SCF у пациенток с миомой матки. Факторы роста участвуют в процессах поддержания клеточного гомеостаза наряду с факторами апоптоза. Увеличение концентрации факторов роста описано при опухолевых заболеваниях, в том числе при раке эндометрия [12]. Стоит указать, что в нашем наблюдении отмечалось, напротив, снижение содержания факторов роста в плазме крови пациенток, что, вероятно, связано с нарушением процессов восстановления тканей.

Заключение

Таким образом, диагностика различной ВМП далека от своего совершенства. Комплексное применение дополнительных инструментальных методов позволяет получить ценную информацию о состоянии матки, способствует повышению точности диагностики различных нозологических форм ВМП. ГРС-удаление разных видов ВМП является методом функциональной реконструктивно-пластической мини-инвазивной хирургии, позволяющим сохранять репродуктивную и менструальную функции пациенток.

В результате проведенного исследования отмечено, что у пациенток с ГЭ без атипии и ПЭ имеется нарушение регуляции клеточного гомеостаза за счет нарушения баланса факторов апоптоза и пролиферации клеток. Снижение концентрации факторов, инициирующих апоптоз, на фоне увеличения sFas, играющего роль «ловушки», сопровождается нарушением индукции программируемой гибели клеток эндометрия. При этом снижение факторов, активирующих апоптоз клеток, может быть обусловлено снижением факторов роста, участвующих в процессах физиологической

регенерации. У пациенток с СМММ изменений регуляции апоптотической гибели клеток не выявлено. В то же время показано снижение фактора роста стволовых клеток.

Анализ полученных результатов является основанием для продолжения исследований у больных с разными видами ВМП после проведенного оперативного лечения и восстановления менструального цикла на этапе амбулаторного наблюдения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Savel'eva GM, Serov VN, Sukhikh GT. Akusherstvo i ginekologiya. Klinicheskie rekomendatsii. 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
2. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Kulakov VI, Manukhin IB, Savel'eva GM. Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].
3. Дамиров М.М. Гиперпластические процессы эндометрия. М.: БИНОМ, 2021 [Damirov MM. Giperplasticheskie protsessy endometrii. Moscow: BINOM, 2021 (in Russian)].
4. Гиперплазия эндометрия. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://www.rzn8gb.ru/pub/att/9_1344_482.pdf. Ссылка активна на 19.08.2024 [Giperplaziia endometrii. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: https://www.rzn8gb.ru/pub/att/9_1344_482.pdf. Accessed: 19.08.2024 (in Russian)].
5. Адамян Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендации по ведению больных. М. 2015 [Adamian LV. Sochetannye dobrokachestvennye opukholi i giperplasticheskie protsessy matki (mioma, adenomioz, giperplaziia endometrii). Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh. Moscow. 2015 (in Russian)].
6. Берлев И.В., Берштейн Л.М., Урманчеева А.Ф. Рак эндометрия. СПб.: Эко-Вектор, 2017 [Berlev IV, Bershtein LM, Urmancheeva AF. Rak endometrii. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2017 (in Russian)].
7. Шрамко С.В. Пролiferативные заболевания матки: клинико-иммунологические и молекулярно-генетические критерии персонализации лечебной тактики. Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. М. 2019 [Shramko SV. Proliferativnye zabolevaniia matki: kliniko-immunologicheskie i molekuliarno-geneticheskie kriterii personalizatsii lechebnoi taktiki. Avtoreferat dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2019 (in Russian)].
8. Driák D, Dvorská M, Švandov I, et al. Changes in expression of some apoptotic markers in different types of human endometrium. *Folia Biologica (Czech Republic)*. 2011;57(3):104-11. PMID:21888833
9. Ohara N, Morikawa A, Chen W, et al. Comparative effects of SPRM asoprisnil (J867) on proliferation, apoptosis, and the expression of growth factors in cultured uterine leiomyoma cells and normal myometrial cells. *Reprod Sci*. 2007;14(Suppl. 8):20-7. DOI:10.1177/1933719107311464
10. Bozdoğan Ö, Atasoy P, Ereku S, et al. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Int J Gynecol Pathol*. 2002;21(4):375-82. DOI:10.1097/00004347-200210000-00007
11. Gottwald L, Szwalski J, Piekarski J, et al. Membrane expression of the death ligand trail receptors DR4 and DR5 in the normal endometrium, endometrial atypical hyperplasia and endometrioid endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(5):512-8. DOI:10.3109/01443615.2013.790886
12. Dai H, Zhao S, Xu L, et al. Expression of Efr, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. *Oncol Rep*. 2010;23(3):795-9. PMID:20127022
13. Gottwald L, Pasz-Walczak G, Piekarski J, et al. Membrane expression of trail receptors DcR1 and DcR2 in the normal endometrium, endometrial atypical hyperplasia and endometrioid endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2014;34(4):346-9. DOI:10.3109/01443615.2014.889667
14. Манько В.М., Девришов Д.А. Ветеринарная иммунология. Фундаментальные основы. М.: Агровет, 2011 [Man'ko VM, Devrishov DA. Veterinarnaia immunologiya. Fundamental'nye osnovy. Moscow: Agrovvet, 2011 (in Russian)].
15. Gottwald L, Piekarski J, Kubiak R, et al. Membrane expression of TRAIL receptors DR4, DR5, DcR1 and DcR2 in the normal endometrium, atypical endometrial hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma: A tissue microarray study. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(4):889-99. DOI:10.1007/s00404-013-2840-x
16. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2015 [Andreeva IuYu, Frank GA. Opukholi tela i sheiki matki. Morfologicheskaiia diagnostika i genetika. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Prakticheskaiia meditsina, 2015 (in Russian)].
17. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2014.
18. Демидов В.Н., Гус А.И. Эхография органов малого таза у женщин. Вып. 4. Патология полости матки и эндометрия. ВМК. Практическое пособие. М.: БИНОМ, 2016 [Demidov VN, Gus AI. Ekhografiia organov malogo taza u zhenshchin. Vyp. 4. Patologiia polosti matki i endometrii. VMK. Prakticheskoe posobie. Moscow: BINOM, 2016 (in Russian)].
19. Боровкова Н.В., Дамиров М.М., Олейникова О.Н., и др. Исследования апоптоза клеток эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия*. 2023;4(54):160-9 [Borovkova NV, Damirov MM, Oleinikova ON, et al. Studies of endometrial cell apoptosis in patients with hyperplastic processes of the endometrium. *Herald of Tver State University. Series: Chemistry*. 2023;4(54):160-9 (in Russian)]. DOI:10.26456/vtchem2023.4.20

Статья поступила в редакцию /

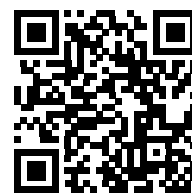
The article received:

27.08.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Современные опции коррекции дисфункции тазового дна у женщин вследствие хирургической менопаузы

Т.Ю. Пестрикова^{✉1}, А.В. Котельникова¹⁻³, Е.Г. Веселкова^{1,3}, Е.А. Юрасова¹, И.В. Юрасов^{1,2}, Н.В. Стрельникова¹

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

²КГБУЗ «Городская клиническая больница им. проф. А.М. Войно-Ясенецкого» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия;

³Многофункциональный медицинский центр «Дорогая Мадлен», Хабаровск, Россия

Аннотация

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности вагинального тренажера kGoal в сочетании с использованием интимного негормонального фитокомплекса с гиалуроновой кислотой Эстрогиал в консервативном лечении начальных стадий тазового пролапса у женщин с хирургической менопаузой.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 65 пациенток, обратившихся на амбулаторный, консультативный прием через 6–12 мес после проведенного оперативного лечения в объеме экстирпации и/или ампутации матки с придатками. У всех исследуемых женщин на момент обращения диагностировано наличие пролапса тазовых органов 1-й степени по классификации POP-Q. Кроме того, часть пациенток предъявляли жалобы на urgentное недержание мочи и различные симптомы, характерные для генитоуринарного менопаузального синдрома. Возраст пациенток группы наблюдения составил в среднем 48,7±6,5 года (99% доверительный интервал 46,62–50,78); средний возраст наступления у них хирургической менопаузы – 50,1±2,8 года (99% доверительный интервал 49,21–50,99); продолжительность периода хирургической менопаузы – от 6 мес до 1 года. Жалобы пациенток при Визите 1 амбулаторного наблюдения включали наличие дизурических явлений – у 29 (44,62%), стрессового недержания мочи – у 23 (35,39%), сексуальной дисфункции – у 26 (40,00%), ощущения сухости во влагалище – у 45 (69,23%), хлопающих звуков во влагалище при половом контакте или занятиях спортом – у 18 (27,69%), ощущения потери чувствительности во влагалище – у 12 (18,46%). Оценка эффективности лечебных мероприятий проводилась через 3, 6, 9 мес.

Результаты. Через 9 мес проведения лечебных процедур у 2 (3,33%) пациенток имелись жалобы на наличие дизурических проявлений. У 5 (8,33%) пациенток сохранялось стрессовое недержание мочи, у 3 (5,00%) пациенток – сексуальная дисфункция. Появление хлопающих звуков во влагалище при половом контакте или занятиях спортом оставалось у 5 (8,33%) пациенток. Ощущения сухости во влагалище и потери чувствительности во влагалище после лечения не выявлено ни у одной из пациенток. Сила связи последствий хирургической менопаузы с отдельными клиническими признаками пролапса тазовых органов оказалась относительно сильной и очень сильной ($p<0,05$).

Заключение. Проведенное исследование по применению вагинального тренажера kGoal в сочетании с местным использованием негормонального фитокомплекса с гиалуроновой кислотой у пациенток с хирургической менопаузой показало статистически значимую, хорошую и удовлетворительную клиническую эффективность, снижая клинические проявления пролапса тазовых органов и выраженность симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома вследствие хирургической менопаузы.

Ключевые слова: хирургическая менопауза, пролапс тазовых органов, вагинальный тренажер kGoal, негормональный фитокомплекс с гиалуроновой кислотой

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Котельникова А.В., Веселкова Е.Г., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Стрельникова Н.В. Современные опции коррекции дисфункции тазового дна у женщин вследствие хирургической менопаузы. Гинекология. 2025;27(1):49–53. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203144

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Возрастная менопауза вызвана естественным угасанием функции яичников и наступает у большинства женщин в возрастной промежуток от 45 до 55 лет. Однако в последние годы отмечают «омоложение» контингента женщин, которым требуется проведение оперативных вмешательств по удалению яичников, что приводит к наступлению хирургической менопаузы [1, 2].

При хирургической менопаузе в связи с остро возникающим дефицитом половых гормонов у большинства женщин

возникают вазомоторные симптомы, клинические проявления генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), которые сочетаются с признаками дисфункции тазового дна, что становится одной из актуальных проблем современной урогинекологии [2–4]. Анатомические, физиологические и возрастные особенности в сочетании с инволютивными процессами создают предпосылки для формирования у женщин недостаточности мышц тазового дна, что клинически проявляется в виде пролапса и дисфункции. Заболевание обла-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Котельникова Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ, врач гинекологического отделения КГБУЗ «ГКБ им. проф. А.М. Войно-Ясенецкого», врач-гинеколог ММЦ «Дорогая Мадлен»

Веселкова Елена Григорьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ, врач-гинеколог ММЦ «Дорогая Мадлен»

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ, зав. гинекологическим отделением КГБУЗ «ГКБ им. проф. А.М. Войно-Ясенецкого»

Стрельникова Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО ДГМУ

✉Tatiana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Anastasia V. Kotelnikova – Cand. Sci. (Med.), The Far Eastern State Medical University, Voyno-Yasenetsky City Clinical Hospital, Multifunctional Medical Center “Dear Madeleine”. ORCID: 0000-0002-8143-5932

Elena G. Veselkova – Graduate Student, The Far Eastern State Medical University, Multifunctional Medical Center “Dear Madeleine”. ORCID: 0009-0007-4339-6665

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), The Far Eastern State Medical University. ORCID: 0000-0002-7771-3549

Igor V. Yurasov – D. Sci. (Med.), The Far Eastern State Medical University, Voyno-Yasenetsky City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-6397-7052

Natalia V. Strelnikova – Cand. Sci. (Med.), The Far Eastern State Medical University. ORCID: 0000-0002-1749-1323

Modern therapies for pelvic floor dysfunction in women due to surgical menopause

Tatiana Yu. Pestrikova^{✉1}, Anastasia V. Kotelnikova¹⁻³, Elena G. Veselkova^{1,3}, Elena A. Yurasova¹, Igor V. Yurasov^{1,2}, Natalia V. Strelnikova¹

¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

²Voyno-Yasenetsky City Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia;

³Multifunctional Medical Center "Dear Madeleine", Khabarovsk, Russia

Abstract

Aim. To compare the effectiveness of the kGoal vaginal trainer combined with the intimate non-hormonal phytocomplex with hyaluronic acid, Estrogiol, for the non-surgical treatment of the early stages of pelvic prolapse in women with surgical menopause.

Materials and methods. We examined 65 patients who came for an outpatient consultation 6–12 months after surgery (extirpation and/or amputation of the uterus with appendages). All study subjects were diagnosed with POP-Q grade 1 pelvic organ prolapse at the time of the first visit. In addition, some patients complained of urge urinary incontinence and various symptoms typical for the genitourinary menopausal syndrome. The mean age of study patients was 48.7 ± 6.5 years (99% confidence interval 46.62–50.78); the mean age of surgical menopause was 50.1 ± 2.8 years (99% confidence interval 49.21–50.99); the duration of surgical menopause was 6 months to 1 year. Symptoms in patients at outpatient Visit 1 included dysuria in 29 (44.62%), stress urinary incontinence in 23 (35.39%), sexual dysfunction in 26 (40.00%), sensations of vagina dryness in 45 (69.23%), splashing sounds in the vagina during sexual intercourse or sports in 18 (27.69%), loss of vagina sensitivity in 12 (18.46%). The treatment effectiveness was assessed in 3, 6, and 9 months.

Results. After 9 months of treatment, dysuria persisted in 2 (3.33%) patients. Stress urinary incontinence persisted in 5 (8.33%) patients and sexual dysfunction in 3 (5.00%) patients. Five (8.33%) patients still reported splashing sounds in the vagina during sexual intercourse or sports. The sensation of vagina dryness and loss of vagina sensitivity after treatment were not reported in any of the patients. The significance of the association of the surgical menopause sequelae with individual clinical signs of pelvic organ prolapse was relatively high and very high ($p < 0.05$).

Conclusion. The study on kGoal vaginal trainer combined with the local non-hormonal phytocomplex with hyaluronic acid in patients with surgical menopause showed statistically significant, good, and satisfactory clinical efficacy, reducing the clinical manifestations of pelvic organ prolapse and the severity of the symptoms of surgical menopause-related genitourinary menopausal syndrome.

Keywords: surgical menopause, pelvic organ prolapse, kGoal vaginal trainer, non-hormonal phytocomplex with hyaluronic acid

For citation: Pestrikova TYu, Kotelnikova AV, Veselkova EG, Yurasova EA, Yurasov IV, Strelnikova NV. Modern therapies for pelvic floor dysfunction in women due to surgical menopause. *Gynecology*. 2025;27(1):49–53. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203144

дает прогрессивным течением, и поэтому его распространенность в популяции женщин с хирургической менопаузой значительно возрастает. Проплап тазовых органов нередко сопровождается сексуальной дисфункцией, мочевого и каловой инконтиненцией, поэтому крайне негативно влияет на качество жизни пациенток [2, 5–7]. Первой линией лечебных мероприятий при пролапсе является его хирургическая коррекция с использованием синтетических имплантов. Однако существует категория пациенток с начальными проявлениями заболевания, которым возможно применение консервативных методик лечения, направленных на укрепление мышц тазового дна [2]. В противовес традиционным способам, классическим примером которых являются упражнения Кегеля, в последнее время набирает популярность применение вагинальных тренажеров, которые отличаются большим разнообразием. Наиболее простым в использовании является вагинальный тренажер Кегеля kGoal. По последним данным, вагинальный тренажер kGoal позволяет восстановить силу и выносливость мышц тазового дна, решить проблему опущения стенок влагалища I и II стадии, прекратить стрессовое недержание мочи, избежать операций и других инвазивных методов лечения, улучшить качество сексуальной жизни у женщин [2, 3, 8].

В настоящее время идет накопление научных данных, касающихся применения различных видов тренажеров при пролапсах, что определило **цель исследования** – провести сравнительную оценку эффективности вагинального тренажера kGoal в сочетании с использованием интимного негормонального фитокомплекса с гиалуроновой кислотой Эстрогиол в консервативном лечении начальных стадий тазового пролапса у женщин с хирургической менопаузой.

Материалы и методы

В ходе научно-исследовательской работы, проведенной на базе многофункционального медицинского центра «Дорогая Мадлен» и гинекологического отделения КГБУЗ «ГКБ им. проф. А.М. Войно-Ясенецкого» г. Хабаровска с января 2022 по декабрь 2024 г., под нашим наблюдением находились 65 женщин, обратившихся на консультативный прием в медицинский центр, через 6–12 мес после проведенного им оперативного лечения в объеме экстирпации и/или ампутации матки с придатками. У всех исследуемых женщин на момент обращения в клинику «Дорогая Мадлен» диагностирован пролапс тазовых органов I-й степени по классификации POP-Q, а также часть пациенток предъявляли жалобы на urgentное недержание мочи и различные симптомы ГУМС.

Критерии включения:

- 1) тазовый пролапс I-й степени по классификации POP-Q;
- 2) информированное согласие на участие в исследовании;
- 3) наличие показаний для консервативного лечения пролапса;
- 4) наличие симптомов urgentного недержания мочи;
- 5) наличие симптомов ГУМС;
- 6) отсутствие отклонений по данным цитологического исследования шейки матки методом по Папаниколу при наличии шейки матки после оперативного вмешательства;
- 7) отсутствие отклонений по данным бактериоскопического исследования урогенитального мазка;
- 8) давность оперативного вмешательства составляла не менее 6 мес с момента проведения операции;
- 9) отсутствие отклонений по данным ультразвукового исследования органов малого таза.

Критерии исключения:

- 1) отсутствие пролапса или пролапс 2–4-й степени по классификации POP-Q;
- 2) отказ от обследования и лечения;
- 3) отсутствие показаний для консервативного лечения;
- 4) индивидуальная непереносимость одного из компонентов вагинального геля, содержащего фитокомплекс с гиалуроновой кислотой.

Наблюдение за пациентками включало несколько визитов. Отправной точкой наблюдения стало самостоятельное обращение пациенток на амбулаторном этапе для консультирования по поводу коррекции пролапса или симптомов ГУМС.

При Визите 1 всем пациенткам ($n=65$ человек) предложено консервативное лечение пролапса в виде тренировки мышц тазового дна тренажером kGoal 3 раза в неделю. Вагинальный негормональный гель, содержащий фитокомплекс с гиалуроновой кислотой, рекомендован к применению по следующей схеме: по 1 дозе 1 раз в сутки ежедневно в течение 21 дня во влагалище и на наружные половые органы, в дальнейшем для поддержания эффекта вагинального геля он рекомендован к назначению 2 раза в неделю по 1 дозе в день, без ограничения длительности применения. У всех пациенток проводилось общеклиническое исследование, включающее анкетирование и интервьюирование при помощи стандартизированной анкеты, оценку интенсивности клинических проявлений при помощи числовой рейтинговой шкалы NRS (Numeric Rating Scale). Для определения интенсивности симптомов пролапса пациентке предлагалось оценить совокупность всех его клинических проявлений, которые выявлялись совместно с врачом по 10-балльной шкале.

Контроль лечения осуществлялся при помощи промежуточных **Визитов (2–3)** пациенток в медицинский центр «Дорогая Мадлен» через 3 и 6 мес от начала проведения консервативной терапии. Несоблюдение режима лечения являлось критерием исключения женщин из исследования.

Во время Визита 4 через 9 мес после начала консервативного лечения группа обследования составила 60 пациенток (3 пациентки выбыли в связи с несоблюдением режима лечения, 2 женщины – в связи со сменой места жительства). Проведено общеклиническое исследование, интервьюирование при помощи стандартизированной анкеты, оценка интенсивности клинических проявлений при помощи числовой рейтинговой шкалы NRS (Numeric Rating Scale). У всех пациенток определялся показатель удовлетворенности предложенным методом лечения при помощи модифицированного теста Мориски–Грина, который включал следующие вопросы:

- 1) забывали ли Вы когда-либо выполнять упражнения? (нет/да – 0/1 балл);
- 2) доставляло ли Вам выполнение упражнений психологическое неудобство или дискомфорт? (нет/да – 0/1 балл);
- 3) доставляло ли Вам выполнение упражнений физическое неудобство или дискомфорт? (нет/да – 0/1 балл);
- 4) если Вы чувствуете себя плохо после выполнения упражнения, не пропускаете ли Вы следующий сеанс? (нет/да – 0/1 балл).

В качестве эффективности консервативного лечения на **Визите 4** оценивались частота и интенсивность клинических проявлений пролапса тазовых органов, а также удовлетворенность пациенток предложенным методом лечения.

Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям и являлись сопоставимыми с нормами этики. Все пациентки группы

обследования подписывали информированное добровольное согласие на проведение обследования и лечения.

Статистический анализ данных проводили с размером выборки 60 и 65 исследуемых, с использованием параметрических и непараметрических методов: t -критерий Стьюдента, доверительный интервал (ДИ) для группы данных Джеффриса с уровнем достоверности ДИ 95%, ДИ 99%, ДИ 99,9%, критерий χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера P , отношение шансов (ОШ), относительный риск (ОР), коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Тесноту связи между признаками оценивали по шкале Чеддока, проводили анализ коэффициента ассоциаций V Крамера. Определяли критерий Фишера ϕ . Для статистической обработки применяли MS Office 2017 и Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Возраст пациенток группы наблюдения составил в среднем $48,7\pm 6,5$ года (99% ДИ 46,62–50,78); средний возраст наступления у них хирургической менопаузы – $50,1\pm 2,8$ года (99% ДИ 49,21–50,99); продолжительность периода хирургической менопаузы – от 6 мес до 1 года.

По данным исследования выявлено, что у всех пациенток ($n=65$; 100,0%; 99,9% ДИ 99,97–100,03) менопауза достигнута хирургическим путем, вследствие проведения операции по показаниям согласно клиническим рекомендациям, при наличии гинекологической патологии.

Наиболее частыми причинами проведения оперативного вмешательства являлись следующие:

- рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия, не поддающиеся консервативному лечению в амбулаторных условиях, у 8 (12,31%) пациенток (95% ДИ 12,28–12,34%);
- миома матки больших размеров – у 28 (43,08%) пациенток (95% ДИ 43,05–43,11%; $p<0,05$);
- интрамуральная миома матки с атипичным расположением миоматозного узла (перешеечным/шеечным ростом либо по ребру матки) – у 13 (20,00%) пациенток (95% ДИ 20,08–20,14%);
- множественная миома матки со смешанным ростом миоматозных узлов, один из которых с подслизистым расположением – у 7 (10,80%) пациенток (95% ДИ 10,78–10,82%);
- двусторонние опухоли яичников больших (более 15 см) размеров в сочетании с органической патологией тела матки – у 9 (13,85%) пациенток (95% ДИ 13,82–13,88%). ОШ являлось равным 32,500 (95% ДИ 13,087–80,710%); стандартная ошибка ОШ – $S=0,464$.

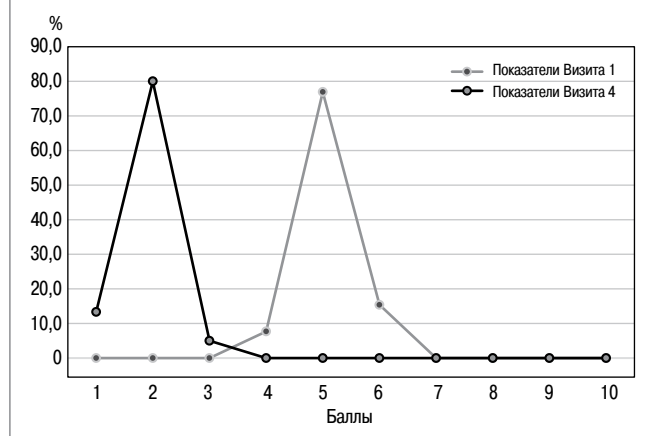
Жалобы пациенток ($n=65$) на Визите 1 представлены следующими данными:

- дизурические явления – у 29 (44,62%; 99% ДИ 44,32–44,92%);
- стрессовое недержание мочи – у 23 (35,39%; 99% ДИ 35,01–35,77%);
- сексуальная дисфункция – у 26 (40,00%; 99% ДИ 39,68–40,44%);
- ощущение сухости во влагалище – у 45 (69,23%; 99% ДИ 45,07–46,13%);
- появление хлюпающих звуков во влагалище при половом контакте или занятиях спортом – у 18 (27,69%; 99% ДИ 18,30–19,05%);
- ощущение потери чувствительности во влагалище – у 12 (18,46%; 99% ДИ 12,14–12,84%).

Сила связи последствий хирургической менопаузы с отдельными клиническими признаками пролапса тазовых

Рис. 1. Показатели интенсивности симптомов пролапса при помощи числовой рейтинговой шкалы NRS (где 0 – «отсутствие симптомов», 5 – «умеренная интенсивность симптомов» и 10 – «большая интенсивность симптомов») при Визитах 1 и 4 к гинекологу.

Fig. 1. The severity of prolapse symptoms assessed using the numerical rating scale (where 0 – "no symptoms," 5 – "moderate symptoms," and 10 – "severe symptoms") at Visits 1 and 4 to the gynecologist.



органов оказалась относительно сильной и очень сильной соответственно ($p < 0,05$); табл. 1.

ОР развития дизурических явлений соответствовал ОР 3,600; стандартная ошибка ОР – $S=0,433$ (95% ДИ 1,542–8,407); разность рисков – $RD=0,325$.

Показатель ОР свидетельствует о прямой связи между признаком хирургической менопаузы и вероятностью развития дизурических явлений в группе наблюдения.

Для других клинических признаков пролапса по результатам анкетирования (Визит 1) данные расчета ОР, S, RD, 95% ДИ представлены в табл. 1. В среднем ОР развития нежелательных клинических симптомов составляет $2,3475 \pm 0,956$ (95% ДИ 2,242–2,370).

Показатели интенсивности симптомов пролапса на Визите 1 составили 5 баллов у 50 (76,92%) пациенток, 6 баллов – у 10 (15,39%) пациенток, 4 балла – у 5 (7,69%) респонденток (рис. 1).

Через 9 мес проведения лечебных процедур, на Визите 4, жалобы пациенток ($n=60$) представлены дизурическими проявлениями у 2 (3,33%; 99% ДИ 3,32–3,34). Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 123,791 ($p < 0,001$); коэффициент сопряженности Пирсона $S=0,433$; нормированное значение коэффициента Пирсона $C'=0,613$; критерий Фишера $\phi=0,481$; критерий ассоциаций Крамера $V=0,481$, что свидетельствовало о сильной и относительно сильной связи между уменьшением признаков хирургической менопаузы и результатом лечения соответственно.

Стрессовое недержание мочи отмечено у 5 (8,33%) пациенток (99% ДИ 8,29–8,37%). Критерий χ^2 с поправкой Йейтса – 13,398 ($p < 0,001$); коэффициент сопряженности Пирсона $S=0,345$; нормированное значение коэффициента Пирсона $C'=0,489$; критерий Фишера $\phi=0,368$; критерий ассоциаций Крамера $V=0,368$, что подтверждало наличие средней и относительно сильной связи между уменьшением признака и результатом лечения.

Сексуальная дисфункция выявлена у 3 (5,00%) пациенток (99% ДИ 5,00–5,36). Критерий χ^2 с поправкой Йейтса – 19,181 ($p < 0,001$); $S=0,371$; $C'=0,525$; точный двусторонний

Таблица 1. Общая характеристика жалоб пациенток при Визитах 1 и 4

Table 1. General description of symptoms at Visits 1 and 4

Признак	Визит 1 (n=65), абс. (%)	Визит 4 (n=60), абс. (%)	ОР	S	RD	95% ДИ
Дизурические явления	29 (44,62)	2 (3,33)***	3,600	0,433	0,325	1,542–8,407
Стрессовое недержание мочи	23 (35,39)	5 (8,33)**	3,510	0,488	0,279	1,349–9,430
Сексуальная дисфункция	26 (40,00)	3 (5,00)***	1,900	0,337	0,189	0,981–3,679
Ощущение сухости во влагалище	45 (69,23)	0 (0,00)***	2,450	0,275	0,414	1,429–4,201
Появление хлюпающих звуков во влагалище при половом контакте или занятиях спортом	18 (27,69)	5 (8,33)**	1,633	0,405	0,109	0,739–3,611
Ощущение потери чувствительности во влагалище	12 (18,46)	0 (0,00)***	0,992	0,432	0,001	0,452–2,314

Примечание. $P(\chi^2 > t) = p$; для фкр $p = \hat{\alpha}$; * $p(\hat{\alpha}) < 0,05$; ** $p(\hat{\alpha}) < 0,01$; *** $p(\hat{\alpha}) < 0,001$ степень статистической значимости при сравнении с данными Визита 1.

критерий Фишера $P=0,00001$; $p < 0,05$; $\phi=0,368$; $V=0,368$, что подчеркивает среднюю и относительно сильную связь между уменьшением признака и результатом лечения.

Ощущения сухости во влагалище после лечения не выявлено ни у одной из пациенток – 0 (0,00%), χ^2 с поправкой Йейтса 53,999 ($p < 0,001$); $S=0,575$; $C'=0,813$; точный двусторонний критерий Фишера $P=0,000001$ ($p < 0,05$); $\phi=0,703$; $V=0,703$, что подтверждает наличие сильной и очень сильной связи между отсутствием признака и результатом лечения.

Появление хлюпающих звуков во влагалище при половом контакте или занятиях спортом оставалось у 5 (8,33%) пациенток (99% ДИ 8,27–8,38%), χ^2 с поправкой Йейтса 5,507, $p=0,019$; $S=0,229$; $C'=0,334$; точный двусторонний критерий Фишера $P=0,01093$ ($p < 0,05$); $\phi=0,235$; $V=0,235$, что свидетельствует о средней силе связи с результатом лечения.

Ощущение потери чувствительности во влагалище у пациенток не выявлено – 0 (0,00%), χ^2 с поправкой Йейтса 7,892 ($p < 0,001$); $S=0,266$; $C'=0,377$; точный двусторонний критерий Фишера $P=0,00224$ ($p < 0,05$); $\phi=0,276$; $V=0,276$, что свидетельствуют о средней силе связи между отсутствием признака и результатом лечения.

Таким образом, результаты проведенного статистического анализа показали, что сила связи признака (клинический симптом) после применения предлагаемого способа лечения статистически значимо снижается ($p < 0,05$). Среднее значение коэффициента корреляции Спирмена соответствует $r=0,636$ (99% ДИ 0,632–0,639); связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – заметная; число степеней свободы (f) составляет 63, t -критерий Стьюдента 6,536; критическое значение t -критерия Стьюдента при данном числе степеней свободы 1,999 ($t_{\text{набл}} > t_{\text{крит}}$), зависимость признаков статистически значима ($p=0,0000001$); см. табл. 1, рис. 1.

Показатели интенсивности симптомов пролапса на Визите 4 составили 2 балла у 48 (80,00%) пациенток, 3 балла – у 4 (5,00%) пациенток, 1 балл – у 8 (13,33%) женщин (см. рис. 1). Показатель удовлетворенности предложенным методом лечения при помощи модифицированного теста Мориски–Грина в среднем у исследуемых женщин составил 1 балл, связан с пропуском комплекса упражнений.

Обсуждение

Традиционным методом тренировки мышц тазового дна является комплекс упражнений Кегеля. Его преимущество – простота, которая сочетается с доступностью и дешевизной. Ограничительной стороной упражнений Кегеля является сложность формирования двигательного стереотипа, что неизбежно сказывается на эффективности данного метода лечения [2, 3, 7, 8]. Справиться с этой проблемой помогают тренажеры, причем даже простые механические устройства обладают хорошей эффективностью, незначительно уступающей тренажерам с обратной связью [2].

Полученные нами данные свидетельствуют о статистически значимой эффективности комплекса упражнений Кегеля у пациенток с пролапсом тазовых органов.

Заключение

Проведенное исследование по применению вагинального тренажера kGoal в сочетании с местным использованием негормонального фитоконцентра с гиалуроновой кислотой у пациенток с хирургической менопаузой показало статистически значимую, хорошую и удовлетворительную клиническую эффективность, снижая клинические проявления пролапса тазовых органов и выраженность симптомов ГУМС вследствие хирургической менопаузы.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.Ю. Пестрикова – концепция и дизайн исследования, написание текста; А.В. Котельникова, Е.Г. Веселкова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов – сбор материала, обработка материала на амбулаторном приеме; Н.В. Стрельникова – статистическая обработка материала.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. T.Yu. Pestrikova – concept and design of the study, writing the text; A.V. Kotelnikova, E.G. Veselkova, E.A. Yurasova, I.V. Yurasov – collection of material, processing of material at an outpatient appointment; N.V. Strelnikova – statistical processing of material.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ (протокол №1 от 16.06.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee The Far Eastern State Medical University (protocol №1 dated 16.06.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Nam G, Lee SR, Kim SH, Chae HD. Importance of Translabial Ultrasound for the Diagnosis of Pelvic Organ Prolapse and Its Correlation with the POP-Q Examination: Analysis of 363 Cases. *J Clin Med*. 2021;10(18):4267. DOI:10.3390/jcm10184267
2. Обоскалова Т.А., Ярмолинская М.И., Ющенко М.А. Сравнительная оценка эффективности упражнения Кегеля и механического вагинального тренажера в консервативном лечении тазового пролапса у женщин. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022;3(90):131-4 [Oboskalova TA, Yarmolinskaya MI, Yushchenko MA. Comparative assessment of the effectiveness of Kegel exercises and a mechanical vaginal trainer in conservative treatment of pelvic prolapse in women. *Mother and Child in Kuzbass*. 2022;3(90):131-4 (in Russian)]. DOI:10.24412/2686-7338-2022-3-131-134
3. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А. Альтернативная терапия симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома у женщин. Вопросы практической кольпоскопии. *Генитальные инфекции*. 2023;1:24-30 [Maltseva LI, Gafarova E A. Alternative therapy of symptoms of genitourinary menopausal syndrome in women. Issues of practical colposcopy. *Genital infections*. 2023;1:24-30 (in Russian)]. DOI:10.46393/27826392_2023_1_24
4. Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Кручинина Е.В., и др. Возможности негормональной терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(34):6-13 [Tikhomirova EV, Balan VE, Kruchinina EV, et al. Possibilities of non-hormonal therapy for genitourinary menopausal syndrome. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(34):6-13 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-34-6-12
5. Аполихина И.А., Саидова А.С. Тренировка мышц тазового дна с помощью современного аппарата с биологической обратной связью для лечения стрессового недержания мочи у женщин. *Медицинский оппонент*. 2024;1(25):44-8 [Apolikhina IA, Saidova AS. Training of the pelvic floor muscles using a modern device with biofeedback for the treatment of stress urinary incontinence in women. *Medical Opponent*. 2024;1(25):44-8 (in Russian)].
6. Рамазанова М.О. Современные проблемы и возможности в лечении генитоуринарного менопаузального синдрома на этапе развития медицинской науки и технологии. *Акушерство и гинекология*. 2024;5:24-31 [Ramazanova MO. Modern problems and possibilities in the treatment of genitourinary menopausal syndrome at the stage of development of medical science and technology. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;5:24-31 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2024.77
7. Аполихина И.А., Лахикова Х.Л., Саидова А.С., и др. Современный консервативный подход в лечении пролапса тазовых органов с помощью гинекологических пессариев. *Медицинский оппонент*. 2023;2(22):24-30 [Apolikhina IA, Lakhikova HL, Saidova AS, et al. Modern conservative approach to the treatment of pelvic organ prolapse using gynecological pessaries. *Medical Opponent*. 2023;2(22):24-30 (in Russian)].
8. Короткевич О.С., Эйзенх И.А., Мозес В.Г., Захаров И.С. Клиническая эффективность вагинального тренажера в лечении несостоятельности мышц тазового дна у женщин пожилого возраста. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(4):32-8 [Korotkevitch OS, Eizenakh IA, Mozes VG, Zakharov IS. Clinical efficiency of vaginal training device in treatment of pelvic organ prolapse in elderly women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(4):32-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

04.01.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Основы консультирования при назначении вагинального контрацептивного кольца с этинилэстрадиолом и этоногестрелом

О.А. Пустотина[✉], М.А. Терехов

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Использование вагинального контрацептивного кольца (ВКК) относится к пролонгированным методам предупреждения нежелательной беременности, не требующим ежедневного применения. ВКК обладает высокой противозачаточной эффективностью и рядом преимуществ по сравнению с традиционным пероральным приемом таблеток, повышая приверженность применению метода за счет отсутствия необходимости ежедневного контроля со стороны женщины. Кроме того, оно обладает рядом непротивозачаточных свойств и особенностей, которые могут быть использованы в особых клинических ситуациях, когда важно индивидуально подобрать метод контрацепции. В статье представлен обзор литературы о вагинальном методе контрацепции, дана сравнительная характеристика комбинированных оральных контрацептивов с ВКК с оценкой основных их преимуществ и недостатков, а также основные правила профессионального консультирования.

Ключевые слова: вагинальное кольцо с этинилэстрадиолом и этоногестрелом, вагинальная контрацепция, вагинальная рилизинг-система с этоногестрелом, пролонгированная контрацепция

Для цитирования: Пустотина О.А., Терехов М.А. Основы консультирования при назначении вагинального контрацептивного кольца с этинилэстрадиолом и этоногестрелом. Гинекология. 2025;27(1):54–60. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203067

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Basics of counseling when prescribing vaginal contraceptive rings with ethinyl estradiol and etonogestrel: A review

Olga A. Pustotina[✉], Matvei A. Terekhov

Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Vaginal contraceptive rings are one of the prolonged methods of preventing unwanted pregnancies that do not require daily use. The vaginal contraceptive rings have high contraceptive efficacy and several advantages over traditional oral pills, increasing adherence to the method due to the absence of the need for daily control by the woman. Also, it has some non-contraceptive properties and features that can be used in specific clinical situations that require tailoring a contraception method. The article presents a literature review on the vaginal contraceptive method, a comparative description of combined oral contraceptives with vaginal contraceptive rings, the main advantages and disadvantages of vaginal contraceptive rings, as well as the basic rules of professional counseling.

Keywords: vaginal ring with ethinyl estradiol and etonogestrel, vaginal contraception, vaginal releasing system with etonogestrel, prolonged contraception

For citation: Pustotina OA, Terekhov MA. Basics of counseling when prescribing vaginal contraceptive rings with ethinyl estradiol and etonogestrel: A review. Gynecology. 2025;27(1):54–60. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203067

Введение

Профессиональное консультирование при назначении гормональной контрацепции является ключевым фактором, влияющим на степень готовности и длительность использования гормональных методов [1, 2]. Актуальность приема гормональной контрацепции обусловлена в первую очередь необходимостью надежной защиты от нежелательной беременности и связанных с ней негативных последствий как в результате ее прерывания, так и вынашивания незапланированной беременности. Расширение использования методов контрацепции значительно снижает показатель аборт, не влияя при этом на уровень рождаемо-

сти [3]. В то же время анализ литературы показывает [4], что непланируемая беременность, и потому наступившая без преградившей подготовки, сопряжена с высоким риском акушерских и перинатальных осложнений.

Миллионы женщин во всем мире пользуются гормональными контрацептивами (ГК), содержащими эстрогены и/или прогестины для предотвращения нежелательной беременности. Исследования последних десятилетий убедительно демонстрируют позитивное влияние ГК на репродуктивное и общее здоровье женщины. Прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) предотвращает 200 тыс. случаев рака яичников и 100 тыс. ассоциированных

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пустотина Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: Pustotina@gmail.com

Терехов Матвей Анатольевич – соискатель каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева»

[✉]Olga A. Pustotina – D. Sci. (Med.), Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: Pustotina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6117-7270

Matvei A. Terekhov – Graduate Student, Inozemtsev Academy of Medical Education. ORCID: 0000-0002-4259-7234

с ним смертей в год, сохраняя тенденцию к снижению в течение 30 лет после отмены. ГК не только снижают риск злокачественных заболеваний яичников, матки и кишечника, но и все чаще используются с профилактической и/или лечебной целью у женщин с такими гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями, как эндометриоз, миома матки, аномальные маточные кровотечения, дисменорея, предменструальный синдром, кисты яичников, синдром поликистозных яичников, акне, доброкачественные заболевания молочных желез (МЖ), остеопороз, ревматоидный артрит, астма, мигрень и др. [5].

Важным аспектом при подборе метода контрацепции является профессиональное консультирование и исключение противопоказаний для обеспечения высокого качества жизни женщин во время использования гормональных методов. Для этого собирается подробный анамнез и заполняется опросник, с помощью которого выявляют возможные факторы риска осложнений [6–8]. Важно также предоставлять достоверную информацию о разных методах гормональной контрацепции: как пероральных, так и парентеральных рилизинг-системах. Как показывает клиническая практика, наименее осведомлены пациентки о пролонгированных методах контрацепции, среди которых вагинальная рилизинг-система НоваРинг. В статье представлен обзор литературы о вагинальном методе контрацепции, дана сравнительная характеристика КОК с вагинальным контрацептивным кольцом (ВКК), основных преимуществ и недостатков ВКК, а также основные правила профессионального консультирования.

Общие сведения о ВКК

Последнее представляет собой мягкое, эластичное, прозрачное кольцо, изготовленное из этиленвинилацетата (не содержит латекс), диаметром 54 мм и толщиной 4 мм. Внутри ВКК содержатся кристаллы этинилэстрадиола (ЭЭ) и этногестрела (ЭТН), которые через мембрану этиленвинилацетата поступают в слизистую оболочку влагалища и затем в системный кровоток, обеспечивая ежедневный стабильный уровень в крови приблизительно 15 мг ЭЭ и 120 мг ЭТН. ВКК находится во влагалище в течение 3 нед, затем его удаляют и через 1 нед вводят новое кольцо. В течение недельного перерыва происходит менструальноподобное кровотечение [7, 9].

Механизм действия и эффективность вагинальной контрацепции

Контрацептивный эффект вагинальной рилизинг-системы с ЭЭ и ЭТН сопоставим по механизму действия и эффективности с КОК. Прогестинный компонент, отвечающий за предотвращение беременности, представлен ЭТН – активным метаболитом дезогестрела из группы производных 17-нортестостерона. Как и все гонаны, ЭТН обладает выраженным антигонадотропным эффектом и обеспечивает контрацепцию за счет стойкого подавления овуляции. Дополнительным механизмом действия является способность прогестина препятствовать проникновению сперматозоидов через шейку матки путем сгущения цервикальной слизи. ЭТН также предотвращает циклические изменения эндометрия – пролиферацию, секреторную трансформацию и десквамацию, вызывая в нем атрофические изменения. Толщина эндометрия <5 мм остается относительно постоянной на протяжении всего периода использования метода [9–11]. Важно отметить, что ГК не приводят к полному блокированию функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и поэтому не вызывают симптомы эстрогендефицита. Они стабилизируют синтез эндогенных гормонов в течение мен-

струального цикла, пиковые колебания которых могут являться триггерами развития гиперпластических процессов эндометрия, эндометриозных и фиброматозных гетеропий, предменструального синдрома и др. [12–15].

При правильном использовании ВКК индекс Перля составляет 0,3, тогда как при стандартном доходит до 8 [16]. Контрацептивный эффект достигается через 1 нед после введения 1-го ВКК, в течение которой необходимо пользоваться дополнительными методами предохранения от беременности. После удаления вагинального контрацептива восстановление фертильности происходит в течение 4 нед.

По данным 2 многоцентровых рандомизированных открытых исследований [17, 18], оценивавших эффективность использования ВКК у 1030 женщин в течение 13 циклов в сравнении с таким же периодом приема КОК у 983 женщин, фактический индекс Перля не отличался между группами и составлял от 0,24 до 1,23. Более поздний метаанализ [19] показал тенденцию к лучшей контрацептивной надежности ВКК в сравнении с КОК (отношение шансов 0,52, 95% доверительный интервал – ДИ 0,26–1,04), видимо, обусловленную менее частыми нарушениями режима использования. Спермициды, тампоны, противогрибковые, антисептические и антибактериальные средства, введенные вагинально, не оказывают влияния на контрацептивные свойства рилизинг-системы [20–22].

Комплаентность

Согласно Кокрановскому обзору, пользовательницы ВКК были более удовлетворены своим методом [23] и потому реже прекращали его использование (в целом или из-за побочных эффектов), чем те, кто принимал КОК [24]. Частота повторных обращений после установки ВКК была значительно ниже, чем после начала приема КОК или использования контрацептивного пластыря, и составила 15,3, 31,3 и 50% соответственно ($p=0,0004$ между всеми группами) [25]. По данным систематического обзора и метаанализа, из 19 271 пользовательницы ВКК высокую удовлетворенность методом указали 85,6% (95% ДИ 81,3–89,0) женщин, 92,9% (95% ДИ 89,2–95,4) оценили удобство и 90,9% (95% ДИ 86,5–94,0) – простоту использования ВКК, 82,7% (95% ДИ 76,4–87,6) отметили комфорт во время секса [26]. Для более удобного и легкого введения ВКК можно использовать специальный аппликатор [27].

Преимущества вагинального введения ЭЭ

Вагинальный путь является оптимальным методом введения лекарственных средств и обеспечивает хорошее всасывание и стабильную концентрацию в крови. Он позволяет избежать первичного взаимодействия синтетических стероидов с печеночными ферментами и не зависит от состояния желудочно-кишечного тракта, влияющего на всасывание [9, 28, 29]. Особенно важно исключение эффекта первого прохождения через печень для эстрогенов, которые на 95% метаболизируются в печени. Основные характеристики, преимущества и недостатки ВКК приведены в табл. 1.

Основная функция эстрогенов в составе ГК заключается в обеспечении контроля менструального цикла путем защиты эндометрия от антипролиферативного эффекта прогестинов. Кроме того, они блокируют выброс фолликулостимулирующего гормона из передней доли гипофиза и предотвращают развитие доминантного фолликула, дополняя контрацептивный эффект [13, 14]. Эстрогеновый компонент в большинстве комбинированных контрацептивов представлен ЭЭ, по структуре сходным с эндогенным эстрадиолом, но отличным по его метаболизму и биологической активности [13, 30].

Таблица 1. Основные характеристики, преимущества и недостатки ВКК**Table 1. Key characteristics, advantages and disadvantages of vaginal contraceptive rings****Достоинства**

- Мягкое, эластичное кольцо, не содержащее латекс
- Удобное введение и удаление
- Пролонгированный обратимый метод контрацепции, не требующий ежедневного применения
- Строго контролируемое выделение низкой дозы гормонов (отсутствие первичного пассажа через печень) и стабильная концентрация в крови
- Высокоэффективный метод контрацепции при постоянном и правильном использовании
- Низкий риск побочных эффектов
- Хороший контроль цикла
- Эффективность не снижается при мальабсорбции кишечника
- Незаметный (скрытый) и неинвазивный метод
- Удобный и комфортный метод для женщин и мужчин
- Быстрое восстановление фертильности после отмены
- Наличие формы с аппликатором для более удобного введения

Недостатки

- Эффективность метода зависит от организованности пользователя
- Ежемесячные менструальноподобные кровотечения
- Не может использоваться при наличии противопоказаний к ЭЭ
- Повышенный риск ВТЭ

Метаболизм эндогенного эстрадиола происходит в печени, где основное количество превращается в низкоактивный эстрон (Е1) и неактивный эстрона сульфат (Е1S). Оставшийся эстрадиол поступает в кровь и связывается с сывороточными белками: альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Эстрадиол, связанный с ГСПГ, транспортируется к тканям-мишеням, а связанный с альбумином (примерно 5% от исходного) остается биологически активным [31]. В отличие от эндогенного эстрадиола синтетический ЭЭ за счет наличия дополнительной 17 α -этинильной группы подвергается рециркуляции в печени, вызывая длительное взаимодействие ЭЭ с печеночными ферментами, что проявляется в более выраженном влиянии на системные параметры. Поступая в кровь, ЭЭ не образует комплексы с ГСПГ и практически полностью связывается с альбумином плазмы. В результате этого его биодоступность составляет приблизительно 45% от исходной, что в несколько раз превышает биодоступность эндогенного эстрадиола. Более длительному метаболизму ЭЭ подвергается и в эндометрии, за счет чего обеспечивается хороший контроль цикла при приеме комбинированных ГК. В то же время взаимодействие ЭЭ с печеночными ферментами и наличие активного синтетического эстрогена в сыворотке крови может быть связано с развитием нежелательных эффектов, таких как тошнота, головная боль, болезненность МЖ, прибавка массы тела, появление акне, негативное влияние на свертывающую систему крови, уровень холестерина и инсулинорезистентность [31–34]. Вагинальный путь доставки позволяет избежать взаимодействия синтетических эстрогенов с печеночными ферментами, что обуславливает более низкую его дозировку в сравнении с пероральным приемом и значимо меньшее системное воздействие и частоту побочных эффектов при достижении того же фармакодинамического эффекта [28, 29]. Сравнение фармакокинетики ЭЭ в 3 формах гормональной контрацепции показало, что сывороточная концентрация ЭЭ при использовании ВКК в 3,4 раза ниже, чем при применении трансдермального пластыря, и примерно в 2 раза ниже, чем при приеме КОК [35]. Поступление стероидов в системный кровоток происхо-

Таблица 2. Обновленные критерии оценки профиля кровотечений при использовании комбинированных методов контрацепции (с предсказуемым характером кровотечений) [адаптировано из: 36]**Table 2. Updated criteria for assessing the bleeding profile when using combined methods of contraception (with a predictable pattern of bleeding) [adapted from: 36]**

Критерий	Описание	Характеристика за 90-дневный референсный период
Характер	Циклические кровотечения	Эпизоды кровотечения/кровомазания, возникающие в безгормональный интервал длительностью ≤ 7 дней
	Нерегулярные кровотечения	Эпизоды кровотечения/кровомазания, возникающие в любое время вне безгормонального интервала
Объем	Отсутствие	Отсутствие кровотечения/кровомазания
	Кровомазание	Незначительные выделения, не требующие использования гигиенических средств
	Кровотечение: • меньше • обычное • больше	Выделения, требующие использования гигиенических средств. Объем оценивается субъективно в сравнении с кровотечением без использования контрацептивных методов
Длительность	Длительные кровотечения	Эпизод кровотечения/кровомазания > 7 дней
	Нормальные кровотечения	Эпизод кровотечения/кровомазания ≤ 7 дней
	Количество дней	Общее число дней кровотечения/кровомазания

дит стабильно, без пиков, характерных для пероральных средств, что значительно снижает частоту системных эстрогензависимых побочных реакций.

Кровотечения при использовании вагинальной контрацепции

Современные комбинированные контрацептивные средства ассоциированы с уменьшением объема менструальной кровопотери и частоты межменструальных эпизодов. Кровотечение, как правило, носит предсказуемый характер и происходит в период запланированного безгормонального интервала, который может быть ежемесячным или, в зависимости от выбранного режима, повторяться каждые 3–4 мес или реже. Для лучшего информирования пользователей и более полного понимания профиля кровотечений международная экспертная группа в 2022 г. обновила критерии оценки маточных кровотечений при использовании гормональной контрацепции (табл. 2) [36]. Предложено определять 3 критерия: характер, объем и продолжительность кровотечения. Характер предсказуемых кровотечений, происходящих во время использования комбинированных (эстрогенсодержащих) методов контрацепции, определяют количеством дней запланированных и незапланированных кровотечений за 90-дневный референсный период. Объем выделений определяют количественно на основе сравнения самими пациентками с обычным для них менструальным кровотечением. Кроме того, следует учитывать предпочтения пациенток в отношении контрацептивных средств в различных популяциях и их влияние на качество жизни. Стандартизация результатов различных исследований позволяет повышать информированность клиницистов и пациентов о различиях между продуктами.

Патогенез маточных кровотечений при использовании гормональной контрацепции

Механизм развития маточных кровотечений при применении ГК существенно отличается от менструального

кровотечения, происходящего при отторжении функционального слоя эндометрия в результате циклической секреции яичниками гормонов – эстрогена и прогестерона [37]. Под воздействием ГК, основным компонентом которых является синтетический прогестин, колебания гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси подавляются, и циклические изменения в эндометрии прекращаются, поэтому он остается тонким на протяжении всего периода использования контрацептивного метода. При этом синтетические прогестины оказывают и непосредственное влияние на эндометрий. В результате их длительного непрерывного воздействия эндометрий атрофируется, на его поверхности образуется большая сеть мелких тонкостенных расширенных поверхностных капилляров и вен с плохо регенерируемым и легко травмируемым покровным эпителием. Повышение ломкости мелких сосудов, неспособность их к сокращению в результате отсутствия мышечного компонента, дополнительное спазмолитическое и антикоагулянтное действие прогестинов и снижение количества эстрогеновых рецепторов в эндометрии могут становиться причинами нерегулярных кровотечений [32, 33]. При этом доказано, что все происходящие изменения в эндометрии не несут в себе никакого риска, а, наоборот, обеспечивают защиту эндометрия от развития пролиферативных, в том числе злокачественных, заболеваний [7, 32]. Основная функция эстрогена в составе ГК заключается в защите эндометрия от антипролиферативного действия прогестина и обеспечении контроля менструального цикла. Тем не менее до 20% женщин с началом приема комбинированных ГК отмечают нерегулярные кровотечения, которые к 3-му месяцу приема в большинстве случаев самостоятельно купируются без медикаментозного вмешательства [7, 38].

Побочные эффекты

Нерегулярные кровотечения

Низкая, но при этом стабильная концентрация ЭЭ в крови в период использования ВКК обуславливает на 33% меньшую частоту межменструальных кровяных выделений, чем при приеме КОК, содержащих 20 или 30 мг ЭЭ (отношение шансов 0,67, 95% ДИ 0,50–0,91) [19, 23]. Частота нерегулярных кровотечений, по данным объединенного европейского и североамериканского исследования, при использовании в течение 13 циклов ВКК у 2322 женщин (23 298 циклов) составила 5,5% [39].

Головная боль, тошнота, нагрубание МЖ, депрессия, акне

За счет низкого и стабильного уровня ЭЭ в крови, а также отсутствия первичного метаболизма в печени при использовании ВКК риск эстрогензависимых побочных эффектов меньше в сравнении с КОК и трансдермальным пластырем, в том числе симптомов, ассоциированных с безгормональным интервалом [19, 35, 40]. Так, головная боль встречается у 6,6% женщин, тошнота – у 2,8%, нагрубание МЖ – у 1,9%, акне – у 1,1%, депрессия – у 1,7% [9].

Влияние на углеводный, липидный обмен и массу тела

Проведенные рандомизированные исследования не выявили негативного влияния ВКК на углеводный обмен [41–44]. При использовании ВКК не ухудшалась чувствительность тканей к инсулину [42], и площадь под кривой для инсулина [41, 45] и глюкозы [45] была ниже в сравнении с приемом КОК. Влияние на липидный профиль было менее значимое, чем при приеме КОК с дроспиреноном [45] или левоноргестрелом [46]. Не отмечено значимых изменений массы тела при использовании ВКК [40]. Так, средняя мас-

са тела у 499 женщин до и через 13 циклов применения составила $62,8 \pm 8,4$ и $62,7 \pm 8,8$ кг соответственно и была сравнима с показателями у женщин, принимавших КОК с 3 мг дроспиренона и 30 мг ЭЭ [47].

Влияние на свертывающую систему крови

Основная причина сердечно-сосудистых осложнений при приеме ГК связана с влиянием ЭЭ на печеночный метаболизм и повышение продукции прокоагулянтных факторов, таких как фактор свертывания крови VIIa и фибриноген, с одновременным снижением антикоагулянтного потенциала. Влияние на свертывающую систему крови ассоциировано с дозой ЭЭ и, как правило, не зависит от способа его введения [48]. Использование ВКК с ЭЭ и ЭТН, по данным 2 проспективных исследований, в течение 66 489 и 33 235 женщино-лет, а также когортного исследования с участием 835 826 женщин не продемонстрировало повышение риска венозных (ВТЭ) и артериальных тромбоэмболий в сравнении с приемом КОК [49–51]. Анализ частоты ВТЭ в зависимости от длительности приема КОК в течение 142 475 женщино-лет показал, что риск ВТЭ повышен только в первые 3–6 мес приема, и затем он снижается до общепопуляционного уровня [52].

Увеличение вагинальных выделений

Применение вагинальной контрацепции может увеличивать количество вагинальных выделений. Доказано, что это обусловлено влиянием эстрогенного компонента на эпителий слизистой влагалища и шейки матки и не приводит к каким-либо негативным изменениям в цитологической картине мазков с шейки матки и нарушениям вагинального микробиоценоза. Напротив, получены данные о положительном влиянии на барьерную функцию эпителия, повышении количества лактобактерий и уровня провоспалительных цитокинов в вагинальном отделяемом, а также об улучшении эпителизации шейки матки у женщин, использующих вагинальный метод гормональной контрацепции [53–55]. Образованные биопленки на вагинальном кольце не изменяют микробиом влагалища и не влияют на защиту слизистой оболочки [56].

На основании полученных в систематическом обзоре и метаанализе [57, 58] результатов можно сделать вывод о том, что применение ВКК связано с выраженным положительным влиянием на физиологические аспекты сексуальности как у женщин, так и у мужчин (фантазии, интерес и сексуальная удовлетворенность). Более того, консультирование по вагинальной контрацепции повышает знания женщин об их организме и сексуальном здоровье [59].

Противопоказания к использованию ВКК

Согласно медицинским критериям приемлемости пользования методами контрацепции применение ВКК имеет такие же противопоказания, как и другие эстрогенсодержащие ГК [6, 8].

Применение вагинальной контрацепции в специальных ситуациях

Подростки

При отсутствии противопоказаний любой гормональный контрацептивный метод можно применять начиная с возраста менархе [6, 8]. Подросткам, не испытывающим дискомфорта при использовании вагинальных гигиенических тампонов, можно рекомендовать и вагинальные методы контрацепции, что значительно улучшает их знания об анатомии репродуктивной системы [60]. Особое значение в

данной группе имеют неконтрацептивные эффекты гормональной контрацепции, такие как лечение акне, гирсутизма, дисменореи и аномальных маточных кровотечений [61].

Перименопауза

Возраст женщины старше 40 лет не является противопоказанием к применению гормональных методов контрацепции [6, 8]. В то же время он сопряжен с наличием сердечно-сосудистых, метаболических и связанных с образом жизни факторов риска. В связи с этим наиболее безопасными у женщин перименопаузального возраста – курящих, а также с избыточной массой тела, сахарным диабетом или мигренью – являются прогестиновые методы контрацепции. При наличии менопаузальных симптомов и отсутствии противопоказаний к применению эстрогенов ВКК может рассматриваться как контрацептивное средство и способ коррекции эстрогендефицита [62, 63].

Синдром поликистозных яичников

Комбинированная гормональная контрацепция рекомендуется всем женщинам с диагнозом синдрома поликистозных яичников для лечения андрогензависимых дерматопатий, регуляции менструального цикла и защиты эндометрия от избыточного влияния эстрогенов [64]. Увеличение продукции ГСПГ при применении вагинального кольца [46] вызывает снижение уровня свободного тестостерона и положительно влияет на кожу. Эффективность вагинального кольца в уменьшении гирсутизма, снижении гиперандрогенемии и улучшении ультразвуковой характеристики яичников сопоставима с приемом дроспиренонсодержащих КОК [45].

Ожирение

При применении ВКК у женщин с ожирением контрацептивная надежность не снижается. У женщин с ожирением концентрация ЭТН в крови не отличалась от указанного показателя у исследуемых с нормальным индексом массы тела. Однако более низкий уровень ЭЭ в крови может быть сопряжен с большим количеством дней кровотечений/кровомазаний [65].

Кишечная мальабсорбция

Непероральные методы гормональной контрацепции предпочтительны у женщин с такими желудочно-кишечными заболеваниями, как хроническая диарея, синдром раздраженного кишечника, гастроэнтерит, с илеостомой и после бариатрической хирургии [7, 63, 66].

Грудное вскармливание

В настоящее время отсутствует однозначное мнение относительно влияния эстрогенсодержащих контрацептивов на грудное вскармливание. Тем не менее эксперты Всемирной организации здравоохранения рекомендуют женщинам с исключительно грудным вскармливанием отложить до 6 мес после родов использование средств, содержащих эстрогены. Кроме того, необходимо учитывать повышенный риск ВТЭ в первые недели после родов, поэтому женщинам с частичным грудным вскармливанием или некормлящим комбинированные ГК можно назначать не ранее 3 или 6 нед после родов в зависимости от наличия или отсутствия у них факторов риска тромбозов [6, 7]. При этом следует учитывать, что, согласно зарегистрированным в Российской Федерации инструкциям по применению контрацептивных средств, прием КОК, пластыря и ВКК следует отложить до окончания грудного вскармливания.

Мигрень

Пролонгированное использование ВКК подавляет пиковые колебания эстрогенов во время овуляции и в лютеиную фазу менструального цикла, а также исключает падение эстрогенов в начале безгормонального интервала, тем самым предотвращает развитие приступа менструально-ассоциированной мигрени. В ретроспективном исследовании пролонгированный режим ВКК НоваРинг снизил частоту как мигрени с аурой, так и менструально-ассоциированной мигрени [67, 68]. Для предупреждения выраженного снижения уровня эстрогенов также добавляют 0,075 мг трансдермального 17β-эстрадиола в безгормональную неделю.

Заключение

Таким образом, представленные в статье данные о ВКК в отношении эффективности, переносимости, фармакокинетики, контроля цикла и приемлемости для пользователя, включая неконтрацептивные свойства (в том числе по сравнению с другими ГК) для вагинальной флоры и сексуальной функции, демонстрируют значимые преимущества в сравнении с традиционными контрацептивными таблетками. Основными преимуществами ВКК являются следующие:

- не требуют ежедневного приема;
- эффективность (аналогичная или немного лучшая, чем у таблетированной формы);
- простота использования без необходимости запоминать распорядок дня;
- почти постоянная скорость высвобождения гормонов, позволяющая применять более низкие дозы контрацептива;
- меньшая частота побочных эффектов;
- лучшая биодоступность и хороший контроль менструального цикла.

Данные аспекты всегда должны обсуждаться во время консультирования по контрацепции. Открытый диалог о вагинальной контрацепции также поможет улучшить знания о репродуктивном и сексуальном здоровье пациентки. Следует особо отметить, что каждой женщине должен быть предложен метод, зависящий от ее предпочтений и потребностей, т.е. с использованием индивидуального подхода, основанного на высоком уровне профессиональных знаний о современной контрацепции.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Lopez LM, Steiner M, Grimes DA, et al. Strategies for communicating contraceptive effectiveness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD006964. DOI:10.1002/14651858.CD006964.pub3
- Mahaur B, Kaur S, Sharma N. Awareness and attitude towards contraception among medical students. *Int J Clin Obstet Gynaecol*. 2021;5(1):133-6. DOI:10.33545/gynaec.2021.v5.i1c.802
- Marson C, Cleland J. Relationship between contraception and abortion: A review of the evidence. *Int Fam Plan Perspect*. 2003;29(1):6-13. DOI:10.1363/iffpp.29.006.03
- Пустотина О.А. Прегравидарная подготовка. *Медицинский совет*. 2017;(13):124-30 [Pustotina OA. Preconception preparation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(13):64-70 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-13-64-70
- Schrager S, Larson M, Carlson J, et al. Beyond birth control: Noncontraceptive benefits of hormonal methods and their key role in the general medical care of women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(7):937-43. DOI:10.1089/jwh.2019.7731
- World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3rd ed. Geneva: WHO, 2015. Available at: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/index.htm>. Accessed: 10.08.2024.
- WHO/SRH and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health / Center for Communication Programs (CCP), Knowledge SUCCESS. Family Planning: A Global Handbook for Providers. Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2022.
- Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. Адаптированный документ. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М. 2023 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratseptsii. Adaptirovannyi dokument. Pod red. GT Sukhikh, VN Prilepskoi. Moscow. 2023 (in Russian)].
- Roumen FJ, Mishell DR Jr. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing®, a decade after its introduction. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(6):415-27. DOI:10.3109/13625187.2012.713535
- Sarkar NN. The combined contraceptive vaginal device (NuvaRing): A comprehensive review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2005;10(2):73-8. DOI:10.1080/13625180500131683
- Duijkers I, Klipping C, Heger-Mahn D, et al. Phase II dose-finding study on ovulation inhibition and cycle control associated with the use of contraceptive vaginal rings containing 17 β -estradiol and the progestagens etonogestrel or norgestrel acetate compared to NuvaRing. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018;23(4):245-54. DOI:10.1080/13625187.2018.1506101
- Fischer-Holzhausen S, Röblitz S. Hormonal regulation of ovarian follicle growth in humans: Model-based exploration of cycle variability and parameter sensitivities. *J Theor Biol*. 2022;547:111150. DOI:10.1016/j.jtbi.2022.111150
- Taylor HS, Pal L, Seli E, eds. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2019.
- Bastianelli C, Farris M, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives 3. Inhibition of ovulation. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(11):1085-98. DOI:10.1080/17512433.2018.1536544
- Clinical effectiveness unit. Combined hormonal contraception. London: Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare, 2020.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397-404. DOI:10.1016/j.contraception.2011.01.021
- Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: A 1-year randomized trial. *Contraception*. 2005;71(3):176-82. DOI:10.1016/j.contraception.2004.09.001
- Ahrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception*. 2006;74(6):451-7. DOI:10.1016/j.contraception.2006.07.004
- López-Picado A, Lapuente O, Lete I. Efficacy and side-effects profile of the ethinylestradiol and etonogestrel contraceptive vaginal ring: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(2):131-46. DOI:10.1080/13625187.2017.1287351
- Haring T, Mulders TM. The combined contraceptive ring NuvaRing and spermicide co-medication. *Contraception*. 2003;67(4):271-2. DOI:10.1016/s0010-7824(03)00002-7
- Verhoeven CH, Dieben TO. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and tampon co-usage. *Contraception*. 2004;69(3):197-9. DOI:10.1016/j.contraception.2003.10.014
- Verhoeven CH, van den Heuvel MW, Mulders TM, Dieben TO. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and antimycotic co-medication. *Contraception*. 2004;69(2):129-32. DOI:10.1016/j.contraception.2003.10.001
- Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, et al. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(4):CD003552. DOI:10.1002/14651858.CD003552.pub4
- Gilliam ML, Neustadt A, Kozloski M, et al. Adherence and acceptability of the contraceptive ring compared with the pill among students: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;115(3):503-10. DOI:10.1097/AOG.0b013e318c4f5dc
- Victor I, Fink RA. Comparing patient telephone callback rates for different hormonal birth control delivery systems. *Am J Ther*. 2006;13(6):507-12. DOI:10.1097/01.mjt.0000212893.28081.b8
- Ridgeway K, Montgomery ET, Smith K, et al. Vaginal ring acceptability: A systematic review and meta-analysis of vaginal ring experiences from around the world. *Contraception*. 2022;106:16-33. DOI:10.1016/j.contraception.2021.10.001
- Feldman R, Frenkl TL, Yacik C, et al. Safety and efficacy of the NuvaRing® Applicator in healthy females: A multicenter, open-label, randomized, 2-period crossover study. *Contraception*. 2016;94(4):362-5. DOI:10.1016/j.contraception.2016.04.017
- Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, et al. Why consider vaginal drug administration? *Fertil Steril*. 2004;82(1):1-12. DOI:10.1016/j.fertnstert.2004.01.025
- Srikrishna S, Cardozo L. The vagina as a route for drug delivery: A review. *Int Urogynecol J*. 2013;24(4):537-43. DOI:10.1007/s00192-012-2009-3
- Chabi K, Sleno L. Estradiol, estrone and ethinyl estradiol metabolism studied by high resolution LC-MS/MS using stable isotope labeling and trapping of reactive metabolites. *Metabolites*. 2022;12(10):931. DOI:10.3390/metabo12100931
- Grow DR. Metabolism of endogenous and exogenous reproductive hormones. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002;29(3):425-36. DOI:10.1016/s0889-8545(02)00009-8
- ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod*. 2001;16(7):1527-35. DOI:10.1093/humrep/16.7.1527
- Speroff L, Darney PD. Oral contraception. In: A clinical guide for contraception. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, et al. Hormonal contraceptives: Pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update*. 2016;22(5):634-46. DOI:10.1093/humupd/dmw016
- van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72(3):168-74. DOI:10.1016/j.contraception.2005.03.005
- Creinin MD, Vieira CS, Westhoff CL, Mansour DJA. Recommendations for standardization of bleeding data analyses in contraceptive studies. *Contraception*. 2022;112:14-22. DOI:10.1016/j.contraception.2022.05.011
- Critchley HO, Maybin JA, Armstrong GM, Williams RW. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1149-79. DOI:10.1152/physrev.00031.2019
- Пустотина О.А. Проспективное мультицентровое исследование применения комбинированного гормонального контрацептива с дроспиреноном. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(4):163-71 [Pustotina OA. A prospective multicenter study of the

- use of a combined hormonal contraceptive with drospirenone. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(4):163-71 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-4-163-171
39. Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):585-93. DOI:10.1016/s0029-7844(02)02124-5
 40. Stewart FH, Brown BA, Raine TR, et al. Adolescent and young women's experience with the vaginal ring and oral contraceptive pills. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007;20(6):345-51. DOI:10.1016/j.jpag.2007.06.001
 41. Duijkers I, Killick S, Bigrigg A, Dieben TO. A comparative study on the effects of a contraceptive vaginal ring NuvaRing and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2004;9(3):131-40. DOI:10.1080/13625180400007199
 42. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, et al. Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonorgestrel and insulin sensitivity: A prospective randomized study. *Contraception*. 2009;80(1):34-9. DOI:10.1016/j.contraception.2009.01.012
 43. Cagnacci A, Ferrari S, Tirelli A, et al. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: A randomized trial. *Contraception*. 2009;79(2):111-6. DOI:10.1016/j.contraception.2008.09.002
 44. Elkind-Hirsch KE, Darensbourg C, Ogden B, et al. Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive. *Contraception*. 2007;76(5):348-56. DOI:10.1016/j.contraception.2007.08.001
 45. Battaglia C, Mancini F, Fabbri R, et al. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular risk in young patients treated with drospirenone-ethinylestradiol or contraceptive vaginal ring. A prospective, randomized, pilot study. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1417-25. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.05.044
 46. Tuppurainen M, Klimschefskij R, Venhola M, Dieben TO. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and lipid metabolism: A comparative study. *Contraception*. 2004;69(5):389-94. DOI:10.1016/j.contraception.2004.01.004
 47. Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, Rokstad K, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod*. 2006;21(9):2304-11. DOI:10.1093/humrep/del162
 48. Cagnacci A. Hormonal contraception: venous and arterial disease. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(3):191-9. DOI:10.1080/13625187.2017.1305349
 49. Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Cardiovascular risk associated with the use of an etonogestrel-containing vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2013;122(4):800-8. DOI:10.1097/AOG.0b013e3182a5ec6b
 50. Nguyen BT, Jensen JT. Evaluating the efficacy and safety of a progestin- and estrogen-releasing ethylene vinyl acetate copolymer contraceptive vaginal ring. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(10):1423-30. DOI:10.1517/14740338.2014.948842
 51. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, et al. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2013;87(1):93-100. DOI:10.1016/j.contraception.2012.09.015
 52. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344-54. DOI:10.1016/j.contraception.2006.12.019
 53. Hughes SM, Pandey U, Johnston C, et al. Impact of the menstrual cycle and ethinyl estradiol/etonogestrel contraceptive vaginal ring on granulysin and other mucosal immune mediators. *Am J Reprod Immunol*. 2021;86(2):e13412. DOI:10.1111/aji.13412
 54. Liu M, Vicetti Miguel RD, Quispe Calla NE, et al. Genital epithelial barrier function is conserved by intravaginal rings releasing etonogestrel and ethinyl estradiol. *Tissue Barriers*. 2024;12(1):2186672. DOI:10.1080/21688370.2023.2186672
 55. De Seta F, Restaino S, De Santo D, et al. Effects of hormonal contraception on vaginal flora. *Contraception*. 2012;86(5):526-9. DOI:10.1016/j.contraception.2012.02.012
 56. Carson L, Merkat R, Martinelli E, et al. The vaginal microbiota, bacterial biofilms and polymeric drug-releasing vaginal rings. *Pharmaceutics*. 2021;13(5):751. DOI:10.3390/pharmaceutics13050751
 57. Delvaux T, Jaspers V, Benova L, et al. Acceptability and satisfaction of contraceptive vaginal rings in clinical studies: A systematic review and narrative synthesis. *Front Glob Womens Health*. 2021;2:799963. DOI:10.3389/fgwh.2021.799963
 58. Abdollahpour S, Ashrafizaveh A, Azmoude E. Effects of the combined contraceptive vaginal ring on female sexual function: A systematic review and meta-analysis. *Malays J Med Sci*. 2023;30(1):21-30. DOI:10.21315/mjms2023.30.1.3
 59. Nappi RE; Italian Nuvaring Study Group. Counseling on vaginal delivery of contraceptive hormones: implications for women's body knowledge and sexual health. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(12):1015-21. DOI:10.3109/09513590.2013.830100
 60. Carey AS, Chiappetta L, Tremont K, et al. The contraceptive vaginal ring: Female adolescents' knowledge, attitudes and plans for use. *Contraception*. 2007;76(6):444-50. DOI:10.1016/j.contraception.2007.07.013
 61. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):640-51. DOI:10.1093/humupd/dmv023
 62. Ballagh SA. Vaginal rings for menopausal symptom relief. *Drugs Aging*. 2004;21(12):757-66. DOI:10.2165/00002512-200421120-00001
 63. FSRH Guideline (January 2019) Combined Hormonal Contraception. *BMJ Sex Reprod Health*. 2019;45(Suppl. 1):1-93. DOI:10.1136/bmjsexrh-2018-CHC. Correction: FSRH guideline (January 2019) Combined Hormonal Contraception. *BMJ Sex Reprod Health*. 2021;47(1):e2. DOI:10.1136/bmjsexrh-2018-CHCcorr1
 64. Teede HJ, Tay CT, Laven J, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2023;38(9):1655-679. DOI:10.1093/humrep/dead156
 65. Dragoman M, Petrie K, Torgal A, et al. Contraceptive vaginal ring effectiveness is maintained during 6 weeks of use: A prospective study of normal BMI and obese women. *Contraception*. 2013;87(4):432-6. DOI:10.1016/j.contraception.2012.12.001
 66. Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, et al. Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: A systematic review. *Contraception*. 2010;82(1):86-94. DOI:10.1016/j.contraception.2010.02.008
 67. Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: A retrospective case series. *Headache*. 2012;52(8):1246-53. DOI:10.1111/j.1526-4610.2012.02211.x
 68. van Lohuizen R, Paungartner J, Lampl C, et al. Considerations for hormonal therapy in migraine patients: A critical review of current practice. *Expert Rev Neurother*. 2023;24(1):1-21. DOI:10.1080/14737175.2023.2296610

Статья поступила в редакцию /

The article received:

15.10.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

«Нейтралитет во всем», или «эндокринно-метаболический ноктюрн» комбинированного орального контрацептива на основе Е4/дроспиренона

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

Одним из наиболее контраверсионных вопросов современной гинекологии является изучение влияния комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на эндокринно-метаболический профиль. В настоящее время в обществе, к сожалению, по-прежнему сохраняются гормонофобные предрассудки о негативном влиянии КОК на массу тела, углеводный обмен и липидный профиль, однако доказательная база у подобных суждений отсутствует. Исходя из этого целью статьи является анализ влияния КОК на основе Е4/дроспиренона на эндокринно-метаболические показатели сквозь призму доказательной медицины.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, эндокринно-метаболический профиль, масса тела, эстетрол, дроспиренон

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. «Нейтралитет во всем», или «эндокринно-метаболический ноктюрн» комбинированного орального контрацептива на основе Е4/дроспиренона. Гинекология. 2025;27(1):61–65. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203155

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

"Neutrality in everything," or "endocrine-metabolic nocturne" of the combined oral contraceptive based on E4/drospirenone: A review

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

One of the most controversial issues of modern gynecology is the study of the effect of combined oral contraceptives (COCs) on the endocrine-metabolic profile. Unfortunately, there are still hormonophobic prejudices in society about the adverse impact of COCs on body weight, carbohydrate metabolism, and lipid profile despite no evidence base for such judgments. Therefore, the purpose of the article is to analyze the effect of E4/drospirenone-based COCs on endocrine-metabolic parameters through the lens of evidence-based medicine.

Keywords: combined oral contraceptives, endocrine-metabolic profile, body weight, estetrol, drospirenone

For citation: Orazov MR, Radzinsky VE, Dolgov ED. "Neutrality in everything," or "endocrine-metabolic nocturne" of the combined oral contraceptive based on E4/drospirenone: A review. Gynecology. 2025;27(1):61–65. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203155

Необоснованная гормонофобия или отсутствие доказательности

Начало XXI в. ознаменовало смену парадигмы существования современного общества. Мир официально перешел от эры физического труда к эре цифровых технологий, развитие которых идет семимильными шагами. Параллельно с неизбежной цифровизацией всей жизни шли и продолжают идти непрерывное развитие и модернизация современной медицины. Несомненными достижениями медицины XXI в. являются появление робот-ассистированной хирургии, разработка моноклональных антител для лечения ряда заболеваний, а также другие технологии, которые по-прежнему базируются

на доказанных, хорошо себя зарекомендовавших и вместе с тем модернизированных, безопасных инновациях.

В настоящее время неоспоримыми фактами остаются чрезвычайная актуальность, безопасность и незаменимость гормональной терапии во всех ее проявлениях. Развитие современной эндокринной гинекологии привело к тому, что мы осознали превосходство биоидентичных гормональных препаратов над синтетическими ввиду более предсказуемых фармакологических взаимодействий и низкой частоты реализации неблагоприятных нежелательных/побочных эффектов. Аналогичные тенденции отмечаются и в развитии современной гормональной контрацепции [1].

Информация об авторах / Information about the authors

✉Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: omekan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы», засл. деят. науки РФ

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

✉Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), ORCID: 0000-0003-4956-0466

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-6709-5209

Вместе с тем весьма парадоксальными остаются растущие в обществе опасения относительно негативных побочных эффектов комбинированных оральных контрацептивов (КОК), поскольку именно они являются наиболее распространенным и эффективным методом контрацепции во всем мире [2]. Учитывая стремления современной женщины быть всегда «на первой полосе» и восхищать окружающих своей красотой, основная претрада для начала использования гормональной контрацепции, в частности КОК, – боязнь реализации негативных эндокринно-метаболических эффектов, а именно увеличения массы тела (МТ), нарушений углеводного (УО) и липидного обмена, расстройства ментального статуса и др. При этом наиболее значимым предубеждением женщин/пациенток на современном этапе является именно необоснованная боязнь набора МТ на фоне использования КОК. Важно отметить, что в настоящее время нет ни одного исследования, результаты которого демонстрируют достоверное статистически значимое влияние КОК на данный показатель [3]. Вместе с тем исследования, демонстрирующие повышение риска увеличения индекса МТ (ИМТ) на фоне использования КОК, не учитывают главного – состава препарата, из-за чего сделать конкретные выводы практически невозможно [4]. Более того, в мировой научной библиотеке также отсутствуют крупные метаанализы, позволяющие однозначно ответить на данный вопрос. При этом увеличение МТ действительно может наблюдаться во время использования любого КОК, однако наиболее частая причина данного явления – алиментарная, однако отсутствуют данные, свидетельствующие об эффекте КОК в виде повышения аппетита. Так, в исследовании S. Bardaweel и соавт. (2015 г.) выявлено, что использование КОК в течение жизни у 1571 женщины в Иордании ассоциировано с развитием негативных эндокринно-метаболических эффектов, включая увеличение МТ (28,7%), раздражительность (33,5%) и перепады настроения (35,5%), при этом ни один из этих побочных эффектов не послужил причиной отказа от использования препарата [5]. Однако недостатком данного исследования является и отсутствие учета состава КОК, в частности фармакокинетики эстрогенного и гестагенного компонента. В этой связи важно отметить, что глобальная позиция мирового медицинского сообщества такова: использование КОК на основе биоидентичных эстрогенов ассоциировано со снижением частоты негативных побочных эффектов, включая эндокринно-метаболические. Данная позиция отражена и в Национальных медицинских критериях приемлемости методов контрацепции (2023 г.), согласно которым КОК с биоидентичными эстрогенами обладают более благоприятным метаболическим профилем и менее выраженным влиянием на систему гемостаза по сравнению с препаратами на основе синтетических эстрогенов (в частности, этинилэстрадиола) [6].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано несколько КОК на основе биоидентичных эстрогенов, содержащих микронизированную форму эстрадиола гемигидрата или этерифицированную форму эстрадиола валерата или эстетрол. В свою очередь наиболее интересным и инновационным препаратом, лишь недавно пополнившим ряды гормональных контрацептивов, является КОК на основе уникального биоидентичного эстрогена эстетрола в сочетании с современным гестагеном дроспиреноном – ДРСП (Эстеретта).

Эндокринно-метаболический потенциал КОК на основе эстетрола и ДРСП: доказательное досье

Эстетрол является уникальным стероидом, замыкающим «линейку» эстрогенов, поскольку обладает четвертой (из 4 возможных) гидроксильной группой, наличие которой обуславливает его поистине необычный/уникальный фар-

Таблица 1. Эндокринные эффекты КОК на основе Е4/ДРСП [13]
Table 1. Endocrine effects of E4/drospirenone-based combined oral contraceptives (COCs) [13]

Параметр	Эффект	Комментарий
ФСГ и ЛГ	Незначительное повышение ФСГ (+30,5%) и отсутствие влияния на концентрацию ЛГ (-7,5%)	ФСГ и ЛГ снизились как при ЭЭ/ЛНГ (-84,0 и -92,0% соответственно), так и при ЭЭ/ДРСП (-64,0 и -90,0% соответственно)
Общий кортизол	Наименьшее и незначительное повышение концентрации стероида в сравнении с другими КОК (+26%)	Повышение концентрации при использовании КОК на основе ЭЭ и ЛНГ или ДРСП составило +109 и +107% соответственно
Индекс свободного кортизола	Наименьшее влияние на данный показатель	–

Примечание. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон.

макокинетический и рецепторный профиль. Доказано, что эстетрол имеет один из самых высоких показателей биодоступности при пероральном использовании, самый длительный период полувыведения (до 28 ч) и не подвергается пресистемной метаболизации с образованием промежуточных хиноновых продуктов. Чрезвычайно важным свойством эстетрола является отсутствие взаимодействия с системой печеночных цитохромов Р-450, что обуславливает отсутствие нежелательных и непрогнозируемых лекарственных взаимодействий [7–12]. Эстетрол отличается меньшей эстрогенностью (минимальным влиянием / отсутствием влияния на синтез глобулина, связывающего половые гормоны) и меньшим эффектом на систему гемостаза по сравнению с КОК на основе этинилэстрадиола. Эстетрол – единственный эстроген, обладающий селективностью в отношении мембранных эстрогеновых рецепторов: действует как антагонист эстрогена в присутствии эстрадиола в молочной железе, в связи с чем классифицируется как первый натуральный эстроген с избирательным действием в тканях (Natural Estrogen with Selective Tissue activity – NEST).

Следовательно, ряд позитивных фармакологических особенностей эстетрола обуславливают уникальный эндокринно-метаболический профиль КОК на основе Е4/ ДРСП, который детально продемонстрирован результатами исследования С. Klipping и соавт. (2021 г.), направленного на сравнительный анализ эндокринно-метаболических эффектов КОК на основе Е4/ДРСП, этинилэстрадиола/левоноргестрела (ЭЭ/ЛНГ) и ЭЭ/ДРСП [13]. В ходе исследования у всех женщин изучаемой когорты оценивали эндокринно-метаболические параметры, включающие влияние на белки печени, липидный профиль, а также УО. В этой связи мы представили краткую сводку основных эндокринно-метаболических эффектов эстетрол-содержащего КОК, доказанных в данном и других исследованиях (включая клинические испытания I и II фазы), представленную в формате удобных SMART-таблиц (табл. 1–4).

Поскольку одним из наиболее важных вопросов для женщин при подборе КОК является отсутствие влияния на МТ, необходимо отметить результаты исследования D. Arter и соавт. (2017 г.), согласно которым использование КОК на основе 15 мг Е4 и 3 мг ДРСП в течение 6 циклов не оказывало значимого влияния на ИМТ женщин. Более того, у 1/3 (36,7%) пациенток после 6-го цикла отмечалось снижение МТ на 2 кг и более. Вместе с тем продемонстрировано, что общее качество жизни женщин на фоне использования КОК на основе Е4/ДРСП оказалось статистически значимо выше, чем при применении контрацептива на основе Е4/ЛНГ, что демонстрирует актуальность и сбалансированность комбинации эстетрола именно с ДРСП [16].

Таблица 2. Влияние КОК на основе Е4/ДРСП на белки печени [13–15]**Table 2. Effects of E4/DRSP-based COCs on liver proteins [13–15]**

Метаболический параметр	Эффект	Комментарий
Глобулин, связывающий половые стероиды	Незначительное повышение концентрации (+55%)	Повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, на фоне использования ЭЭ/ДРСП и ЭЭ/ЛНГ составило +251 и +74% соответственно
Ангиотензиноген	Наименьшее повышение концентрации (+75%) в сравнении с КОК на основе ЭЭ	Повышение концентрации при использовании КОК на основе ЭЭ и ЛНГ или ДРСП составило +170 и +206,5% соответственно
Транскортин	Минимальное влияние на концентрацию маркера	Повышение концентрации при использовании КОК на основе ЭЭ и ЛНГ или ДРСП составило +152 и +140% соответственно
Тироксин-связывающий глобулин	Минимальное влияние на концентрацию маркера (+17%)	Повышение концентрации при использовании КОК на основе ЭЭ и ЛНГ или ДРСП составило +37 и +70% соответственно

Еще одним позитивным метаболическим эффектом эстетрола является повышение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Впервые данный эффект продемонстрирован в исследовании Н. Coelingh Bennink и соавт. (2008 г.), согласно результатам которого доказано, что использование эстетрола способствовало реализации мультимодального остеопротективного эффекта за счет увеличения МПКТ и снижения уровня маркеров костной резорбции (сывороточного остеокальцина) [17]. Аналогичные результаты получены в исследовании J. Douchfils и соавт. (2023 г.), согласно которому использование эстетрола в различных дозировках (5–15 мг) в когорте пациенток постменопаузального возраста ассоциировано со значимым снижением маркеров костной резорбции, включая С-концевой телопептид коллагена I типа и сывороточный остеокальцин [14]. Соответственно, эстетрол кроме отмеченных эндокринно-метаболических эффектов значимо улучшает состояние здоровья и МПКТ.

Вместе с тем, как мы уже отметили, наиболее удачным «компаньоном» эстетрола в составе инновационного КОК является не менее уникальный гестаген ДРСП, также имеющий ряд эндокринно-метаболических преимуществ. В настоящее время ДРСП является единственным гестагеном-производным 17 α -спиронолактона, активно используемого в рутинной практике за счет своей выраженной антиминералокортикоидной активности [18–20]. Следует подчеркнуть, что антиминералокортикоидная активность ДРСП в 8 раз превышает таковую у своего предшественника, а его стандартная дозировка в составе КОК (3 мг) соответствует 25 мг спиронолактона [21, 22]. Данный эффект является клинически значимым, поскольку столь выраженная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует профилактике задержки жидкости и развития отеков, которые могут стать причиной «ложной» прибавки МТ на фоне использования КОК. Весьма интересным является влияние ДРСП на паттерны пищевого поведения. Так, по данным исследования L. Metz и соавт. (2022 г.), использование ДРСП в составе КОК способствует нормализации пищевых привычек у пациенток с расстройствами пищевого поведения, купированию гиперандрогении и перераспределению жировой клетчатки по женскому типу [3]. Главный антиадипогенный эффект ДРСП заключается в блокировании дифференцировки незрелых адипоцитов в зрелые и подавлении пролиферации адипоцитов, поскольку доподлинно известно, что именно альдостерон оказывает прямое воздействие на жировую ткань через большое количество минералокортикоидных рецепторов, экспрессированных на поверхности адипоцитов, что приводит к ускорению созревания последних и дальнейшему увеличению количества жировой ткани. Именно по этой причине ДРСП признан ключевым

Таблица 3. Влияние КОК на основе Е4/ДРСП на липидный профиль [13–15]**Table 3. Effects of E4/DRSP-based COCs on lipid profile [13–15]**

Параметр	Эффект	Комментарий
Триглицериды	Минимальное повышение (+24%) в сравнении с КОК на основе ЭЭ	Повышение концентрации при использовании КОК на основе ЭЭ и ЛНГ или ДРСП составило +28 и +65,5% соответственно
Липопротеины низкой плотности	Отсутствие значимого влияния на концентрацию	—
Липопротеины высокой плотности	Повышение концентрации на 4%	На фоне использования КОК на основе ЭЭ/ЛНГ отмечено повышение уровня липопротеинов высокой плотности на 8,5%, а при приеме КОК на основе ЭЭ/ДРСП – снижение уровня липопротеинов высокой плотности на 16%

Таблица 4. Влияние КОК на основе Е4/ДРСП на УО [13, 14]**Table 4. Effects of E4/DRSP-based COCs on carbohydrate metabolism [13, 14]**

Параметр	Эффект	Комментарий
Глюкоза плазмы натощак	Уровень показателя – стабильный	—
Инсулин	Уровень показателя – стабильный	—
HbA _{1c}	Статистически значимое снижение показателей	Снижение уровня данных показателей демонстрирует позитивное влияние эстетрола на снижение уровня инсулинорезистентности
Инсулинорезистентность (индекс НОМА)		
С-пептид		

Примечание. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

антиадипогеном с таким прямым антипролиферативным эффектом в отношении адипоцитов, как подавление образования новых жировых клеток.

Таким образом, сочетание эстетрола и ДРСП в составе инновационного КОК является крайне удачным, поскольку суммация фармакологических преимуществ данных компонентов характеризует КОК с эстетролом и ДРСП как первый в мире контрацептив с уникальным нейтральным эндокринно-метаболическим профилем [23–25].

Заключение

Резюмируя сказанное, важно отметить, что в настоящее время, к сожалению, в обществе по-прежнему значимы гормонофобные предрассудки о негативных эндокринно-метаболических эффектах КОК. Однако, с позиции доказательной медицины без тени сомнения установлено, что использование современных КОК не ассоциировано с негативным влиянием на эндокринно-метаболические параметры.

В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрирован инновационный КОК на основе уникального эстрогена эстетрола и ДРСП (Эстеретта), который продемонстрировал свой благоприятный эндокринно-метаболический профиль: отсутствие негативного влияния на обмен углеводов и липидов, параметры инсулинорезистентности, а также ИМТ. Уникальный и доказанный благоприятный профиль метаболических паттернов способствует поддержанию высокого уровня качества жизни у женщин, нуждающихся в надежной контрацепции.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Доброкачественная дисплазия молочной железы и масталгия. Комбинированные оральные контрацептивы на основе эстетрола и дроспиренона. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2025;13(Suppl.):102-8 [Radzinskii VE, Orazov MR, Dolgov ED. Dobrokachestvennaya displaziya molochnoi zhelezy i mastalgia. Kombinirovannye oral'nye kontratseptivy na osnove estetrola i drospirenona. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2025;13(Suppl.):102-8 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2025-13-suppl-102-108
- Hall KS, Trussell J. Types of combined oral contraceptives used by US women. *Contraception*. 2012;86(6):659-65. DOI:10.1016/j.contraception.2012.05.017
- Metz L, Isacco L, Redman LM. Effect of oral contraceptives on energy balance in women: A review of current knowledge and potential cellular mechanisms. *Metabolism*. 2022;126:154919. DOI:10.1016/j.metabol.2021.154919
- San-Juan-Rodriguez A, Bes-Rastrullo M, Martinez-Gonzalez MA, et al. Oral contraceptives use and development of obesity in a Mediterranean cohort: the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) Project. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(2):320-2. DOI:10.1038/s41366-019-0442-9
- Bardaweel SK, Akour AA, Kilani MV. Current knowledge, attitude, and patterns of oral contraceptives utilization among women in Jordan. *BMC Womens Health*. 2015;15:117. DOI:10.1186/s12905-015-0275-1
- Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции. 2023. Режим доступа: <https://roag-portal.ru/materials>. Ссылка активна на 10.10.2024 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratseptsiy. 2023. Available at: <https://roag-portal.ru/materials>. Accessed: 10.10.2024 (in Russian)].
- Schwers J, Eriksson G, Wiqvist N, Diczfalusy E. 15 α -hydroxylation: A new pathway of estrogen metabolism in the human fetus and newborn. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*. 2003;100(1):313-1. DOI:10.1016/0304-4165(65)90464-2
- Schwers J, Govaerts-Videtsky M, Wiqvist N, Diczfalusy E. Metabolism of oestrone sulphate by the previable human foetus. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1965;50(4):597-610. DOI:10.1530/acta.0.0500597
- Mancuso S, Benagiano G, Dell'Acqua S, et al. Studies on the metabolism of C-19 steroids in the human foeto-placental unit. 4. Aromatisation and hydroxylation products formed by previable fetuses perfused with androstenedione and testosterone. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1968;57(2):208-27. DOI:10.1530/acta.0.0570208
- Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):69-72. DOI:10.1080/13697130802056321
- Gérard C, Arnal JF, Jost M, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(2):121-37. DOI:10.1080/17512433.2022.2054413
- Fruzzetti F, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med*. 2021;10(23):5625. DOI:10.3390/jcm10235625
- Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021;103(4):213-21. DOI:10.1016/j.contraception.2021.01.001
- Douxflis J, Gaspard U, Taziaux M, et al. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. *Climacteric*. 2023;26(1):55-63. DOI:10.1080/13697137.2022.2139599
- Geraghty P, Taylor HS. The next generation of oral contraception: advances in estrogens. *ObGyn Management*, June, 2021. Available at: https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/obgm_the_next_generation_of_oral_contraception_v8.pdf. Accessed: 15.01.2025.
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(4):260-6. DOI:10.1080/13625187.2017.1336532
- Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):2-14. DOI:10.1080/13697130701798692
- De Mello WC, Frohlich ED. Clinical perspectives and fundamental aspects of local cardiovascular and renal Renin-Angiotensin systems. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:16. DOI:10.3389/fendo.2014.00016
- De Mello WC. Chemical Communication between Heart Cells is Disrupted by Intracellular Renin and Angiotensin II: Implications for Heart Development and Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:72. DOI:10.3389/fendo.2015.00072
- Bader M. ACE2, angiotensin-(1-7), and Mas: the other side of the coin. *Pflugers Arch – Eur J Physiol*. 2012;465(1):79-85. DOI:10.1007/s00424-012-1120-0
- Losert W, Casals-Stenzel J, Buse M. Progestogens with antimineralocorticoid activity. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(2):459-71.
- Pérez-López FR. Clinical experiences with drospirenone: From reproductive to postmenopausal years. *Maturitas*. 2008;60(2):78-91. DOI:10.1016/j.maturitas.2008.03.009
- Оразов М.Р., Ермаков В.В., Новгин Д.С. Влияние контрацептива, содержащего эстетрол/дроспиренон, на сексуальную функцию женщин репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2023;25(1):102-5 [Orazov MR, Ermakov VV, Novginov DS. Effect of an estetrol/drospirenone contraceptive on sexual function in women of reproductive age. *Gynecology*. 2023;25(1):102-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.1.202033
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д., Ермаков В.В. Эндокринно-метаболические эффекты оральных контрацептивов, содержащих эстетрол и дроспиренон. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(4):146-50 [Orazov MR, Radzinskii VE, Dolgov ED, Ermakov VV. Endokrinno-metabolicheskie efekty oral'nykh kontratseptivov, soderzhashchikh estetrol i drospirenon. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022;21(4):146-50 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2022-4-146-150
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д., Ермаков В.В. Риски венозных тромбозов при использовании гормональных контрацептивов, содержащих эстетрол и дроспиренон. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(6):125-30 [Orazov MR, Radzinskii VE, Dolgov ED, Ermakov VV. Riski venoznykh tromboembolii pri ispol'zovanii gormonal'nykh kontratseptivov, soderzhashchikh estetrol i drospirenon. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2022;21(6):125-30 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2022-6-125-130

Статья поступила в редакцию /

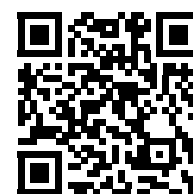
The article received:

20.01.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Двухэтапная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний. Мнения клиницистов и юриста

И.А. Аполихина^{✉1,2}, Л.А. Тарнаева¹, Э.З. Латфуллина¹, П.Г. Габай³⁻⁶

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ООО «Факультет Медицинского Права», Москва, Россия;

⁴Фонд поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», Москва, Россия;

⁵АНО «Национальный аналитико-экспертный центр здравоохранения», Москва, Россия;

⁶ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Инфекционно-воспалительные заболевания представляют собой значительную проблему здравоохранения, усугубляемую растущей распространенностью антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов. Неэффективность традиционной антибактериальной терапии приводит к затяжным инфекциям, развитию осложнений и снижению качества жизни пациентов. В статье рассматривается актуальность проблемы использования антибактериальных препаратов, анализируются с клинической и юридической точек зрения перспективы применения ферментных препаратов в качестве дополнительной терапии. Обсуждаются механизмы действия ферментов, их потенциальная эффективность в борьбе с резистентными патогенами, профилактике осложнений, возможности комбинированного применения с антибиотиками с учетом правовых и медицинских аспектов. Результаты исследований демонстрируют перспективность применения ферментной терапии с целью снижения выраженности воспалительного процесса, улучшения состояния микробиоценоза, повышения эффективности антибактериальной терапии и профилактики осложнений инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологической практике. Существует юридическое обоснование необходимости применения тех или иных мер с целью профилактики осложнений.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, инфекционно-воспалительные заболевания в гинекологической практике, системная энзимотерапия, ферментная терапия в гинекологической практике, юридическое обоснование назначений в гинекологической практике, антибактериальная терапия, хроническое воспаление, профилактика

Для цитирования: Аполихина И.А., Тарнаева Л.А., Латфуллина Э.З., Габай П.Г. Двухэтапная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний. Мнения клиницистов и юриста. Гинекология. 2025;27(1):66–72. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203159

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Актуальность проблемы акушерских и гинекологических инфекций определяется их высокой распространенностью и выраженным неблагоприятным влиянием на репродуктивную функцию женщины, течение и исход беременности [1].

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – воспалительные заболевания органов верхнего отдела женского репродуктивного тракта, включающие эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, tuboovarialный абсцесс, пельвиоперитонит и их сочетание [2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения на 2022 г. по всему миру ежегодно констатируется около

448 млн новых случаев ВЗОМТ, что составляет более 60% всех регистрируемых гинекологических заболеваний [3]. Главным образом ВЗОМТ возникает вследствие восходящей инфекции. Основными (абсолютными) патогенами являются *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* – возбудители инфекций, передаваемых половым путем [2, 3]. Распространенность ВЗОМТ варьируется в зависимости от региона и возраста пациенток, при этом ВЗОМТ оказывают значительное влияние на здоровье подростков и взрослых во всем мире. Пик развития ВЗОМТ приходится на возраст 17–28 лет, что связано с сексуальной активностью и низкой частотой использования барьерной контрацепции [2, 4].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Аполихина Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru

Тарнаева Лиана Александровна – врач – акушер-гинеколог, аспирант отд-ния эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Латфуллина Элина Замильевна – врач-ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Габай Полина Георгиевна – канд. юрид. наук, адвокат, учредитель ООО «Факультет Медицинского Права», вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», председатель совета учредителей АНО НАЭЦЗ, доц. каф. инновационного медицинского менеджмента и общественного здравоохранения Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ МРиК

[✉]Inna A. Apolikhina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: i_apolikhina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4581-6295

Liana A. Tarnaeva – obstetrician-gynecologist, Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0009-0006-7500-7516

Elena Z. Latfullina – Medical Resident, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0009-0004-6586-7788

Polina G. Gabay – Cand. Sci. (Law), Faculty of Medical Law LLC, Foundation for the Support of Anticancer Organizations “Together Against Cancer”, National Analytical and Expert Center for Healthcare ANO, Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology. ORCID: 0000-0002-0388-1304

Two-step therapy of infectious and inflammatory diseases: Clinician and lawyer views. A review

Inna A. Apolikhina^{✉1,2}, Liana A. Tarnaeva¹, Elina Z. Latfullina¹, Polina G. Gabay³⁻⁶

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Faculty of Medical Law LLC, Moscow, Russia;

⁴Foundation for the Support of Anticancer Organizations "Together Against Cancer", Moscow, Russia;

⁵National Analytical and Expert Center for Healthcare ANO, Moscow, Russia;

⁶Federal Research and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

Abstract

Infectious and inflammatory diseases are significant healthcare problems exacerbated by the increase in antibiotic resistance in pathogens. The ineffectiveness of traditional antibacterial therapy leads to prolonged infections, complications, and decreased patient quality of life. The article discusses the urgency of the problem of antibacterial drug use and reviews, from a clinical and legal point of view, the prospects for the use of enzyme-based agents as additional therapy. The mechanisms of action of enzymes, their potential effectiveness against resistant pathogens, the prevention of complications, and the possibility of combined use with antibiotics, considering legal and medical aspects, are discussed. The results of the studies demonstrate the prospects of using enzyme therapy to reduce the severity of the inflammatory process, improve the microbiocenosis state, increase the effectiveness of antibacterial therapy, and prevent complications of infectious and inflammatory diseases in gynecological practice. There is a legal justification for applying certain measures to prevent complications.

Keywords: pelvic inflammatory disease, infectious and inflammatory diseases in gynecological practice, systemic enzyme therapy, enzyme therapy in gynecological practice, legal justification for prescriptions in gynecological practice, antibacterial therapy, chronic inflammation, prevention

For citation: Apolikhina IA, Tarnaeva LA, Latfullina EZ, Gabay PG. Two-step therapy of infectious and inflammatory diseases: Clinician and lawyer views. A review. Gynecology. 2025;27(1):66–72. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203159

Кроме абсолютных патогенов у иммунокомпрометированных пациентов возбудителями ВЗОМТ могут выступать условно-патогенные микроорганизмы – *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp. и др. В ряде случаев этиологическим фактором является полимикробная ассоциация, которая в совокупности с частым эмпирическим назначением антибактериальных препаратов (АБП) способствует развитию антибиотикорезистентности. ВЗОМТ, как клинический синдром, связаны с неблагоприятными последствиями для репродуктивного здоровья: вторичным развитием бесплодия, высокой вероятностью возникновения внематочной беременности и хронических тазовых болей (ХТБ). Так, согласно исследованиям, проведенным среди женщин с клиническими признаками ВЗОМТ, в 54–70% случаев подтверждается эндометрит, в 20–89% – сальпингит [5]. В исследовании PEACH на ХТБ жаловались до 42% участниц, на бесплодие – примерно до 18% пациенток с ВЗОМТ. Данные осложнения возникали чаще у пациенток с рецидивирующими случаями ВЗОМТ [6].

Хронический эндометрит (ХЭ) – заболевание, характеризующееся длительным, непрерывным, слабовыраженным воспалением эндометрия, которое сопровождается лимфоплазматической инфильтрацией стромы эндометрия. Эндометрий, подвергающийся ежемесячным циклическим изменениям, в норме инфильтрован широким спектром иммунокомпетентных клеток, в том числе НК-клетками, макрофагами и Т-клетками. Плотность и состав данных клеток циклически меняются в течение менструального цикла. Считается, что колебания количества локальных подтипов лейкоцитов способствуют ремоделированию тканей, что делает эндометрий восприимчивым к инфекциям [7]. ХЭ вызывают *E. coli*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *G. vaginalis*, *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium*, *Yeasts*

(*Saccharomyces* и *Candida* spp.), *Mycobacterium tuberculosis* [8]. Лечение ХЭ заключается в приеме пероральных АБП на основании результатов бактериального посева и окрашивания по Граму аспирационного биоптата эндометрия. В ряде случаев после проведенной антибактериальной терапии (АБТ) возникает необходимость в повторной аспирационной биопсии эндометрия. Не существует определенного режима приема АБП при этом заболевании.

Вагиниты. Согласно проекту клинических рекомендаций (КР) Минздрава России от 2024 г. «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы», размещенному на сайте Российского общества акушеров-гинекологов, вагиниты подразделяются на следующие виды:

- 1) аэробный вагинит (АВ) – воспаление слизистой оболочки влагалища вследствие нарушения микробиотоза влагалища, которое возникает в результате воздействия аэробных и факультативно-анаэробных условно-патогенных бактерий;
- 2) кандидозный вульвовагинит (КВВ) – воспаление влагалища и преддверия влагалища, вызванное дрожжевыми грибами рода *Candida*;
- 3) десквамативный воспалительный вагинит – хроническое заболевание влагалища неизвестной этиологии и патогенеза, которое, вероятно, является более тяжелой формой АВ;
- 4) смешанный вагинит (СВ), который сопровождается одновременным присутствием как минимум 2 этиологических агентов, вызывающих симптомы и признаки вагинита [2].

Как отмечено в документе, наиболее часто СВ обусловлен сочетанием КВВ с бактериальным вагинозом (БВ). Типичными комбинациями этиологических факторов при СВ являются *T. vaginalis* на фоне БВ, а также АВ и КВВ. Смешанный вагинит обычно сопровождается образованием полимикробных биопленок.

БВ – одно из распространенных состояний, которое серьезно влияет на качество жизни женщин. БВ характеризуется увеличением количества выделений из влагалища, которые обычно сопровождаются специфическим неприятным запахом. Считается, что *G. vaginalis* связана с возбудителями БВ и, как показано в нескольких исследованиях, образует полимикробные биопленки на эпителии влагалища, усиливает экспрессию различных факторов вирулентности [9–11].

Проблема антибиотикорезистентности и неэффективности АБТ

По современным данным Международного центра по контролю за заболеваниями (Center for Disease Control – CDC), возбудители 65–80% бактериальных инфекций ассоциированы с их способностью образовывать биопленки – микробный консорциум, заключенный во внеклеточный матрикс. Образование биопленок микробными сообществами сопряжено с высокой выживаемостью микроорганизмов даже в неблагоприятных условиях, в том числе при воздействии антимикробных препаратов как селективного, так и неселективного действия. В настоящее время предлагается множество терапевтических подходов, направленных на борьбу с полимикробными биопленками. Разработаны методы, ингибирующие формирование биопленки и/или приводящие к деструкции зрелой биопленки. Так, применение бактериофагов, бактериоцинов, обработка бактериальной биопленки ферментами – биологические методы, показавшие эффективность для подавления функционирования биопленки.

Внеклеточный матрикс в биопленке играет ключевую роль при формировании лекарственной устойчивости. Высокой специфичностью воздействия на биопленки обладают некоторые ферменты, способные разрушать внеклеточный матрикс и прерывать связи между микроорганизмами, тем самым препятствуя дальнейшему функционированию биопленки [12]. Ферменты, способные гидролизовать компоненты биопленки, обладают антимикробной активностью [13]. Степень ингибирования биопленки может достигать 75–78%, что является критерием перспективности данной стратегии [14]. Так, в исследовании А.В. Устюжанина и соавт. (2024 г.) показано, что совместное применение АБП и препарата Вобэнзим, содержащего комплекс ферментов, способствует лучшей эрадикации патогенных микроорганизмов, снижает антибиотикорезистентность за счет деструкции сформировавшихся биопленок и нивелирует пленкообразующую способность условно-патогенных возбудителей [15].

Особенности течения воспалительного процесса в органах малого таза

В ряде случаев при ВЗОМТ, ХЭ, вагинитах, инфекциях мочевыводящих путей основным звеном патогенеза выступает хроническое воспаление, проявляющееся инфильтрацией мононуклеарами (лимфоцитами и макрофагами) структур репродуктивного тракта. Ввиду длительной персистенции инфекционного агента и стимуляции иммунокомпетентных клеток в ткани не происходит перехода активного воспаления в фазу регенерации, а также нарушаются регуляторные механизмы локального гомеостаза, что формирует каскад вторичных повреждений. При хроническом воспалении возникает состояние вторичного иммунодефицита – снижение эффективности гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Наблюдаются угнетение Т-зависимых иммунных реакций (сни-

жение содержания Т-хелперов, Т-супрессоров), селективная недостаточность количества В-лимфоцитов, гиперпродукция иммуноглобулина (Ig)M, торможение поглотительной и метаболической активности фагоцитов [16]. Из-за хронической активации клеточных и гуморальных воспалительных реакций повышается выработка цитокинов и других биологически активных веществ, обуславливающих нарушения микроциркуляции, экссудацию и отложение фибрина, вследствие чего формируются соединительнотканые фиброзные спайки [17], которые зачастую способствуют развитию ХТБ и бесплодия. В научных публикациях и КР, посвященных ВЗОМТ, описано множество тактик их лечения, целью которых является эрадикация инфекционного агента [2, 18–20], однако зачастую проведение исключительно АБТ не позволяет достичь полного восстановления репродуктивного здоровья пациенток. В современных исследованиях по изучению этиологии и патогенеза ВЗОМТ подчеркнута важная роль иммунной и эндокринной систем, нарушений гемодинамики и микроциркуляции органов малого таза, определяющих не только местный характер воспалительного процесса и особенности течения хронического воспаления, но и подходы к его лечению.

Соответственно, пациенткам с ВЗОМТ показана комплексная противовоспалительная терапия, влияющая на основные последствия хронического воспаления, в частности нормализующая иммунные реакции, усиливающая фагоцитоз и местную ферментативную активность, обратное развитие воспалительных инфильтратов, улучшающая реологические свойства крови и микроциркуляцию, уменьшающая выраженность отека тканей, ускоряющая обменные процессы и репарацию с предупреждением фиброзного перерождения тканей и образования спаечного процесса, нормализующая биоценоз репродуктивного тракта и мочевыводящих путей [21, 22].

Применение пероральных форм протеолитических ферментов

Вобэнзим® и Флогэнзим® – комбинированные лекарственные препараты (ЛП), содержащие комплекс протеолитических ферментов растительного и животного происхождения, механизм действия которых основан на системном противовоспалительном и фибринолитическом действии. При поступлении в организм ферменты начинают поступать в кровоток в тонком отделе кишечника. Оба препарата включают трипсин животного происхождения, расщепляющий белковые детриты, фибрин и воспалительные медиаторы, что, соответственно, способствует уменьшению выраженности отека, боли и воспаления. Бромелайн из зеленых стеблей ананаса обладает протеолитической и противовоспалительной активностью, а рутин – биофлавоноид с антиоксидантными свойствами – усиливает действие ферментов и нормализует проницаемость сосудов.

Протеазы препаратов воздействуют на организм системно и проявляют иммуномодулирующее, противовоспалительное, антиагрегантное, фибринолитическое, противоотечное и вторично анальгезирующее действие (ЛП Флогэнзим также характеризуется тромболитическим действием)^{1,2}. Противовоспалительный эффект достигается за счет расщепления медиаторов воспаления (кининов, брадикинина), уменьшения отека благодаря расщеплению фибрина и нормализации проницаемости стенок сосудов, потенциальной модуляции иммунного ответа и антиоксидантного действия рутина.

¹Вобэнзим. Инструкция по медицинскому применению препарата. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c1cd135-019e-4be4-b0ec-af7c7c815fb8. Ссылка активна на 05.01.2025.

²Флогэнзим. Инструкция по медицинскому применению препарата. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d79080e-f39d-4a10-8493-3b8503b1447f. Ссылка активна на 05.01.2025.

Вобэнзим представляет собой комбинацию 7 энзимов (бромелаина, папаина, трипсина, химотрипсина, амилазы, липазы, панкреатина) и рутозида тригидрата. Ускоряя распад медиаторов воспаления, препарат способствует нормализации активности системы комплемента, осуществляет стимуляцию и регуляцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток, активизирует противоопухолевый иммунитет, регулирует уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, уровень Ig и антител. Препарат, обладая ферментативным действием, ускоряет резорбцию токсических продуктов и некротизированных тканей, улучшает трофику тканей, способствует уменьшению воспалительного отека и улучшению проникновения ЛП в очаг воспаления, повышает концентрацию АБП в очаге инфекции, что в свою очередь повышает эффективность их применения. Энзимы, входящие в состав препарата Вобэнзим, снижают риск нежелательных явлений АБТ, корректируют дисбиотические процессы, способствуют поддержанию нормоценоза [23]. Фибринолитическое действие ферментов предотвращает тромбообразование и улучшает микроциркуляцию, способствуя доставке кислорода и питательных веществ в ткани, удалению продуктов метаболизма.

Препарат Флогэнзим представляет собой комбинацию двух высокоактивных протеолитических энзимов растительного и животного происхождения (бромелаин и трипсин) и ангиопротектора рутозида тригидрата в больших концентрациях по сравнению препаратом Вобэнзим, благодаря чему он показан пациентам в послеоперационном периоде для улучшения регенерации тканей, исходов операции и с целью предупреждения развития осложнений. Энзимы препарата положительно влияют на микроциркуляцию, доставку кислорода и питательных веществ в поврежденные ткани, снижают выраженность воспаления в очаге повреждения, способствуют поддержанию физиологического процесса регенерации и ускорению восстановления функции органов и тканей².

Эффективность препарата Флогэнзим в гинекологической практике показана в исследованиях [24].

Анализ имеющейся литературы показывает, что Вобэнзим эффективен в комплексной терапии ВЗОМТ и их последствий, в частности препарат сокращает сроки клинического выздоровления и продолжительность госпитализации, снижает риск рецидивов острого воспаления и повышает шансы на спонтанное деторождение в дальнейшем [25].

Согласно проспективному многоцентровому исследованию Ю.Э. Доброхотовой и соавт. [26] лечение препаратом Вобэнзим® в комбинации с АБП у пациенток с неспецифическим цервицитом в сочетании с эктопией шейки матки снижает выраженность симптомов и их продолжительность, а также способствует восстановлению микробиоты. По результатам кольпоскопического и цитологического исследований установлено, что Вобэнзим способствует снижению числа симптомов, относящихся к критериям воспалительного и диспластических процессов.

Эффективность применения препарата Вобэнзим проанализирована коллегами-урологами в систематическом обзоре с метаанализом с включением данных 1292 пациентов с хроническим бактериальным простатитом. Комплексное лечение, в том числе препаратом Вобэнзим, в 11 раз увеличивает шансы полной эрадикации возбудителей хронического бактериального простатита и приводит к увеличению числа CD4- и CD8-лимфоцитов, повышению фагоцитарной активности лимфоцитов, уровня комплемента CH-100 и IgM, G, A [27].

Показано, что при комбинированной терапии противомикробными препаратами и Вобэнзим® повышается эффективность терапии, уменьшается вероятность развития

нежелательных и токсических эффектов химиотерапии, нормализуется состояние микробиоты кишечника [28].

Применение Флогэнзима в хирургической практике ассоциировано со снижением осложнений как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. При использовании Флогэнзима в послеоперационном периоде у 716 пациентов зарегистрировано снижение выраженности болевого синдрома и отека, существенно уменьшен риск возникновения осложнений и развития спаечной болезни [29].

Несмотря на значительные позитивные результаты применения, системная энзимотерапия пока не включена в российские КР. Однако с учетом особой медико-социальной важности проблем бесплодия и ХТБ нам представляется оправданным рассмотреть возможность назначения ферментных препаратов в дополнение к стандартным рекомендациям.

Юридические аспекты применения Вобэнзим и Флогэнзим в качестве дополнительной терапии при воспалительных процессах

С 1 января 2022 г. КР приобрели особый статус и стали обязательными к применению (п. 3 ч. 1 ст. 37 Федерального закона [ФЗ] №323). Речь идет о КР нового поколения, которые разработаны и утверждены с 1 января 2019 г. по специальным правилам. Главными маркерами таких «законных» КР являются одобрение научно-практическим советом Минздрава России и размещение в рубрикаторе КР Минздрава России.

По проблеме воспалительных заболеваний женских тазовых органов разработаны 2 КР. Так, на 2021–2023 гг. принимались КР, согласно которым положения о профилактике упоминались в отдельном разд. 5 и касались профилактики самого заболевания, а не состояний (осложнений), которые возникают во время и после лечения заболевания. Данные КР учтены при формировании программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медпомощи на 2025 г.

24 сентября 2024 г. в рубрикаторе КР размещены новые КР «Воспалительные болезни женских тазовых органов», которые применяются начиная с 1 января 2025 г., а в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи они будут учтены только с 2026 г. В данном документе, в отличие от ранее действовавшего, кроме раздела профилактики, который касается только профилактики самого заболевания, профилактика послеоперационных осложнений упоминается в разделе «Медицинская реабилитация». В приведенных КР речь о профилактике послеоперационных осложнений ведется исключительно в контексте реабилитационных мероприятий и касается раннего послеоперационного периода, а также только немедикаментозной реабилитации (физиотерапевтических вмешательств) [20].

Раздел о профилактике предусмотрен проектом КР «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы» (проект на 2024 г.), где прямо указано, что профилактические меры направлены на предупреждение заболеваний, которым посвящены данные КР. Никаких иных положений о профилактике осложнений, в том числе в разделе медицинской реабилитации, в проекте нет [2].

Иными словами, в приведенных КР речь идет о профилактике ВЗОМТ и воспалительных болезней шейки матки, влагалища и вульвы. Указанные положения не касаются профилактики осложнений указанных нозологий, многие из которых являются отдельным состоянием и имеют отдельный код Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Следовательно, по правилам ч. 3 ст. 37 ФЗ №323 в отношении таких состоя-

ний должны быть разработаны отдельные КР. Так, спаянная болезнь имеет отдельный код МКБ-10 – N73.6, а нарушения микроциркуляции можно отнести к коду МКБ-10 I79.8. В рубрикаторе КР отсутствуют КР по данным состояниям.

Если отсутствуют КР, утвержденные в соответствии с требованиями ст. 37 ФЗ №323, то применяются иные научные источники, например практические рекомендации профессиональных сообществ и прочие документы. Возможность использования иных научных источников, кроме КР, подтверждена судебной практикой (постановлением Восьмого Арбитражного апелляционного суда от 3 февраля 2022 г. №А75-6772/2021, решением Арбитражного суда Архангельской области от 10 ноября 2022 г. №А05-567/2022), несмотря на то что такие послабления законодательными актами не предусмотрены. Соответственно, при решении вопроса о назначении ЛП лечащий врач может опираться на научные источники.

Особенно актуально то, что, согласно ч. 2 ст. 70 ФЗ №323, лечащий врач организует своевременное квалифицированное обследование и терапию пациента, предоставляет информацию о состоянии его здоровья.

Согласно профессиональному стандарту врача акушера-гинеколога, утвержденному приказом Минтруда России от 19 апреля 2021 г. №262н, трудовыми действиями при исполнении такой трудовой функции, как назначение и проведение лечения пациенткам с гинекологическими заболеваниями, в период беременности, послеродовой период, после прерывания беременности, являются профилактика и лечение осложнений, побочных действий, нежелательных реакций, в том числе серьезных и непредвиденных, возникших у пациенток в период беременности, в послеродовой период, после прерывания беременности, с гинекологическими заболеваниями и доброкачественными диффузными изменениями молочных желез в результате медицинских вмешательств, в том числе хирургических, применения ЛП, медицинских изделий, немедикаментозной терапии. Для приведенной трудовой функции необходимо знание принципов профилактики и лечения осложнений, побочных действий, нежелательных реакций, в том числе серьезных и непредвиденных, возникших в результате медицинских вмешательств, в том числе хирургических, применения ЛП, медицинских изделий, немедикаментозной терапии у пациенток в период беременности, родов, послеродовой период, после прерывания беременности, с гинекологическими заболеваниями и доброкачественными диффузными изменениями молочных желез.

Необходимость соблюдения лечащими врачами профессиональных стандартов в части требований профилактики и лечения осложнений подтверждена судебной практикой (постановлением Заволжского районного суда г. Ульяновска Ульяновской области от 13 мая 2020 г. №1-303/2020).

Таким образом, исходя из анализа указанных норм, следует, что на лечащем враче лежит обязанность проводить не только терапию, но и профилактику осложнений.

Заключение

Инфекционно-воспалительные заболевания широко распространены и имеют серьезные последствия для репродуктивного здоровья женщин. Ранняя диагностика и адекватная терапия, основанная на определении этиологического агента, учитывающая возможность полимикробной инфекции и развития антибиотикорезистентности, являются ключевыми факторами в профилактике осложнений.

Лечащему врачу необходимо проводить профилактику и терапию осложнений в силу установленных требований

действующего законодательства РФ (согласно ФЗ №323, профессиональным стандартам).

Мы полагаем, что лечащий врач может назначить ЛП, если не приняты КР или стандарты медицинской помощи. В ситуации с ЛП Вобэнзим и Флогэнзим необходимо исходить из цели использования. Если целью является профилактика осложнений, в отношении которых не приняты КР, то указанные препараты могут быть назначены лечащим врачом, при этом решение врачебной комиссии не требуется. Применение возможно, например, с целью профилактики такого состояния, как спаянная болезнь, или нарушения микроциркуляции.

Для улучшения исходов заболевания и повышения качества жизни пациенток необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение патогенеза инфекционно-воспалительных заболеваний, особенно ВЗОМТ, и разработка новых методов лечения и профилактики, в том числе осложнений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Савичева А.М., Соколовский Е.В., Тапильская Н.И., и др. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии: руководство для врачей. Под ред. Э.К. Айламазяна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Savicheva AM, Sokolovskii EV, Tapil'skaia NI, et al. Infektsionno-vospalitel'nye zabolovaniia v akusherstve i ginekologii: rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. E.K. Ailamaziana. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
2. Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы. Проект клинических рекомендаций Минздрава России 2024. Режим доступа: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Ссылка активна на 05.06.2023 [Vospalitel'nye bolezni sheiki matki, vlagalishcha i vul'vy. Proekt klinicheskikh rekomendatsii Minzdrava Rossii 2024. Available at: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Accessed: 05.06.2023 (in Russian)].
3. World Health Organization. Guidelines for the Management of Symptomatic Sexually Transmitted Infections. WHO; Geneva, Switzerland, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168>. Accessed: 05.06.2023.
4. Cannovo N, Bianchini E, Gironacci L, et al. Sexually Transmitted Infections in Adolescents and Young Adults: A Cross Section of Public Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(4):501. DOI:10.3390/ijerph21040501

5. Mitchell CM, Anyalechi GE, Cohen CR, et al. Etiology and Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease: Looking Beyond Gonorrhea and Chlamydia. *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl. 2):29-35. DOI:10.1093/infdis/jiab067
6. Trent M, Bass D, Ness RB, Haggerty C. Recurrent PID, subsequent STI, and reproductive health outcomes: findings from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study. *Sex Transm Dis*. 2011;38(9):879-81. DOI:10.1097/OLQ.0b013e31821f918c
7. Singh N, Sethi A. Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):538-46. DOI:10.5935/1518-0557.20220015
8. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344-50. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
9. Gaspar C, Rolo J, Cerca N, et al. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) Gardnerella spp. Biofilms. *Pathogens*. 2021;10(3):261. DOI:10.3390/pathogens10030261
10. Castro J, Lima Â, Sousa LGV, et al. Crystal Violet Staining Alone Is Not Adequate to Assess Synergism or Antagonism in Multi-Species Biofilms of Bacteria Associated With Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:795797. DOI:10.3389/fcimb.2021.795797
11. Zhao A, Sun J, Liu Y. Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1137947. DOI:10.3389/fcimb.2023.1137947
12. Ivanova K, Fernandes MM, Francesko A, et al. Quorum-Quenching and Matrix-Degrading Enzymes in Multilayer Coatings Synergistically Prevent Bacterial Biofilm Formation on Urinary Catheters. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015;7(49):27066-77. DOI:10.1021/acsami.5b09489
13. Tan Y, Ma S, Leonhard M, et al. Co-immobilization of cellobiose dehydrogenase and deoxyribonuclease I on chitosan nanoparticles against fungal/bacterial polymicrobial biofilms targeting both biofilm matrix and microorganisms. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;108:110499. DOI:10.1016/j.msec.2019.110499
14. Perwez M, Mazumder JA, Noori R, Sardar M. Magnetic combi CLEA for inhibition of bacterial biofilm: A green approach. *Int J Biol Macromol*. 2021;186:780-8. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2021.07.091
15. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биопленок штаммов бактерий. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2024;69(1-2):10-4 [Ustyuzhanin AV, Chistyakova GN, Remizova II. Study of the Wobenzym Enzyme Preparation Effect on the Formation of Bacterial Biofilms. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2024;69(1-2):10-4 (in Russian)].
16. Jaiyeoba O, Lazenby G, Soper DE. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(1):61-70. DOI:10.1586/eri.10.156
17. Сурцова Е.А., Опруженков А.В. Особенности ультразвуковой диагностики хронического воспаления матки. В: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сборник материалов внутривузовской научно-практической конференции. Ростов н/Д: Ростовский государственный медицинский университет, 2023 [Surtsova EA, Opruzhenkov AV. Osobennosti ul'trazvukovoi diagnostiki khronicheskogo vospaleniia матки. V: Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii: sbornik materialov vnutrivuzovskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Rostov-on-Don: Rostovskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2023 (in Russian)].
18. Прилепская В.Н., Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Prilepskaia VN, Iaglov VV. Vospalitel'nye zabolevaniia organov malogo taza. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian)].
19. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Sukhikh GT, Shurshalina AV. Khronicheskii endometrit. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
20. Воспалительные болезни женских тазовых органов. 2024. Клинические рекомендации. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/643_2 Ссылка активна на 05.06.2023 [Vospalitel'nye bolezni zhenskikh tazovykh organov. 2024. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/643_2. Accessed: 05.06.2023 (in Russian)].
21. Гинекология. Под ред. В.Е. Раздинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Ginekologiya. Pod red. V.E. Razdinskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
22. Прилепская В.Н., Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Prilepskaia VN, Iaglov VV. Vospalitel'nye zabolevaniia organov malogo taza. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian)].
23. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., и др. Эффективность и приемлемость системной энзимотерапии в комплексном лечении вульвовагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами. Результаты рандомизированного исследования. *Гинекология*. 2024;26(3):200-9 [Prilepskaia VN, Mezhevitinova EA, Abakarova PR, et al. The effectiveness and acceptability of systemic enzyme therapy in the complex treatment of vulvovaginitis caused by opportunistic microorganisms: Open-label single-center prospective comparative randomized study. *Gynecology*. 2024;26(3):200-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.3.202867
24. Аполихина И.А. Роль системной энзимотерапии препаратом Флогэнзим в профилактике послеоперационных осложнений в гинекологической практике. *Фарматека*. 2023;30(4-5):133-7 [Apolikhina IA. The role of systemic enzyme therapy with Phlogenzym in the prevention of postoperative complications in gynecological practice. *Farmateca*. 2023;30(4-5):133-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2023.4-5.133-137
25. Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Кузнецов Р.Э., Полетова Т.Н. Дискуссионные вопросы антибиотикотерапии и системной энзимотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза. *Гинекология*. 2024;26(4):318-24 [Podzolkova NM, Fadeev IE, Kuznetsov RE, Poletova TN. Discussions on antibiotic therapy and systemic enzyme therapy for pelvic inflammatory disease: A review. *Gynecology*. 2024;26(4):318-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.4.202897
26. Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А., Косик Н.В., и др. Терапия неспецифического цервицита в сочетании с дисплазией шейки матки. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования.
27. Куприянов Ю.А., Зайцев А.В., Берников А.Н., и др. Эффективность препарата Вобэнзим в комбинированной терапии хронического бактериального простатита. Результаты систематического обзора и метаанализа. *Урологические ведомости*. 2024;14(1):51-64 [Kupriyanov YuA, Zaitsev AV, Bernikov AN, et al. Effectiveness of Wobenzym in combined therapy of chronic bacterial prostatitis. Results of systematic review and meta-analysis. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2024;14(1):51-64 (in Russian)]. DOI:10.17816/uroved626639
28. Biziulevicius GA. Where do the immunostimulatory effects of oral proteolytic enzymes ('systemic enzyme therapy') come from? Microbial proteolysis as a possible starting point. *Med Hypotheses*. 2006;67(6):1386-8. DOI:10.1016/j.mehy.2006.05.051
29. Нурмаков А.Ж., Баймухамедов А.А., Надыров М.Т. Эффективность полиэнзимного препарата Вобэнзим плюс в хирургии. *Медицина*. 2016;6:22-8 [Nurmakov AZH, Baimukhamedov AA, Nadyrov MT. Effektivnost' polienzimnogo preparata Vobenzim plus v khirurgii. *Meditsina*. 2016;6:22-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

17.01.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Современные подходы к диагностике и профилактике гиперплазии эндометрия

И.В. Кузнецова^{✉1}, Э.Р. Ведзижева²

¹ООО «Витбиомед+», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Проблема гиперплазии эндометрия (ГЭ) сохраняет свою значимость на протяжении многих лет прежде всего по причине связи патологической пролиферации эндометрия с развитием злокачественной опухоли матки. Факторы риска рака эндометрия (РЭ) известны, среди них важную роль играет доброкачественная ГЭ, тогда как атипичская ГЭ относится, скорее, к прогностическим факторам развития аденокарциномы. Основным клиническим симптомом ГЭ являются аномальные маточные кровотечения, однако данный симптом не специфичен и встречается при большом числе гинекологических и негинекологических заболеваний. Во избежание ненужных инвазивных вмешательств в мире разрабатываются клинико-лабораторные критерии, которые позволяют отбирать для дальнейших диагностических манипуляций пациенток с высоким риском ГЭ/неоплазии эндометрия. В статье обсуждаются современные подходы к инструментальной диагностике и клинической оценке факторов риска у женщин в репродуктивном периоде и постменопаузе с симптомами и без симптомов маточных кровотечений. Лечение ГЭ, особенно при наличии клеточной атипии, достаточно сложно и не всегда эффективно, поэтому профилактика ГЭ и РЭ представляется лучшим стратегическим выбором. С этой целью могут использоваться комбинированные оральные контрацептивы, канцеропротективный потенциал которых хорошо известен. Приводятся варианты выбора комбинированных оральных контрацептивов, наиболее подходящих для контрацепции у женщин с риском ГЭ и РЭ.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, аномальные маточные кровотечения, постменопаузальные кровотечения, факторы риска, комбинированные оральные контрацептивы, прогестины

Для цитирования: Кузнецова И.В., Ведзижева Э.Р. Современные подходы к диагностике и профилактике гиперплазии эндометрия. Гинекология. 2025;27(1):73–80.

DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203179

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Current approaches to diagnosing and preventing endometrial hyperplasia: A review

Irina V. Kuznetsova^{✉1}, Elina R. Vedzizheva²

¹Vitbiomed+ LLC, Moscow, Russia;

²Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

The problem of endometrial hyperplasia (EH) has been relevant for many years, primarily due to the association of abnormal endometrial proliferation with uterus malignancies. Endometrial cancer (EC) risk factors are known, with benign EH being one of the most important, while atypical EH is more likely to be a prognostic factor for the development of adenocarcinoma. The main clinical symptom of EH is abnormal uterine bleeding, but this symptom is not specific and occurs in many gynecological and non-gynecological conditions. In order to avoid unnecessary invasive interventions, clinical and laboratory criteria are being developed for selecting patients with a high risk of EH/endometrial neoplasia and for further diagnostic manipulations. The article discusses modern approaches to instrumental diagnosis and clinical assessment of risk factors in women of reproductive age and the postmenopausal period with and without symptoms of uterine bleeding. Treatment of EH, especially in the presence of cellular atypia, is challenging and not consistently effective, so prevention of EH and EC is the best strategic choice. For this purpose, combined oral contraceptives can be used due to their well-known carcinoprotective potential. The options for the choice of combined oral contraceptives most suitable for contraception in women at risk of EH and EC are given.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrial cancer, abnormal uterine bleeding, postmenopausal bleeding, risk factors, combined oral contraceptives, progestins

For citation: Kuznetsova IV, Vedzizheva ER. Current approaches to diagnosing and preventing endometrial hyperplasia: A review. Gynecology. 2025;27(1):73–80.

DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203179

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) на протяжении многих лет остается одной из наиболее актуальных проблем в гинекологической практике. Ее значимость определяется прежде всего тесной связью с риском развития рака

эндометрия (РЭ) – одного из наиболее распространенных злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин [1, 2]. Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости РЭ, что во многом обусловлено общим

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов, зам. ген. дир. по научно-исследовательской работе ООО «Витбиомед+». E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Ведзижева Элина Руслановна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева»

✉ Irina V. Kuznetsova – D. Sci. (Med.), Prof., Vitbiomed+ LLC. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5541-3767

Elina R. Vedzizheva – Cand. Sci. (Med.), Pletnev City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-4183-1252

старением населения и увеличением распространенности ожирения в популяции [3]. Хотя большинство случаев ЗНО эндометрия диагностируется в постменопаузальном периоде, 5–30% всех случаев приходится на пременопаузальный возраст, при этом риск развития онкологического процесса у женщин в пременопаузе составляет 1,33%.

И в репродуктивном, и в постфертильном периодах жизни ГЭ представляет сложное для курации заболевание ввиду отсутствия ясных клинических и лабораторных маркеров диагноза и прогноза. В процессе диагностики ГЭ необходимо принимать во внимание весь комплекс клинических и лабораторных данных, а также шире применять доступные средства профилактики ГЭ и неоплазии эндометрия (НЭ) в гинекологической практике.

Клиническая диагностика патологии эндометрия

Основным клиническим проявлением как гиперпластических, так и неопластических процессов эндометрия являются маточные кровотечения (МК), которые в репродуктивном возрасте классифицируются как аномальные МК (АМК), а в постменопаузе – как постменопаузальные МК (ПМК) [4, 5]. Последние определяются как любые вагинальные кровотечения, возникающие после 12-месячного периода аменореи у женщин, достигших возраста естественной менопаузы.

ГЭ и НЭ являются лишь одной из многих возможных причин АМК и ПМК [4]. Распространенность данных состояний среди женщин с жалобами на кровотечения варьирует в широких пределах, отличаясь по частоте встречаемости в зависимости от их клинических характеристик. Для АМК, ассоциированных с ГЭ, наиболее характерен нерегулярный, трудно предсказуемый характер кровотечений, хотя патологические изменения эндометрия могут проявляться и регулярными, но чрезмерно обильными или длительными менструальными кровотечениями. Обильные менструальные кровотечения не связаны с риском НЭ, тогда как у женщин с кровотечениями при отсутствующем ритме менструаций риск РЭ повышается [6]. Особую озабоченность вызывают случаи гиперпластических изменений различной степени выраженности у пациенток с олиго- и аменореей, поскольку отсутствие характерной клинической симптоматики существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания и создает предпосылки для развития его тяжелых форм [7].

ПМК всегда требуют внимания, поскольку могут быть индикатором серьезной патологии эндометрия. По данным современных исследований, среди женщин с ПМК атипичская ГЭ (АГЭ) выявляется в 8–10% случаев, а РЭ – в 10–17% [8, 9]. При этом кровотечения могут быть обусловлены и другими состояниями, включая доброкачественные полипы эндометрия или цервикального канала, атрофические изменения слизистой оболочки, а также различные негинекологические причины. Между тем заслуживает внимания тот факт, что полипы эндометрия, традиционно рассматриваемые как доброкачественные образования, в постменопаузальном периоде могут иметь определенный злокачественный потенциал [10]. Данное обстоятельство, наряду с высокой частотой выявления онкологической патологии, обуславливает необходимость проведения биопсии эндометрия у большинства пациенток с ПМК. Тем не менее для минимизации необоснованных вмешательств перед решением вопроса о необходимом комплексе обследований рекомендуется оценивать клинические факторы риска РЭ.

В повседневной клинической практике ключевое значение для определения тактики диагностики и лечения имеет анамнестическая оценка вероятности развития ГЭ и осо-

бенно НЭ [11, 12]. При этом важно понимать, что спектр факторов риска для доброкачественных и злокачественных поражений может различаться, что объясняется более существенной ролью генетических изменений в патогенезе рака [13]. В современной классификации доброкачественная ГЭ без атипии рассматривается как фактор риска, тогда как АГЭ относится к прогностическим факторам РЭ [14]. Такое разграничение основано на существенных отличиях в вероятности прогрессирования патологического процесса: при АГЭ годовая заболеваемость РЭ достигает 8,2% (95% доверительный интервал – ДИ 3,9–17,3%), а вероятность наличия недиагностированной карциномы составляет 32,6% (95% ДИ 24,1–42,4 %) [15]. При этом факторы риска АГЭ и РЭ во многом совпадают, а существенные различия наблюдаются только в отношении ожирения, которое играет более значимую роль в развитии первого патогенетического варианта карциномы.

Среди ключевых факторов риска АГЭ и РЭ особого внимания заслуживают отсутствие беременностей и родов, избыточная масса тела (МТ), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), раннее менархе и поздняя менопауза [16]. Отдельно следует отметить наследственные факторы: у женщин с синдромом Линча (с наследственным неполипозным колоректальным раком) кумулятивная частота развития карциномы эндометрия к 70 годам достигает 20–60% [6]. Примечательно, что распространенность синдрома Линча при РЭ сопоставима с таковой при АГЭ [17].

СПКЯ заслуживает особого внимания в контексте риска ГЭ и РЭ, обусловленного длительной неконтролируемой эстрогенной стимуляцией [6]. Метаанализ исследований, охватывающих 1968–2008 гг., показал почти трехкратное увеличение риска РЭ у пациенток с данной патологией [18]. Согласно результатам метаанализа 2022 г. отношение шансов развития РЭ у больных с СПКЯ составило 2,2 (95% ДИ 1,03–4,07) [19]. Интересно отметить, что в ряде исследований связь между СПКЯ и РЭ существенно ослабевала после проведения коррекции по индексу МТ [20], что подчеркивает значимость ожирения как самостоятельного фактора риска [6].

К важным факторам риска относятся и различные метаболические нарушения (МН), связанные с ожирением, включая сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность и метаболический синдром. Следует отметить, что использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) женщинами с МН, в том числе с СПКЯ, может частично нивелировать негативное влияние перечисленных состояний и заболеваний в отношении РЭ благодаря мощному профилактическому потенциалу данных препаратов [21].

В контексте ятрогенных факторов риска особого внимания заслуживает применение тамоксифена – селективного модулятора эстрогеновых рецепторов, широко используемого в лечении и профилактике рака молочной железы. У женщин в постменопаузе прием тамоксифена ассоциирован с 2–3-кратным повышением относительного риска развития РЭ вследствие его эстрогеноподобной активности [11]. Для минимизации неблагоприятных последствий лечения тамоксифеном рекомендуется оценка состояния эндометрия с помощью трансвагинального ультразвукового исследования (ТВ-УЗИ), а при необходимости – соногистерография (СГГ) или амбулаторная гистероскопия перед началом лечения.

Современные методы инструментально-лабораторной диагностики

За последние 20 лет ТВ-УЗИ существенно расширило диагностические возможности в оценке состояния эндомет-

рия. Данный метод позволяет не только выявить наличие патологических изменений, но и с высокой точностью предположить их характер [22, 23]. Ключевым параметром при проведении ТВ-УЗИ является оценка толщины эндометрия (ТЭ), которая определяется как максимальный переднезадний размер срединного маточного эхо-сигнала в продольной плоскости сканирования [24]. Однако диагностическая значимость данного показателя существенно различается у пациенток в пре- и постменопаузе.

У женщин в пременопаузе проведение ТВ-УЗИ преследует главную цель – дифференциальную диагностику причин АМК. Чувствительность метода весьма высока и достигает 94% в определении внутриматочной патологии, такой как миома матки (ММ) и полипы эндометрия [25]. В репродуктивном периоде диагностическая ценность ТВ-УЗИ в отношении выявления неопластических процессов эндометрия остается предметом дискуссий. Это связано с тем, что циклические гормональные изменения обуславливают значительную вариабельность ТЭ [26]. Оптимальным временем для проведения исследования считаются 4–6-й дни менструального цикла (МЦ), когда ТЭ минимальна [27]. Однако при АМК, особенно на фоне нарушенного менструального ритма, соблюдать это условие часто затруднительно.

В литературе обсуждается пороговое значение ТЭ, равное 8 мм, как критерий для скрининга гиперпластических и неопластических процессов у женщин с АМК [28], при этом чувствительность приведенного показателя может достигать 100%. Однако следует учитывать, что у пациенток с верифицированным РЭ средняя ТЭ составляет около 18,5 мм, а использование порогового значения 8 мм ассоциировано с высокой частотой ложноположительных результатов [27].

Двадцатилетний опыт исследований в рассматриваемой области привел к заключению о том, что изолированная оценка ТЭ без учета других параметров не может считаться надежным диагностическим критерием в пременопаузе [29]. Для повышения диагностической точности необходимо учитывать дополнительные эхографические характеристики, такие как неравномерность утолщения, неоднородность структуры и особенности васкуляризации эндометрия [30]. При доплерометрическом исследовании признаками, повышающими вероятность неопластического процесса, являются низкие индексы резистентности и пульсации, а также снижение пиковой систолической скорости кровотока [31].

Соответственно, для адекватного отбора пациенток репродуктивного возраста с целью проведения инвазивной диагностики необходим комплексный подход, учитывающий наличие клинических симптомов, факторов риска и результаты УЗИ. При этом особое значение имеет выполнение ТВ-УЗИ на 4–6-й день от начала кровотечения с детальной оценкой структуры, ТЭ и характеристик кровотока. Важно отметить, что нормальная эхоструктура эндометрия при ТЭ менее 8 мм является высокочувствительным маркером отсутствия гиперпластических и неопластических изменений [27–29].

Диагностические возможности ТВ-УЗИ существенно расширяются при обследовании женщин в постменопаузе, что обусловлено отсутствием циклических гормональных влияний на эндометрий в этот период. Тем не менее следует учитывать, что на ТЭ могут влиять различные факторы, включая паритет, индекс МТ, наличие ММ, прием тамоксифена, объем матки и яичников, а также уровень эстрадиола в крови [32]. Несмотря на приведенные ограничения, измерение ТЭ остается основным инструментом для определения необходимости дальнейшего обследования.

Особое внимание уделяется определению оптимального порогового значения ТЭ для женщин с ПМК. Согласно результатам масштабного метаанализа, включившего данные 44 исследований с участием более 17 тыс. пациенток, наиболее информативным является пороговое значение 5 мм [33]. Использование данного критерия позволило сократить количество необходимых инвазивных диагностических процедур на 17% при сохранении высокой диагностической точности.

Еще более высокой отрицательной прогностической ценностью в отношении РЭ обладает пороговое значение 4 мм [34]. Однако важно учитывать, что у пациенток с ПМК, другими факторами риска (с ожирением, СПКЯ в анамнезе, сахарным диабетом 2-го типа, атипичными изменениями в цитологии шейки матки, отягощенным семейным анамнезом) частота выявления РЭ может достигать 8,5% даже при ТЭ менее 4 мм. Повысить чувствительность неинвазивного тестирования помогает использование промежуточного диапазона ТЭ (3–5 мм) как показателя для динамического наблюдения с повторным проведением ТВ-УЗИ [33]. При этом следует подчеркнуть, что длительно персистирующее или рецидивирующее МК требует проведения морфологической верификации диагноза независимо от ТЭ, поскольку некоторые варианты РЭ, в частности серозный и светлоклеточный, могут развиваться при минимальной ТЭ [35].

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о тактике ведения пациенток с бессимптомным утолщением эндометрия, выявленным при профилактическом УЗИ. В большинстве клинических рекомендаций подчеркивается, что у женщин в постменопаузе без кровотечений проведение скрининга РЭ нецелесообразно [23, 36, 37]. Тем не менее случайное обнаружение утолщенного эндометрия требует определенного диагностического алгоритма, учитывая, что около 15% случаев РЭ протекают бессимптомно. Большинство гайдлайнов ориентируют клинициста на величину ТЭ, равную 11 мм, для отбора пациенток с целью проведения дальнейших диагностических манипуляций [34, 38]. Значительная разница ($p=0,036$) в доброкачественных и злокачественных поражениях эндометрия наблюдалась между двумя группами женщин в постменопаузе, стратифицированных с использованием отсечения $ТЭ \geq 11$ мм [25]. Специфичность и положительная прогностическая ценность метода для полипов эндометрия составили 84,4 и 92,7% соответственно.

В тех случаях, когда результаты ТВ-УЗИ не позволяют сделать однозначное заключение о состоянии эндометрия, особенно при наличии сопутствующей патологии миометрия (ММ, аденомиоза) или перенесенных ранее операций на матке, целесообразно применение дополнительных методов визуализации [34, 38], к которым относятся СГТ с использованием физиологического раствора или геля, а также амбулаторная гистероскопия.

СГТ приобретает особую ценность в ситуациях, когда выраженное утолщение эндометрия затрудняет дифференциальную диагностику между очаговой и диффузной патологией. Метод демонстрирует высокие показатели чувствительности и специфичности: для диагностики полипов эндометрия данные показатели составляют 93 и 81% соответственно, для субмукозной ММ – 94 и 81% [39]. При этом частота ложноположительных результатов не превышает 5,4% для полипов и 4,25% для ММ, а ложноотрицательных – 0,10 и 0,11% соответственно. В недавнем метаанализе исследований, в котором использовали гистероскопию в качестве референсного метода диагностики полипов, продемонстрирована чувствительность СГТ на уровне 85,1% при

Таблица 1. Классификация ГЭ согласно Всемирной организации здравоохранения, 2014 г.**Table 1. Classification of endometrial hyperplasia according to the World Health Organization, 2014**

Новый термин	Синонимы	Код Международной классификации болезней 10-го пересмотра	Генетические изменения	Сосуществующая инвазивная эндометриальная карцинома	Прогрессия до инвазивной карциномы
ГЭ без атипии	Доброкачественная ГЭ, простая не-АГЭ, сложная ГЭ без атипии, эндометриальная гиперплазия (Endometrial Hyperplasia – EH)	N85.0 – железистая ГЭ	Низкое число соматических мутаций в отдельных железах, отсутствие морфологических изменений при окрашивании гематоксин-эозином	Менее 1%	Относительный риск 1,01–1,03
АГЭ	Сложная АГЭ, простая АГЭ, эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (Endometrial Intraepithelial Neoplasia – EIN)	N85.1 – аденоматозная ГЭ	Множество генетических изменений, типичных для эндометриального рака, в том числе микросателлитная нестабильность, инактивация <i>PAX</i> , мутации <i>PTEN</i> , <i>KRAS</i> и <i>CTNNB</i> (β-катехин)	25–33% [50] 59% [51]	Относительный риск 14–45

специфичности 84,5% [40]. Приведенные данные позволяют рекомендовать СГТ как эффективный метод первичной оценки состояния полости матки у пациенток с кровотечениями или бессимптомным утолщением эндометрия в постменопаузе для определения необходимости проведения гистероскопии и выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Морфологическая верификация диагноза при патологии эндометрия сопряжена с двумя основными проблемами: сложностями получения репрезентативного материала (с проблемой преаналитического этапа) и трудностями интерпретации гистологической картины (с проблемой аналитического этапа). Каждая из этих проблем требует отдельного рассмотрения и комплексного подхода к их решению.

На преаналитическом этапе ключевое значение имеет выбор оптимального метода получения образцов эндометрия. Биопсия и раздельное диагностическое выскабливание без визуального контроля демонстрируют достаточную информативность только при распространенных процессах, захватывающих более 50% площади эндометрия [34]. Такой подход может быть оправдан в тех случаях, когда данные УЗИ с высокой вероятностью указывают на наличие РЭ, а также при планировании гистерэктомии.

Гистероскопия позволяет провести визуальную оценку состояния полости матки и выполнить прицельную биопсию подозрительных участков, что важно в ситуациях неопределенного риска АГЭ или РЭ. Однако следует учитывать, что метод имеет определенные ограничения, связанные не только с квалификацией специалиста, но и с тем, что атипические и неопластические изменения на начальных этапах развития могут иметь микроскопический характер и быть недоступными для визуальной идентификации [41]. При выявлении АГЭ по результатам первичной биопсии необходимо проводить повторное выскабливание под контролем гистероскопии с полным удалением эндометрия, что обусловлено высокой частотой (до 30%) сосуществующего РЭ при АГЭ [40]. В ситуациях первоначально высокого риска АГЭ или РЭ у молодых женщин гистероскопия выполняет роль вспомогательного метода, обеспечивающего только контроль полноты удаления эндометрия для последующего морфологического исследования [42]. Следует подчеркнуть, что полноценный юретаж у женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в сохранении фертильности, может рассматриваться как метод выбора, поскольку тотальное удаление эндометрия является неотъемлемой частью консервативного лечения.

В постменопаузе, напротив, гистероскопия рассматривается как «золотой стандарт» диагностики патологии эндо-

метрия [43]. Особую ценность исследование приобретает при персистирующих кровотечениях или в случаях, когда результаты ТВ-УЗИ не позволяют достоверно исключить наличие гиперпластических или неопластических изменений. Метод демонстрирует высокую диагностическую эффективность при патологии эндометрия, с показателями чувствительности 75–90%, специфичности 77–95%, положительной прогностической ценности 58–83% и отрицательной прогностической ценности 79–87% [8, 44]. При выявлении различных состояний эндометрия результаты визуальной оценки совпадают с гистологическим заключением в 58% случаев [44], а при диагностике полипов – в 75–89% наблюдений [10].

К ограничениям гистероскопии относят также достаточно высокую стоимость процедуры и риск перфорации матки, повреждения кишечника, избыточной абсорбции жидкости и возможных анестезиологических осложнений [45–47]. Проведение гистероскопии в амбулаторных условиях позволяет снизить стоимость исследования и минимизировать риски, обусловленные анестезией, однако у пациенток в постменопаузе оно может быть затруднено стенозом цервикального канала, что встречается примерно в 8% случаев.

Проблемы аналитического этапа диагностики в настоящее время обусловлены, главным образом, субъективностью оценки гистологической картины, что требует высокой квалификации специалистов-патологов. Отдельную проблему представляет отсутствие четких морфологических критериев, позволяющих различить АГЭ и высокодифференцированный РЭ, что подтверждается данными о гипер- или гиподиагностике почти в 1/3 исследуемых образцов. Существенные трудности возникают при определении стадии РЭ на основании только гистологического исследования [48]. При этом даже среди специалистов экспертного уровня наблюдается значительная вариабельность в интерпретации гистологических находок.

Классификация ГЭ

Для повышения воспроизводимости результатов морфологического исследования и унификации диагностических подходов в 2014 г. Всемирная организация здравоохранения предложила **бинарную классификацию ГЭ** [1, 49] (табл. 1), согласно которой выделяют только две формы заболевания: доброкачественную ГЭ (без атипии) и АГЭ. Данная классификация основана исключительно на наличии или отсутствии клеточной атипии и не учитывает изменения тканевой архитектоники эндометрия, которые ранее служили основанием для выделения простой и сложной ГЭ.

Упрощение классификации, по мнению многих экспертов, создало определенные трудности в формировании персонализированных планов ведения пациенток репродуктивного возраста. Особенно много вопросов вызывает исключение из диагностических заключений понятия сложной ГЭ [52, 53]. Согласно данным ретроспективных исследований пятилетний риск развития НЭ у пациенток со сложной ГЭ без атипии достигает 20% (95% ДИ 14–21%), а вероятность выполнения гистерэктомии составляет 30% (95% ДИ 22–39%) [52]. Приведенные данные послужили основанием для дискуссии о целесообразности возвращения категории сложной ГЭ без атипии в классификацию заболевания [53]. В настоящее время клиницистам рекомендуется рассматривать указание на нарушение тканевой архитектоники в гистологическом заключении как дополнительный фактор риска развития РЭ и соответствующим образом модифицировать тактику ведения таких пациенток.

Возможности профилактики ГЭ и РЭ

Профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития ГЭ и снижение риска РЭ, основываются на двух основных стратегиях. Первая стратегия заключается в обеспечении адекватной прогестагенной защиты эндометрия от избыточной эстрогенной стимуляции, вторая же направлена на коррекцию МН, ассоциированных с избыточной МТ и висцеральным ожирением.

Особую роль в профилактике играют КОК, которые назначают сексуально активным женщинам, не планирующим беременность. Эффективность данного подхода подтверждена результатами многочисленных метаанализов,

продемонстрировавших существенное снижение риска РЭ у женщин, использующих КОК [21]. Важно отметить, что антипролиферативный потенциал разных КОК может существенно отличаться в зависимости от силы гестагенного компонента препарата [54].

Прогестагенный эффект на эндометрий определяется двумя основными параметрами: продолжительностью воздействия в течение МЦ и дозой прогестина, необходимой для контроля пролиферации эндометрия. При этом следует учитывать, что дозу прогестина в составе КОК рассчитывают исходя из потребности в подавлении овуляции, которая может существенно превышать дозу, необходимую для контроля роста эндометрия (табл. 2), что создает определенный «запас прочности» в отношении антипролиферативного действия некоторых прогестинов, в особенности характеризует производные нортестостерона. В частности, доза гестодена в составе препарата Линдинет® составляет 75 мкг, что на 33,3% больше дозы 50 мкг, необходимой для предотвращения избыточной пролиферации эндометрия [55].

При выборе конкретного препарата для профилактики ГЭ и РЭ следует учитывать не только гестагенную активность прогестина, но и его фармакокинетические характеристики. Особого внимания заслуживают прогестины с высокой биодоступностью и стабильными фармакокинетическими параметрами, что обеспечивает предсказуемость их действия. Прогестинами, имеющими запас дозы для подавления эстроген-зависимой пролиферации эндометрия и одновременно обладающими стабильно высокой 99–100% биодоступностью, являются гестоден и левоноргестрел [56]. КОК, содержащие данные прогестины, можно

считать средствами первого выбора для предохранения от нежелательной беременности у женщин, перенесших спорadicкий эпизод ГЭ или входящих в группу риска по развитию РЭ [57].

Важным фактором является наличие дополнительных эффектов прогестина, которые могут влиять на переносимость препарата и приверженность длительной терапии. Гестоден обладает небольшим антиминералокортикоидным эффектом, улучшающим переносимость КОК [55]. Приведенное свойство прогестина и его сильная прогестагенная активность, высокая биодоступность определяют преимущества Линдинет® для назначения с целью контрацепции женщинам группы риска ГЭ и РЭ [57].

Выбор между микро- и низкодозированным КОК Линдинет® определяется возрастом пациентки и особенностями МЦ. Для оптимального контроля МК предпочтительны препараты, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола (Линдинет®-30). Однако женщинам старше 35 лет следует рекомендовать микродозированные комбинации с учетом повышенного риска тромботических осложнений в данной возрастной группе (Линдинет®-20).

Особого внимания заслуживает длительность профилактического применения КОК. Исследования показывают, что продолжительность использования контрацептивов в течение 10 лет и более сопровождается снижением риска РЭ на 42,5%, причем протективный эффект сохраняется на протяжении 10–15 лет после прекращения приема препаратов [58, 59]. Примечательно, что защитное действие КОК распространяется не только на эндометрий, но и на яичники, толстую кишку, что демонстрирует аналогичные закономерности в отношении длительности приема и отсроченного протективного эффекта [59].

В контексте метаболической коррекции следует отметить, что меры общественного здравоохранения, направленные на снижение распространенности ожирения, потенциально могут способствовать снижению заболеваемости РЭ на популяционном уровне. Однако доказательная база, подтверждающая эффективность редукции МТ в индивидуальной профилактике, пока остается ограниченной. Существующие исследования влияния различных подходов в питании на риск развития РЭ демонстрируют неоднозначные результаты при некотором преимуществе средиземноморской диеты [60]. В то же время бариатрические вмешательства, обеспечивающие существенное и устойчивое снижение МТ, ассоциированы со значительным снижением относительного риска эндометриальной неоплазии (0,38, 95% ДИ 0,31–9,64) [61].

Заключение

Диагностика и профилактика ГЭ остаются актуальными проблемами современной гинекологии, что обусловлено необходимостью морфологической верификации диагноза и несовершенством существующих диагностических подходов. Несмотря на постоянное улучшение методов визуализации и расширение возможностей морфологического исследования, клиницисты часто сталкиваются с отсутствием четких рекомендаций по тактике ведения пациенток на различных этапах диагностического поиска.

Очевидно, что дальнейший прогресс в данной области будет связан с развитием новых диагностических технологий и совершенствованием терапевтических подходов. Однако в настоящее время следует особое внимание уделять профилактическим мероприятиям, направленным на предотвращение развития ГЭ и РЭ. Существующие методы медикаментозной профилактики, в частности КОК, демон-

Таблица 2. Суточная доза прогестагена, необходимая для контроля пролиферации эндометрия
Table 2. The daily dose of progestogen required to control endometrial proliferation

Прогестаген	Доза, мг	Доза в составе КОК, мг
Прогестерон	200–300	–
Медروксипрогестерона ацетат	2,5–10,0	–
Хлормадинона ацетат	10,0	2,0
Ципротерона ацетат	1,0	2,0
Дидрогестерон	5–10	–
Номегестрола ацетат	5–10	2,5
Норэтиндрона ацетат	5–10	–
Левоноргестрел	0,075	0,150
Дезогестрел	0,075	0,150
Норгестимат	0,09	0,250
Гестоден	0,05	0,075
Диеногест	3–4	2
Дроспиренон	2	3

стрируют высокую эффективность в снижении риска онкологических заболеваний репродуктивной системы. Рациональное использование приведенных методов в сочетании с коррекцией модифицируемых факторов риска может внести весомый вклад в снижение заболеваемости ЗНО эндометрия.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

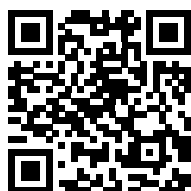
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16–41. DOI:10.1093/annonc/mdv484
- Contreras NA, Sabadell J, Verdaguer P, et al. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2531. DOI:10.3390/ijms23052531
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941–93. DOI:10.1002/ijc.31937

4. Аномальные маточные кровотечения. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России. 2024 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/645_2. Ссылка активна на 10.01.2025 [Anomal'nye matochnye krvotecheniia. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii 2024 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/645_2. Accessed: 10.01.2025 (in Russian)].
5. Shen Y, Yang W, Liu J, Zhang Y. Minimally invasive approaches for the early detection of endometrial cancer. *Mol Cancer*. 2023;22(1):53. DOI:10.1186/s12943-023-01757-3
6. Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*. 2017;124(3):404-11. DOI:10.1111/1471-0528.14385
7. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. *Акушерство и гинекология*. 2019;1:13-8 [Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;1:13-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.1.13-18
8. van Hanegem N, Breijer MC, Slockers SA, et al. Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2017;124(2):231-40. DOI:10.1111/1471-0528.14126
9. Xue H, Shen WJ, Zhang Y. Pathological pattern of endometrial abnormalities in postmenopausal women with bleeding or thickened endometrium. *World J Clin Cases*. 2022;10(7):2159-15. DOI:10.12998/wjcc.v10.i7.2159
10. Bel S, Billard C, Godet J, et al. Risk of malignancy on suspicion of polyps in menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;216:138-42. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.07.013
11. Ignatov A, Ortmann O. Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1766. DOI:10.3390/cancers12071766
12. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM, et al. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;271:158-71. DOI:10.1016/j.ejogrb.2022.02.015
13. Zhao J, Hu Y, Zhao Y, et al. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):312. DOI:10.1186/s12905-021-01452-9
14. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(2):407-21. DOI:10.1007/s00404-021-06380-5
15. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232231. DOI:10.1371/journal.pone.0232231
16. Verbakel JY, Heremans R, Wynants L, et al. Risk assessment for endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding: Results from the prospective IETA-1 cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;159(1):103-10. DOI:10.1002/ijgo.14097
17. Lucas E, Chen H, Molberg K, et al. Mismatch Repair Protein Expression in Endometrioid Intraepithelial Neoplasia/Atypical Hyperplasia: Should We Screen for Lynch Syndrome in Precancerous Lesions? *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(6):533-42. DOI:10.1097/PGP.0000000000000557
18. Murugappan G, Li S, Lathi RB, et al. Risk of cancer in infertile women: analysis of US claims data. *Hum Reprod*. 2019;34(5):894-902. DOI:10.1093/humrep/dez018
19. Amiri M, Bidhendi-Yarandi R, Fallahzadeh A, et al. Risk of endometrial, ovarian, and breast cancers in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2022;20(11):893-914. DOI:10.18502/ijrm.v20i11.12357
20. Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract*. 2016;2:14. DOI:10.1186/s40738-016-0029-2
21. Coelingh Bennink HJT, van Gennip FAM, Gerrits MGF, et al. Health benefits of combined oral contraceptives – a narrative review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2024;29(2):40-52. DOI:10.1080/13625187.2024.2317295
22. Heremans R, Wynants L, Valentin L, et al. Estimating risk of endometrial malignancy and other intracavitary uterine pathology in women without abnormal uterine bleeding using IETA-1 multinomial regression model: validation study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;63(4):556-63. DOI:10.1002/uog.27530
23. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, et al. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):818-28. DOI:10.1002/uog.18909
24. Stachowicz N, Smoleń A, Ciebiała M, et al. Risk Assessment of Endometrial Hyperplasia or Endometrial Cancer with Simplified Ultrasound-Based Scoring Systems. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):442. DOI:10.3390/diagnostics11030442
25. Jiang T, Yuan Q, Zhou Q, et al. Do endometrial lesions require removal? A retrospective study. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):61. DOI:10.1186/s12905-019-0756-8
26. Giri SK, Nayak BL, Mohapatra J. Thickened Endometrium: When to Intervene? A Clinical Conundrum. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(3):216-25. DOI:10.1007/s13224-020-01415-4
27. Fischerova D, Cibula D. Ultrasound in gynecological cancer: is it time for re-evaluation of its uses? *Curr Oncol Rep*. 2015;17(6):28. DOI:10.1007/s11912-015-0449-x
28. Park YR, Lee SW, Kim Y, et al. Endometrial thickness cut-off value by transvaginal ultrasonography for screening of endometrial pathology in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2019;62(6):445-53. DOI:10.5468/ogs.2019.62.6.445
29. Saccardi C, Spagnol G, Bonaldo G, et al. New Light on Endometrial Thickness as a Risk Factor of Cancer: What Do Clinicians Need to Know? *Cancer Manag Res*. 2022;14:1331-30. DOI:10.2147/CMAR.S294074
30. Kim MJ, Kim JJ, Kim SM. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(3):192-200. DOI:10.5468/ogs.2016.59.3.192
31. Nasheeha N, Gk P. Diagnostic accuracy of uterine artery and spiral artery Doppler for evaluation of endometrial pathology in postmenopausal bleeding. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(10):102209. DOI:10.1016/j.jogoh.2021.102209
32. Doll KM, Romano SS, Marsh EE, Robinson WR. Estimated Performance of Transvaginal Ultrasonography for Evaluation of Postmenopausal Bleeding in a Simulated Cohort of Black and White Women in the US. *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1158-15. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.1700
33. Long B, Clarke MA, Morillo ADM, et al. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2020;157(3):624-33. DOI:10.1016/j.ygyno.2020.01.032
34. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):e124-19. DOI:10.1097/AOG.0000000000002631
35. Wong AS, Lao TT, Cheung CW, et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2016;123(3):439-46. DOI:10.1111/1471-0528.13342
36. Sladkevicius P, Installé A, Van Den Bosch T, et al. International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm: agreement and reliability study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(2):259-68. DOI:10.1002/uog.18813
37. Wolfman W. No. 249-Asymptomatic Endometrial Thickening. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):e367-77. DOI:10.1016/j.jogc.2018.03.005
38. Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2015;126(4):897. DOI:10.1097/AOG.0000000000001071

39. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:89-104. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005
40. Vroom AJ, Timmermans A, Bongers MY, et al. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography in detecting endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):28-34. DOI:10.1002/uog.20229
41. D'Angelo E, Espinosa I, Cipriani V, et al. Atypical Endometrial Hyperplasia, Low-grade: "Much ADO About Nothing". *Am J Surg Pathol.* 2021;45(7):988-96. DOI:10.1097/PAS.0000000000001705
42. Loffer FD. The Time Has Come to Quit Relying on a Blind Endometrial Biopsy or Dilation and Curettage to Rule Out Malignant Endometrial Changes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(7):1207-28. DOI:10.1016/j.jmig.2019.04.011
43. Deeba F, Shaista H, Khan B. Histological Pattern Of Endometrial Samples In Postmenopausal Women With Abnormal Uterine Bleeding. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016;28(4):721-2.
44. De Franciscis P, Riemma G, Schiattarella A, et al. Concordance between the Hysteroscopic Diagnosis of Endometrial Hyperplasia and Histopathological Examination. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(4):142. DOI:10.3390/diagnostics9040142
45. Breijer MC, van Hanegem N, Visser NC, et al. Does probability guided hysteroscopy reduce costs in women investigated for postmenopausal bleeding? *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:605312. DOI:10.1155/2015/605312
46. Tehrani A, Bayani L, Heidary S, et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography compared to endometrial biopsy in pre-menopausal women with abnormal uterine bleeding. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:201.
47. Viveros-Carreño D, Mora-Soto N, Pareja R. Value of sentinel node ultrastaging and pathologic techniques in tumoral detection. *Curr Opin Oncol.* 2024;36(5):376-82. DOI:10.1097/CCO.0000000000001061
48. Topçu HO, Kaya C, Oral E. Fertility issue in early stage endometrial cancer patients. *Transl Cancer Res.* 2020;9(12):7797-808. DOI:10.21037/tcr-20-2232
49. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny.* 2017;16(3):107-11. DOI:10.5114/pm.2017.70589
50. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH, et al. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors. In: Kurman RJ, Carcanglu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of Tumours of female reproductive Organs. 4th ed. Lyon: WHO Press, 2014;125-6.
51. Antonsen SL, Ulrich L, Høgdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):124-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.12.436
52. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Complexity of glandular architecture should be reconsidered in the classification and management of endometrial hyperplasia. *APMIS.* 2019;127(6):427-34. DOI:10.1111/apm.12945
53. Iversen ML, Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;222:171-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.01.026
54. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, et al. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(12):1789-800. DOI:10.1016/j.jogc.2019.03.025
55. Stanczyk FZ, Archer DF. Gestodene: a review of its pharmacology, potency and tolerability in combined contraceptive preparations. *Contraception.* 2014;89(4):242-52. DOI:10.1016/j.contraception.2013.12.003
56. Bick AJ, Louw-du Toit R, Skosana SB, et al. Pharmacokinetics, metabolism and serum concentrations of progestins used in contraception. *Pharmacol Ther.* 2021;222:107789. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107789
57. Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток. *Гинекология.* 2019;21(6):53-8 [Gabidullina RI, Smirnova GA, Nuhbala FR, et al. Hyperplastic processes of the endometrium: modern tactics of patient management. *Gynecology.* 2019;21(6):53-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.6.190472
58. Fortner RT, Hüsing A, Dossus L, et al. Theoretical potential for endometrial cancer prevention through primary risk factor modification: Estimates from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2020;147(5):1325-33. DOI:10.1002/ijc.32901
59. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):516-21. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4942
60. Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, et al. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies. *Br J Cancer.* 2015;112(11):1816-21. DOI:10.1038/bjc.2015.153
61. Wilson RB, Lathigara D, Kaushal D. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Bariatric Surgery on Future Cancer Risk. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6192. DOI:10.3390/ijms24076192

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.01.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Брюшная беременность: два случая критических акушерских состояний с разными перинатальными исходами

Т.Е. Белокриницкая^{✉1}, Н.И. Фролова¹, А.А. Кустова², Е.Ю. Николаева², А.О. Золотухина³,
Т.М. Баркан⁴, Н.Н. Бышина⁴

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;

²ГУЗ «Краевая клиническая больница» Минздрава России, Чита, Россия;

³ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро» Минздрава Забайкальского края, Чита, Россия;

⁴ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" Минздрава России, Чита, Россия

Аннотация

Брюшная беременность (ББ) встречается редко и связана с высокими показателями материнской и перинатальной смертности по сравнению с эктопическими беременностями (ЭБ) других локализаций. В настоящее время, когда в пренатальной диагностике используются передовые лучевые методы визуализации, диагностика и лечение ББ по-прежнему остается сложной задачей. Прогрессирующая ББ поздних сроков долгое время может оставаться недиагностированной из-за отсутствия специфических клинических симптомов и ошибок в интерпретации эхографических картин специалистами лучевой диагностики, отсутствия настороженности ввиду редкости данного варианта ЭБ. В статье описаны два собственных наблюдения ББ с развитием критических акушерских состояний, обусловленных массивной кровопотерей. Первый случай ББ у многогрозавшей пациентки завершился на 34-й неделе рождением живого плода и гистерэктомией по поводу вставания плаценты (PAS2). Во втором случае ББ прервалась на малом сроке. У обеих пациенток трофобласт был имплантирован на матку, отсутствовали известные факторы риска ЭБ, диагноз ББ установлен интраоперационно. По данным современной отечественной и зарубежной литературы, в большинстве случаев ББ выявляется интраоперационно, что объясняется отсутствием стандартного алгоритма диагностики и лечения. Стандартизация принципов лечения ББ II и III триместров, вариантов периоперационного лечения и послеоперационного ведения, основанная на обобщении всех случаев, регистрируемых в мире, могла бы снизить риск осложнений и смертности матери и плода.

Ключевые слова: брюшная беременность, эктопическая беременность, критическое акушерское состояние, массивная акушерская кровопотеря, ситуация near miss
Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Кустова А.А., Николаева Е.Ю., Золотухина А.О., Баркан Т.М., Бышина Н.Н. Брюшная беременность: два случая критических акушерских состояний с разными перинатальными исходами. Гинекология. 2025;27(1):81–86. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203143

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Внематочная беременность (ВБ) – одна из ведущих причин материнской смертности в I триместре: на нее приходится, по данным зарубежных авторов, 5–10% всех смертей, связанных с беременностью [1, 2], в России показатель составил в 2020 г. 4,97%, в 2022 г. – 2,94% [3].

В то время как с течением времени смертность от ВБ постепенно снижается в развитых странах, включая Россию, Великобританию, США [1–3], в странах Африки и Латинской Америки эктопическая беременность (ЭБ) по-прежнему остается причиной значительной материнской заболеваемости и смертности [4].

В современной клинической практике среди редких форм ЭБ, частота которых достигает 5–8,3%, абдоминальная, или брюшная, беременность (ББ) занимает особое место ввиду высокого риска тяжелой материнской заболеваемости и

смертности и перинатальных потерь. Уровень материнской смертности при ББ колеблется от 0,5 до 20% [5–7]. Это обусловлено развитием массивного жизнеугрожающего кровотечения, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, непроходимостью или перфорацией кишечника, повреждением печени, селезенки, магистральных сосудов и нервных сплетений в результате инвазии плаценты [3, 8–11]. Актуальность проблемы заключается также в том, что за последние годы в мире регистрируется все больше случаев ББ различных сроков (от 0,6 до 4%), в том числе доношенной [12]. При этом авторы подчеркивают, что при ББ даже в поздние сроки отсутствуют специфические клинические симптомы, частота диагностических ошибок при ультразвуковом исследовании (УЗИ) очень высока – от 50–60 до 100%, что приводит к задержке в постановке диагноза и повыше-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru

Фролова Наталия Ивановна – д-р мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА

Кустова Анна Александровна – акушер-гинеколог, зав. отд-нием патологии беременных перинатального центра ГУЗ ККБ

Николаева Екатерина Юрьевна – акушер-гинеколог отд-ния патологии беременных перинатального центра ГУЗ ККБ

Золотухина Анастасия Олеговна – зав. отд-нием детской и пренатальной патологии ГУЗ ЗКПАБ

Баркан Татьяна Михайловна – акушер-гинеколог, зав. гинекологическим отд-нием ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина"»

Бышина Наталья Николаевна – акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина"»

[✉]**Tatiana E. Belokrinitskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Nataly I. Frolova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chita State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-7433-6012

Anna A. Kustova – obstetrician-gynecologist, Regional Clinical Hospital, Chita. ORCID: 0000-0002-1636-6440

Ekaterina Yu. Nikolaeva – obstetrician-gynecologist, Regional Clinical Hospital, Chita

Anastasiya O. Zolotukhina – Head of the Department, Transbaikalian Regional Pathoanatomical Bureau, Chita. ORCID: 0000-0002-1136-1798

Tatiana M. Barkan – obstetrician-gynecologist, Clinical Hospital "RZD-Medicine", Chita. ORCID: 0009-0006-0805-1648

Natalia N. Byshina – obstetrician-gynecologist, Clinical Hospital "RZD-Medicine", Chita. ORCID: 0009-0002-8606-4058

Abdominal pregnancy: two cases of critical obstetric conditions with different perinatal outcomes. Case report

Tatiana E. Belokrinitskaya^{✉1}, Nataly I. Frolova¹, Anna A. Kustova², Ekaterina Yu. Nikolaeva², Anastasiya O. Zolotukhina³, Tatiana M. Barkan⁴, Natalia N. Byshina⁴

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Chita, Russia;

³Transbaikalian Regional Pathoanatomical Bureau, Chita, Russia;

⁴Clinical Hospital "RZD-Medicine", Chita, Russia

Abstract

Abdominal pregnancy (AP) is rare and is associated with high rates of maternal and perinatal mortality compared to other ectopic pregnancies (EP). Despite using advanced imaging techniques in prenatal diagnosis, diagnosing and treating AP remain challenging. Progressive advanced AP may remain undiagnosed for a long time due to the absence of specific clinical symptoms, errors in the interpretation of echographic patterns by radiologists, and a lack of alertness due to the rarity of this type of EP. This article describes two authors' observations of AP that resulted in critical obstetric conditions due to massive blood loss. The first case of AP in a pluripara patient concluded at week 34 with live birth and hysterectomy for placenta ingrowth (PAS2). In the second case, the AP was terminated early. In both patients, the trophoblast was implanted on the uterus; there were no known risk factors for EP, and the diagnosis of AP was established intraoperatively. According to modern Russian and foreign literature, in most cases, EP is diagnosed intraoperatively due to the lack of a standard algorithm for diagnosis and treatment. Standardization of treatment guidelines for AP trimesters II and III, perioperative treatment options, and postoperative management, based on a summary of all cases reported worldwide, could reduce the risk of maternal and fetal complications and mortality.

Keywords: abdominal pregnancy, ectopic pregnancy, critical obstetric condition, massive obstetric blood loss, near miss

For citation: Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Kustova AA, Nikolaeva EYu, Zolotukhina AO, Barkan TM, Byshina NN. Abdominal pregnancy: two cases of critical obstetric conditions with different perinatal outcomes. Case report. *Gynecology*. 2025;27(1):81–86. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203143

нию риска материнской смертности, которая при ББ значительно выше, чем при беременности других локализаций: в 7–8 раз выше, чем при трубной, в 90 раз выше, чем при маточной [6, 10, 12–17]. Случаи выживания плода при сохраненной ББ редки (до 20%) [12], зачастую происходит антенатальная гибель [18]. Согласно многочисленным источникам, от 21 до 90% выживших детей имеют серьезные врожденные дефекты из-за сдавления плода вследствие отсутствия амниотической жидкости и защитного действия миометрия, а также сосудистые нарушения. Из врожденных аномалий наиболее часто регистрируются уплощение головы, асимметрия лица или черепа, кривошея, пороки развития грудной клетки, дефекты конечностей, аномалии суставов или пороки развития центральной нервной системы. Высокая частота дефектов развития и заболеваемости младенцев от ББ обуславливает высокий показатель перинатальной смертности – от 40 до 83–95% [16, 19, 20].

Представляем описание двух собственных клинических наблюдений ББ, по совпадению произошедших в один день в разных медицинских организациях.

Клинический случай 1

Пациентка, 38 лет, соматические заболевания: эндемический узловой зоб 2-й степени, эутиреоз; хроническая железодефицитная и В₁₂-дефицитная анемия; хронический пиелонефрит, ремиссия; хроническая болезнь почек 1-й степени. В анамнезе 3 неосложненных родов в срок, 1 медикаментозный аборт. Состояла на учете по поводу настоящей беременности со срока 8–9 нед. В 11 нед гестации отмечала боли внизу живота, выставлен диагноз угрожающего самопроизвольного выкидыша, проведена терапия микронизированным прогестероном по 200 мг интравагинально до срока 16 нед. Пренатальные скрининговые обследования выполнены согласно действующему алгоритму ведения беременности [21]. Заключение 1-го пренатального скрининга: УЗИ-признаки двурогой матки (выявлено впервые. – Прим. авт.), свободная жидкость в малом тазу (МТ), срок беремен-

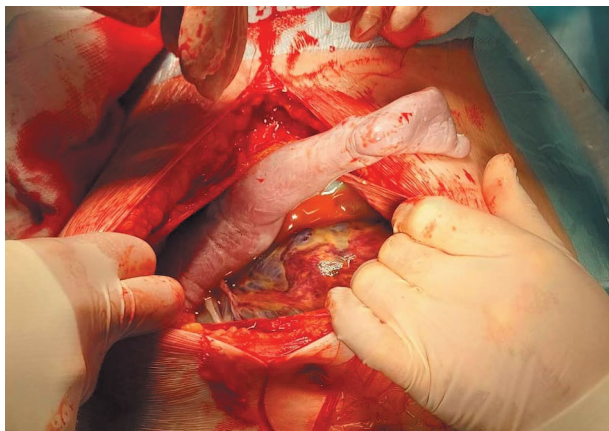
ности 13+2 нед, высокий риск трисомии по 21-й хромосоме (1:12). В условиях информированного согласия произведена биопсия хориона, по результату цитогенетического исследования кариотип плода 46XX. На 2-м скрининговом УЗИ на сроке гестации 20+3 нед диагностировано неполное предлежание плаценты. Учитывая предстоящие 4-е роды, врожденные аномалии развития (ВАР) матки, неполное предлежание плаценты, проживание в районе края, отдаленном от акушерских стационаров 3-го уровня, для определения маршрутизации выполнено УЗИ в 28 нед, которое выявило полное предлежание плаценты. Согласно региональной маршрутизации пациентка направлена в отделение акушерского ухода в административный центр края – г. Читы, где находилась с диагнозом: беременность 28 нед, отягощенный акушерский анамнез, ВАР полового аппарата: двурогой матка, полное предлежание плаценты, гестационный сахарный диабет, обострение хронической железодефицитной и В₁₂-дефицитной анемии легкой степени тяжести.

В 33 нед гестации пациентка госпитализирована в акушерский стационар 3-го уровня. Через неделю пребывания в перинатальном центре у женщины возникла опоясывающая боль в верхних отделах живота, тошнота. Выполнены УЗИ и ультразвуковая доплерография: положение плода поперечное, головка плода слева, индекс амниотической жидкости 29 мм, плацента по задней стенке перекрывает внутренний зев; нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока не выявлено; признаки увеличения размеров желчного пузыря. В биохимическом и общем анализе крови, общем анализе мочи отклонений от референсных значений не зарегистрировано. Осмотрена хирургом, выставлен диагноз «МКБ K59. Кишечная колика», назначен прием спазмолитиков.

Учитывая маловодие, предлежание плаценты, сохраняющийся абдоминальный болевой синдром, для динамической оценки клинической ситуации на следующий день выполнено акушерское УЗИ и выявлены абсолютное маловодие (индекс амниотической жидкости 0); предлежание плацен-

Рис. 1. БП вскрыта, одновременно вскрылся плодный пузырь, интимно прилежащий к брюшине. К ране предлежат ножки плода.

Fig. 1. The abdominal cavity is opened, at the same time the amniotic sac intimately adjacent to the peritoneum is opened. The legs of the fetus are presented to the wound.



ты с признаками вращаения, поперечное положение плода, размеры которого соответствовали 32–33 нед гестации.

Исходя из абсолютного маловодия, предлежания и вращаения плаценты, некупируемых ноющих болей в животе при сроке беременности 33–34 нед [22] коллегиально в условиях информированного согласия пациентки принято решение о родоразрешении операцией кесарева сечения в порядке срочности. Согласно клиническим рекомендациям «Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и вращение плаценты)» (2023 г.) в условиях соблюдения принципа хирургической безопасности и готовности к применению кровесберегающих технологий (заявка на реинфузию, готовность Cell Saver, оповещение трансфузиолога) выполнена нижнесрединная лапаротомия [22]. При вскрытии брюшной полости (БП) вскрылся плодный пузырь, который интимно прилежал к брюшине (рис. 1). За предлежащие к ране ножки плода без технических трудностей извлечена живая девочка с признаками недоношенности с оценкой по шкале Апгар 6 и 7 баллов на 1 и 5-й мин соответственно, массой 2190 г и длиной тела 43 см.

При ревизии органов брюшной полости (ОБП) обнаружено: тело матки соответствует 16 нед беременности, плацента имплантирована на задней наружной поверхности матки, занимая дно и правое ребро (рис. 2). Амниотические оболочки интимно спаяны с широкой маточной связкой справа, брюшиной МТ, сальником, брыжейкой толстой кишки. По решению интраоперационного консилиума в составе членов операционной бригады и подключившихся онлайн главных внештатных специалистов региона и федерального округа произведена экстирпация матки с вросшей плацентой без придатков, фрагменты амниотической оболочки по возможности максимально удалены с кишечника, сальника, брюшины ОБП (рис. 3, 4). Кровопотеря составила 3000 мл, произведена реинфузия крови аппаратом Cell Saver в объеме 788 мл, трансфузия 1100 мл свежзамороженной плазмы, инфузия кристаллоидов 2000 мл. После операции уровень гемоглобина составил 112,7 г/л (норма метода 125,0–163,0 г/л), количество эритроцитов $3,62 \times 10^{12}/л$ (норма 4,06–5,63). В пuerпериальном периоде у матери осложнений не отмечено. У младенца не выявлено деформаций и врожденных аномалий развития, в неонатальном периоде получал лечение по поводу перинатального поражения центральной нервной системы смешанного генеза.

Рис. 2. Макропрепарат матки с вросшей плацентой: а – операционный; б – после фиксации: ЭБ с локализацией в БП, имплантацией в области дна и правого угла матки, пуповина отходит от центральной части плаценты.

Fig. 2. Gross specimen of the uterus with ingrown placenta: a – surgical specimen; b – after fixation: ectopic pregnancy in abdominal cavity; implantation in the fundus and right corner of the uterus; the umbilical cord extends from the central part of the placenta.

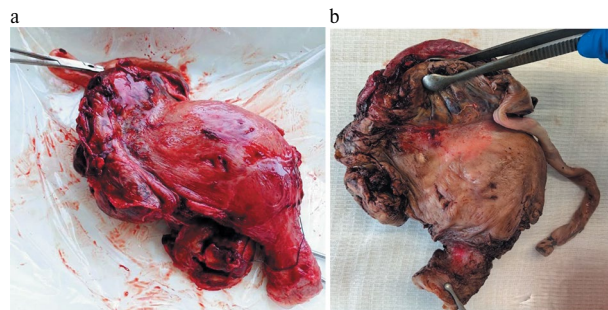


Рис. 3. Макропрепарат матки на разрезе: матка имеет правильную форму (ВАР не подтверждены), имеется вращение плаценты в миометрий.

Fig. 3. Gross specimen of the uterus (cross-section): The uterus is of the correct shape (no congenital abnormalities of the uterus were found); there is a placenta ingrowth into the myometrium.



Гистологическое заключение по матке: в области патологической имплантации определяется широкая зона фибриноидного некроза с вовлечением сосудов и мышечной ткани, плацентарная ткань в большом количестве пенетрирует мышечные волокна, подрастая на отдельных участках к эндометрию, часть ворсин замурована в большое количество фибрина (рис. 5). Перифокально отмечается лимфоидно-лейкоцитарная реактивная инфильтрация, кровоизлияния. Эндометрий с десквамацией, железы и строма с неполноценной гравидарной трансформацией, очаговой лимфоидно-лейкоцитарной инфильтрацией. Мышечные волокна миометрия неравномерно гипертрофированы, с умеренно выраженными дистрофическими изменениями миоцитов и резко выраженным интерстициальным отеком, разрастанием соединительной ткани между волокнами. Сосуды с утолщенной фиброзированной стенкой. Серозная оболочка отечная, с мелкоочаговыми кровоизлияниями. Патоморфологический диагноз: ЭБ (34+4 нед гестации по клиническим данным) с локализацией в БП, имплантацией в области дна и правого угла матки, гистопатические изменения миометрия.

Клинический случай 2

В дежурный многопрофильный стационар поступила пациентка, 30 лет, с жалобами на интенсивные боли в нижних отделах живота, больше справа, головокружение, возникшие внезапно рано утром среди полного здоровья. Соматически здорова. В анамнезе одна беременность, роды 7 лет назад без осложнений. Гинекологические заболевания: хронический цервицит, радиоволновая абляция 2 года назад. С целью реализации репродуктивных планов прошла прегравидарную подготовку и 2 мес назад отменила контрацепцию. Последняя менструация началась в срок, 25 дней назад, длилась 4 дня, как обычно. Состояние при поступлении средней степени тяжести, положение вынужденное, обусловленное болями в животе. Кожные покровы бледные, артериальное давление 100/60 мм рт. ст., пульс 85 в минуту, шоковый индекс 0,85. Живот при пальпации болезненный в нижних отделах, больше справа, перитонеальные симптомы сомнительные. Гемоглобин 96 г/л. Выполнено УЗИ ОБП и ОМТ: патологических изменений, беременности, свободной жидкости не обнаружено. В экстренном порядке взята в операционную хирургами с диагнозом «острый аппендицит? внутрибрюшное кровотечение? геморрагический шок 1-й степени, острая постгеморрагическая анемия легкой степени тяжести». В условиях эндотрахеального наркоза выполнена лапароскопия: в БП во всех отделах около 1000 мл сгустков крови и небольшое количество свежей крови, при ревизии установлено, что источник кровотечения находится в МТ. В операцию включился акушер-гинеколог: матка округлая, мягковатой консистенции, обычного цвета. По передней поверхности матки ближе к левому ребру и перешейку обнаружен кратерообразный дефект серозной оболочки и поверхностного слоя миометрия, заканчивающийся слепо, из которого интенсивно истекает алая кровь. В ложе дефекта небольшое количество ткани, подобной хориальной: удалена. Произведен гемостаз. Фаллопиевы трубы, правый яичник без анатомических изменений. Левый яичник с желтым телом до 2,5 см в диаметре. Диагноз после операции: «прервавшаяся эктопическая ББ с имплантацией на матке, киста желтого тела левого яичника, геморрагический шок 1-й степени, острая постгеморрагическая анемия легкой степени тяжести». Уровень β -ХГЧ в день операции составил 75 800 мМЕ/мл (референсные значения для небеременных женщин 0–5,0 мМЕ/мл), при последующей динамической оценке прогрессивнократно снижался. Гистологическое исследование операционного материала подтвердило наличие ЭБ. На 3-и сутки послеоперационного периода возникли обильные кровянистые выделения из матки; при УЗИ эндометрий толщиной 15 мм, аваскулярный, однородный на всем протяжении – произведена вакуум-аспирация с положительным клиническим эффектом. Патоморфологическое заключение: децидуальная ткань. В дальнейшем послеоперационный период протекал без осложнений на фоне постгеморрагической анемии легкой степени (гемоглобин 102 г/л), получала терапию препаратами железа.

Обсуждение

Представленные два случая ББ относятся к категории критических акушерских состояний [23] и имеют различные исходы для матери и потомства. В первом случае ББ развилась ситуация near miss: массивная кровопотеря (3000 мл), гистерэктомия по жизненным показаниям, но получено живое потомство; во втором – имплантация плодного яйца на матке, прерывание беременности в ранние сроки с кровопотерей более 1000 мл, оперативное лечение с сохранением репродуктивного органа. У обеих пациенток трофобласт имплантирован на матку и отсутствуют хорошо известные и широко

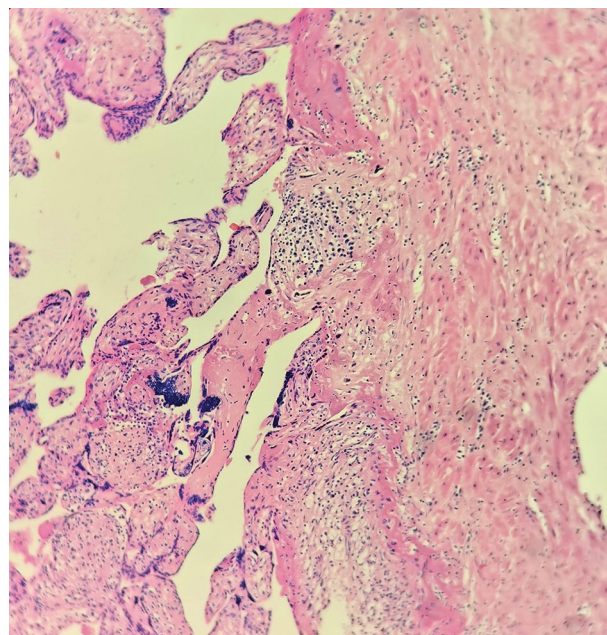
Рис. 4. Макпрепарат: пенетрация плаценты стенки матки.

Fig. 4. Gross specimen: placental penetration of the uterine wall.



Рис. 5. Микропрепарат: место имплантации (окраска гематоксилин-эозином, $\times 250$).

Fig. 5. Slide: implantation site (hematoxylin-eosin stain, $\times 250$).



описанные в литературе факторы риска эктопической ББ: предшествующие операции на матке и маточных трубах, воспалительные заболевания ОМТ, выскабливание полости матки, ББ в анамнезе, экстракорпоральное оплодотворение, наличие внутриматочного контрацептива [3, 7, 12]. В первом случае у матери диагностирована хроническая железодефицитная анемия – по заключению масштабного исследования S. Zhang и соавт. (2023 г.), значимый фактор риска эктопической, в том числе ББ [2]. Авторы признают, что необходимы дальнейшие фундаментальные исследования, чтобы проверить, способствует ли дефицит железа или других микроэлементов развитию ЭБ [2].

Описанные в литературе клинические проявления ББ малого срока обычно характерны для прервавшейся ЭБ: у большинства наблюдались аменорея (91,2%), острые боли в животе, обусловленные разрывом эктопии (92,4%), и последующие кровянистые выделения из матки [2, 8, 12]. В представленном нами клиническом наблюдении №2 задержка менструации и аменорея не отмечены, однако уровень β -ХГЧ 75 800 мМЕ/мл свидетельствовал о беременности сроком не менее 5 нед.

При анализе источников литературы с описанием случаев ББ сделано заключение, что прогрессирующая ББ поздних сроков долгое время может оставаться недиагностированной ввиду отсутствия специфических клинических симптомов и ошибок в интерпретации эхографических картин специалистами лучевой диагностики.

По данным ряда авторов, болевой синдром отмечался во всех случаях ББ, однако его характер неспецифичен: в большинстве случаев беременности III триместра отмечались стойкие, не купирующиеся медикаментозно боли в животе или надлобковой области (100%), сопровождающиеся желудочно-кишечными симптомами, такими как тошнота и рвота (70%), реже – болезненные движения плода и легко прощупываемые части плода (40%) [7, 12]. Данные симптомы нередко принимаются за экстрарегенитальную и хирургическую патологию, а диагноз ББ поздних сроков в 40–60% выявляется только интраоперационно, причем нередко показаниями для операции служат клиника острого живота и геморрагический шок [24, 25].

Частота ошибок в диагностике ББ при УЗИ колеблется от 50–60 до 100%, при этом наиболее распространены 4 ошибочных диагноза: лейомиома передней стенки матки, ложный диагноз двурогой матки, ретрофлексированная матка, заключение об отсутствии маточной беременности [6, 10, 12–17, 26]. Так произошло и в описанном нами первом случае ББ: у женщины с 5-й беременностью, которая многократно в прошлом проходила УЗИ матки, впервые ошибочно выставлен диагноз двурогой матки. Специалисты лучевой диагностики единодушно признают, что диагностика ББ сложна, поскольку, во-первых, имеющиеся в литературе сведения о ее сочетании с маловодием, неправильным положением и пороками развития плода и его высоким расположением относительно МТ нетипичны для данной патологии [8]; во-вторых, ББ – крайне редкая патология, и у врачей УЗИ в большинстве случаев отсутствует настороженность и готовность к ее выявлению [6, 10, 12–17, 26].

В клиническом наблюдении №1 при УЗИ в 28 нед гестации диагностировано предлежание плаценты, в 33 нед – вращение плаценты по задней стенке матки. Согласно современным российским и зарубежным клиническим рекомендациям для уточнения диагноза и степени вращающейся плаценты при ее расположении по задней стенке матки рекомендовано выполнять магнитно-резонансное исследование (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1), которое обладает высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (97,3%) для диагностики placenta increta [22, 27–30].

В случае подтверждения диагноза вращающейся плаценты и при отсутствии жалоб / клинических проявлений (боли, влагалищных кровотечений, укорочения шейки и др.) международные клинические протоколы рекомендуют выполнять плановое родоразрешение в 34–36 нед [22, 28, 29], в то же время в мире отсутствуют единые алгоритмы ведения ББ [1, 2, 7, 12]. При диагностике прогрессирующей эктопической ББ в I триместре ее обычно прерывают с использованием мотексатра, при ББ с внутрибрюшным кровотечением проводят

экстренное хирургическое лечение [1–5, 7, 26]. При выявлении ББ во II триместре рекомендовано оперативное лечение с удалением плода, тактика в отношении удаления или оставления плаценты избирается индивидуально в зависимости от ее локализации [5–11, 14–16]. При прогрессирующей ББ, диагноз которой установлен в III триместре гестации, выжидательную тактику до достижения плодом жизнеспособности можно применить только при удовлетворительном состоянии матери и динамическом мониторинге за плодом ввиду высокого риска антенатальной гибели [7]. Обязательное условие в этом случае – нахождение пациентки в стационаре 3-го уровня с наличием мультидисциплинарной хирургической бригады (акушеры-гинекологи, хирурги, ангиохирурги, урологи, трансфузиологи и др.) и полной готовности к оказанию помощи при массивной кровопотере [7, 12, 17, 24, 25]. При появлении болей, кровянистых выделений из влагалища или первых признаках внутрибрюшного кровотечения показано родоразрешение в экстренном порядке [7, 12, 17, 24, 25].

Заключение

ББ – редкая форма ВБ, ассоциированная с высоким риском критических акушерских состояний и материнской смертности, а также перинатальных потерь и заболеваемости потомства. В настоящее время, когда в пренатальной диагностике используются передовые лучевые методы визуализации, диагностика и лечение ББ по-прежнему остается сложной задачей. В большинстве случаев ББ выявляется интраоперационно, что объясняет отсутствие стандартного алгоритма диагностики и лечения данного варианта ЭБ. Стандартизация принципов лечения поздней ББ, вариантов периперационного лечения и послеоперационного ведения, основанная на обобщении всех случаев, регистрируемых в мире, могла бы снизить риск осложнений и смертности матери и плода.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Т.Е. Белокриницкая – концепция и дизайн исследования, общее руководство, анализ публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста; Н.И. Фролова – сбор и анализ публикаций по теме статьи; написание текста; А.А. Кустова, Е.Ю. Николаева, Т.М. Баркан, Н.Н. Бышина – сбор и обработка клинического материала; А.О. Золотухина – патоморфологические исследования, подготовка фото микропрепаратов плаценты, их описание.

Authors' contributions. T.E. Belokrinskaya – developing the concept and design of the study, general supervision, analysis of publications on the topic of the article; writing the text of the article; editing the article; N.I. Frolova – collection and analysis of publications on the topic of the article; writing the text of the article; A.A. Kustova, E.Yu. Nikolaeva, T.M. Barkan, N.N. Byshina – collection and processing of clinical material; A.O. Zolotukhina – pathomorphological studies, preparation of microphotos of placenta, their description.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Mullany K, Minneci M, Monjazeb R, Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond)*. 2023;19:17455057231160349. DOI:10.1177/17455057231160349
- Zhang S, Liu J, Yang L, et al. Global burden and trends of ectopic pregnancy: An observational trend study from 1990 to 2019. *PLoS One*. 2023;18(10):e0291316. DOI:10.1371/journal.pone.0291316
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Беженарь В.Ф., и др. Внематочная (эктопическая) беременность. Клинические рекомендации. М., 2024. 60 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/642_2. Ссылка активна на 10.01.2025 [Adamyan LV, Artyumuk NV, Bezhenar VF, et al. Ectopic pregnancy. Clinical recommendations. Moscow, 2024. 60 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/642_2 Accessed: 10.01.2025 (in Russian)].
- Cavalari C, Mehrtash H, Brizuela V, et al. Prevalence and management of ectopic and molar pregnancies in 17 countries in Africa and Latin America and the Caribbean: a secondary analysis of the WHO multi-country cross-sectional survey on abortion. *BMJ Open*. 2024;14(10):e086723. DOI:10.1136/bmjopen-2024-086723
- Nkusu Nyunyalulendho D, Einterz E. Advanced abdominal pregnancy: case report and review of 163 cases reported since 1946. *Rural Remote Health*. 2008;8(4):1087.
- Surguci M, Mihalcean L, Capros H, Voloceai V. A case report of symptomatic late term abdominal pregnancy. *Medicus. International Medical Scientific Journal*. 2017;15(3):14-6.
- Tolefac PN, Abanda MH, Minkande JZ, Priso EB. The challenge in the diagnosis and management of an advanced abdominal pregnancy in a resource-low setting: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):199. DOI:10.1186/s13256-017-1369-1
- Киселев С.И., Конышева О.В. Первичная брюшная беременность в печени (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2023;29(4):55-67 [Kiselev SI, Konyshova OV. Primary abdominal pregnancy in the liver (case report and literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(4):55-67 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20232904155
- Antequera A, Babar Z, Balachandrar C, et al. Managing ruptured splenic ectopic pregnancy without splenectomy: case report and literature review. *Reprod Sci*. 2021;28(8):2323-30. DOI:10.1007/s43032-021-00476-8
- Fessehaye A, Gashawbeza B, Daba M, et al. Abdominal ectopic pregnancy complicated with a large bowel injury: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):127. DOI:10.1186/s13256-021-02713-9
- Patel C, Feldman J, Ogedegbe C. Complicated abdominal pregnancy with placenta feeding off sacral plexus and subsequent multiple ectopic pregnancies during a 4-year follow-up: a case report. *J Med Case Rep*. 2016;10:37. DOI:10.1186/s13256-016-0808-8
- Иванова Н.А., Гумениук Е.Г. Брюшная беременность: что нового? Обзор литературы за 10 лет (2009–2019 гг.). *Проблемы репродукции*. 2021;27(4):142-9 [Ivanova NA, Gumenyuk EG. Abdominal pregnancy: what's new? Literature review for 10 years (2009–2019). *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2021;27(4):142-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro202127041142
- Демидов В.Н., Саркисов С.Э., Демидов А.В. Брюшная беременность – клиника, диагностика, исходы. *Акушерство и гинекология*. 2014;12:94-9 [Demidov VN, Sarkisov SE, Demidov AV. Abdominal pregnancy – clinical picture, diagnosis, outcomes. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;12:94-9 (in Russian)]. EDN: TESOWR
- Graham M, Briggs K, McMullan R, Dorman G. Abdominal ectopic pregnancy with implantation on the rectum. *Ulster Med J*. 2020;89(2):101-2.
- Mushema BN, Nkwama BS, Rweyemamu GA, et al. Challenges in Diagnosis and Management of Second Trimester Omental Pregnancy in Limited Resource Settings: Case Report. *East Afr Health Res J*. 2022;6(1):11-7. DOI:10.24248/eahrj.v6i1.673
- Legesse TK, Ayana BA, Issa SA. Surviving Fetus from a Full Term Abdominal Pregnancy. *Int Med Case Rep J*. 2023;16:173-8. DOI:10.2147/IMCRJ.S403180
- Iovenitti P, Galiano V, Finco A, et al. Asymptomatic 39 Weeks Abdominal Pregnancy – Video Report of a Case Occurred in Ivory Coast Resulting in a Live Birth. *J Mother Child*. 2023;27(1):30-2. DOI:10.34763/jmotherandchild.20232701.d-23-00001
- Alwafai Z, Kolbe C, Kruse-Wieczorek J, et al. Challenging Diagnosis of Late Abdominal Pregnancy: A Case Study of Misdiagnosis and Fetal Death in the Third Trimester. *Am J Case Rep*. 2024;25:e943625. DOI:10.12659/AJCR.943625
- Bohileta R, Radoi V, Tufan C, et al. Abdominal pregnancy – Case presentation. *J Med Life*. 2015;8(1):49-54.
- Rohilla M, Joshi B, Jain V, et al. Advanced abdominal pregnancy: a search for consensus. Review of literature along with case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):1-8. DOI:10.1007/s00404-018-4743-3
- Долгушина Н.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., и др. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. М., 2021. 64 с. Режим доступа: <https://praesens.ru/rubricator/klinicheskie-rekomendatsii/3aa272a6-f546-4f95-9187-654a54ab7123/> Ссылка активна на 10.01.2025 [Dolgushina NV, Artyumuk NV, Belokrinskaya TE, et al. Normal pregnancy. Clinical recommendations. Moscow, 2021. 64 p. Available at: <https://praesens.ru/rubricator/klinicheskie-rekomendatsii/3aa272a6-f546-4f95-9187-654a54ab7123/> Accessed: 10.01.2025 (in Russian)].
- Шмаков Р.Г., Курцер М.А., Баринов С.В., и др. Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и вращение плаценты). Клинические рекомендации. М., 2023. 76 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/767_1/ Ссылка активна на 10.01.2025 [Shmakov RG, Kurtser MA, Barinov SV, et al. Pathological attachment of the placenta (presentation and ingrowth of the placenta). Clinical recommendations. ID: 767. Moscow, 2023. 76 p. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/767_1 Accessed: 10.01.2025 (in Russian)].
- Регламент мониторинга критических акушерских состояний в Российской Федерации, утвержден Минздравом России 18.01.2021 №15-4/66. 11 с. Режим доступа: <https://base.garant.ru/405170971/> Ссылка активна на 10.01.2025 [Regulations for monitoring critical obstetric conditions in the Russian Federation, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 18.01.2021 No. 15-4/66. 11 p. Available at: <https://base.garant.ru/405170971/> Accessed: 10.01.2025 (in Russian)].
- Иванова Н.А., Кормакова Т.Л., Уквалберг М.Е., и др. Доношенная брюшная беременность. *Акушерство и гинекология*. 2021;5:180-4 [Ivanova NA, Kormakova TL, Ukvalberg ME, et al. Full-term abdominal pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021;5:180-4 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.5.180-184
- Ефремов П.И., Ефремов А.П., Крюков В.А., и др. Брюшная беременность с родоразрешением на большом сроке беременности. *Акушерство и гинекология*. 2022;7:142-8 [Efremov PI, Efremov AP, Kryukov VA, et al. Delivery after advanced abdominal Pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2022;7:142-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.7.142-148
- Poole A, Haas D, Magann E. Early abdominal ectopic pregnancies: a systematic review of the literature. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2012;74(4):249-60. DOI:10.1159/000342997
- Expert Panel on Women's Imaging; Poder L, Weinstein S, Maturen KE, et al. ACR Appropriateness Criteria® Placenta Accreta Spectrum Disorder. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(5S):S207-14. DOI:10.1016/j.jacr.2020.01.031
- Jha P, Pöder L, Bourgioti C, et al. Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders. *Eur Radiol*. 2020;30(5):2604-15. DOI:10.1007/s00330-019-06617-7
- Bartels HC, Walsh JM, Ni Mhuircheartaigh R, et al. National Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Placenta Accreta Spectrum. National Women and Infants Health Programme and The Institute of Obstetricians and Gynaecologists. December 2022. *J Am Coll Radiol*. 2020;17:S207-14. Available at: <https://eurradioexp.springeropen.com/articles/10.1186/s41747-023-00369-2>. Accessed: 10.01.2025.
- Bartels HC, O'Doherty J, Wolsztynski E, et al. Radiomics-based prediction of FIGO grade for placenta accreta spectrum. *Eur Radiol Exp*. 2023;7(1):54. DOI:10.1186/s41747-023-00369-2. Erratum in: *Eur Radiol Exp*. 2023;7(1):73. DOI:10.1186/s41747-023-00397-y

Статья поступила в редакцию /

The article received:

14.01.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

10.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

Негормональные терапевтические возможности при вульвовагинальной атрофии. Разбор клинических случаев

Т.М. Мотовилова^{✉1,2}, Л.З. Сиротина^{1,2}, О.Ю. Трифонова², И.А. Круглова³, А.Д. Варнавская¹, К.В. Казакова¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия;

²ООО «Клиника Современных Технологий "Садко"», Нижний Новгород, Россия;

³ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №35», Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Период менопаузы ассоциирован с дефицитом половых гормонов, что оказывает существенное влияние на физическое и психоэмоциональное состояние женщины. В частности, ухудшается кровоснабжение органов мочеполовой системы, нарушается синтез соединительнотканых волокон эластина и коллагена, в результате чего наступает атрофия эпителиальных и мышечных структур. С течением времени на фоне атрофических процессов в мочеполовой системе изменяется микробиоценоз. Данные процессы становятся причиной развития проявлений генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС). Традиционный патогенетический метод коррекции проявлений ГУМС – локальная гормонотерапия препаратами эстриола. Однако есть большая когорта женщин, которые имеют противопоказания к применению гормональных препаратов или не желают их использовать. Перспективной негормональной опцией терапии является комбинация средств, содержащих фитоэстрогены, гиалуроновую кислоту, цитокины и антимикробные пептиды, в форме суппозитория (Суперлимф) и дозированного крема (Эстрогил Плюс), которые оказывают синергичный репаративный, увлажняющий, антиоксидантный и антимикробный эффекты. В статье приведены клинические случаи успешного и безопасного применения комбинации негормональных средств у пациенток с ГУМС, что позитивно отразилось на их качестве жизни и подтверждено объективными клинико-лабораторными данными.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, фитоэстрогены, гиалуроновая кислота, антимикробные пептиды, цитокины, Эстрогил Плюс, Суперлимф

Для цитирования: Мотовилова Т.М., Сиротина Л.З., Трифонова О.Ю., Круглова И.А., Варнавская А.Д., Казакова К.В. Негормональные терапевтические возможности при вульвовагинальной атрофии. Разбор клинических случаев. Гинекология. 2025;27(1):87–91. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203132

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

Non-hormonal therapies for vulvovaginal atrophy: Clinical cases

Tatiana M. Motovilova^{✉1,2}, Liya Z. Sirotina^{1,2}, Oksana Iu. Trifonova², Irina A. Kruglova³, Anastasiya D. Varnavskaya¹, Kseniia V. Kazakova¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Clinic of Modern Technologies "Sadko" LLC, Nizhny Novgorod, Russia;

³City Clinical Hospital №35, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Menopause is associated with a deficiency of sex hormones, which significantly impacts a woman's physical and psycho-emotional state. In particular, the blood supply to the genitourinary system organs deteriorates, and the synthesis of connective tissue fibers of elastin and collagen is disrupted, resulting in atrophy of epithelial and muscle structures. Over time, microbiocenosis changes due to atrophic processes in the genitourinary system. These processes cause the development of genitourinary syndrome of menopause (GSM). The traditional pathogenetic method of treatment of GSM manifestations is local hormone therapy with estriol-containing drugs. However, there is a large cohort of women who have contraindications for hormonal agents or are unwilling to use them. A promising non-hormonal therapy option is a combination of agents containing phytoestrogens, hyaluronic acid, cytokines and antimicrobial peptides in the form of suppositories (Superlymph) and a dosed cream (Estrogil Plus), which have synergistic reparative, moisturizing, antioxidant, and antimicrobial effects. The article presents clinical cases of effective and safe use of a combination of non-hormonal agents in patients with GSM, which improved their quality of life and was confirmed by objective clinical and laboratory data.

Keywords: genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, phytoestrogens, hyaluronic acid, antimicrobial peptides, cytokines, Estrogil Plus, Superlymph

For citation: Motovilova TM, Sirotina LZ, Trifonova Olu, Kruglova IA, Varnavskaya AD, Kazakova KV. Non-hormonal therapies for vulvovaginal atrophy: Clinical cases. Gynecology. 2025;27(1):87–91. DOI: 10.26442/20795696.2025.1.203132

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мотовилова Татьяна Михайловна** – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач – акушер-гинеколог ООО «Клиника Современных Технологий "Садко"». E-mail: tmshka@mail.ru

Сиротина Лия Зурабовна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПИМУ, врач – акушер гинеколог ООО «Клиника Современных Технологий "Садко"»

Трифорова Оксана Юрьевна – врач ультразвуковой диагностики ООО «Клиника Современных Технологий "Садко"»

✉ **Tatiana M. Motovilova** – D. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University, Clinic of Modern Technologies "Sadko" LLC. E-mail: tmshka@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3795-2852

Liya Z. Sirotina – Assistant, Privolzhsky Research Medical University, Clinic of Modern Technologies "Sadko" LLC. ORCID: 0000-0001-5081-1053

Oksana Iu. Trifonova – ultrasound doctor, Clinic of Modern Technologies "Sadko" LLC. ORCID: 0009-0005-6976-429X

Снижение функции яичников в период менопаузы оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины, в частности на мочеполовую систему. Вследствие дефицита половых гормонов нарушаются кровоснабжение и пролиферация эпителия нижних отделов мочеполовой системы, что в свою очередь приводит к снижению синтеза волокон коллагена, эластина [1]. В результате данных процессов изменяются структура и функции эластина и коллагена, нарушаются их метаболизм и соотношения, а также происходит атрофия эпителиальных и мышечных структур [2, 3]. Гипоэстрогения оказывает влияние и на микробиоту влагалища: снижается уровень лактобактерий, преобладает условно-патогенная и анаэробная флора, что может приводить к дисбиозу влагалища [4, 5]. При вульвовагинитах, возникающих на этом фоне, нередко применяют системные и локальные антимикробные препараты, что может привести к возникновению резистентности микрофлоры и отсутствию положительного терапевтического эффекта. По данным литературы, у женщин в постменопаузе в микробиоте влагалища превалирует тип микробиоценоза CST-IVB (Community State Type-IVB), что усугубляет клинические проявления генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС): чувство сухости, жжения и дискомфорта во влагалище, боль и кровоточивость при половом акте, патологические выделения из половых путей, учащенное мочеиспускание и недержание мочи [5–7]. В результате качество жизни (КЖ) женщин менопаузального возраста существенно снижается [8].

По данным К. Angelou и соавт. (2020 г.), у 50–70% пациенток в постменопаузе есть хотя бы один из симптомов ГУМС [9].

В настоящее время для коррекции проявлений атрофии на фоне гипоэстрогении применяют несколько вариантов лечения, в частности традиционную локальную гормональную терапию препаратами на основе эстриола, лубриканты и увлажняющие гели, оспемифен, окситоцин, инъекционно вводят препараты гиалуроновой кислоты, аутологичной плазмы, а также назначают лазерные технологии и радиочастотную терапию [10–19].

Применение препаратов на основе эстриола патогенетически обосновано, оказывает положительное влияние на стенку влагалища, однако имеет ряд противопоказаний и ограничений по применению, среди которых злокачественные опухоли, наличие тромбозов в анамнезе, а также гормонофобия со стороны пациентки [10, 11]. С учетом данных аспектов в последние годы предложены альтернативные методы лечения вульвовагинальной атрофии (ВВА). В частности, действующие клинические рекомендации по менопаузе и климактерическому состоянию женщины, наряду с гормонотерапией, регламентируют использовать гели и увлажнители пролонгированного действия [20, 21]. Аутологичную плазму, в том числе обогащенную тромбоцитами (А-PRP), успешно применяют в лечении атрофических

процессов вульвовагинальной зоны. Однако широкое применение данного способа ограничено его инвазивностью и ассоциированными с этим рисками [16, 17]. Как показывают результаты исследований, назначение селективного модулятора рецепторов эстрогена (SERM) оспемифена эффективно при лечении ВВА различной степени тяжести, однако длительное его использование ограничено рисками тяжелых нежелательных реакций, к которым относят приливы, мышечные спазмы, головные боли, рак эндометрия, геморрагический и тромботический инсульты, тромбоз глубоких вен [21]. Соответственно, актуальным является поиск новой эффективной, патогенетически обоснованной и безопасной опции лечения ВВА, помогающей улучшить КЖ женщин.

Весьма перспективным представляется сочетание лечебных эффектов 2 отечественных негормональных средств, содержащих комбинацию гиалуроновой кислоты и комплекса фитоэстрогенов (Эстрогиал Плюс), антимикробных пептидов и цитокинов (Суперлимф) [22].

Крем дозированный *Эстрогиал Плюс*, в состав которого входит комбинация гиалуроновой кислоты и комплекса фитоэстрогенов, оказывает увлажняющий, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты. Увеличение гидратации ткани за счет гиалуроновой кислоты способствует повышению притока крови к слизистой оболочке, что в свою очередь положительно влияет на синтез коллагена и эластина, улучшает защитные функции и процессы восстановления [23, 24]. Фитоэстрогены обеспечивают антиоксидантное, противовоспалительное действие, а также увеличивают скорость регенерационных процессов в тканях посредством влияния на эстрогеновые рецепторы [25, 26].

Секрет мононуклеаров периферической крови (комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов), входящий в состав препарата *Суперлимф*, обладает антимикробным, иммуномодулирующим и репаративным действием [27, 28].

Синергизм данной комбинации заключается в усилении регенеративного процесса и образования коллагена за счет смеси факторов секрета при обеспечении гиалуроновой кислотой условий, способствующих дифференцировке клеток, а также увлажнению и увеличению количества кровеносных сосудов, обеспечении более свободного и глубокого проникновения в ткани факторов секрета. Компоненты, входящие в состав препарата *Суперлимф*, активируют фибробласты, а сочетанный эффект его применения с гиалуроновой кислотой заключается в усилении регенеративного процесса и образовании преимущественно «правильного» коллагена I и III типа, повышении упругости и прочности стенки влагалища*. Перечисленные эффекты комбинации гиалуроновой кислоты, комплекса фитоэстрогенов и секрета мононуклеаров периферической крови при местном применении *Эстрогиала Плюс* и *Суперлимфа* при атрофии приводят к выраженному ре-

Круглова Ирина Александровна – врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ НО ГKB №35

Варнавская Анастасия Дмитриевна – студентка ФГБОУ ВО ПИМУ

Казакова Ксения Владимировна – студентка ФГБОУ ВО ПИМУ

Irina A. Kruglova – clinical laboratory diagnostics doctor, City Clinical Hospital №35. ORCID: 0000-0001-7955-349X

Anastasiya D. Varnavskaya – Student, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0009-0009-8767-4414

Kseniia V. Kazakova – Student, Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0009-0002-1849-5817

*Патент. Заявка на изобретение №2024116430. С1 Российская Федерация, МПК А61К 38/09 (2006.01), А61К 36/00 (2006.01), А61Р 15/00 (2006.01). Способ лечения генитоуринарного менопаузального синдрома: заявл. 14.06.2024; опубл. 17.12.2024 / Т.М. Мотовилова, Л.З. Сиротина.

моделированию стенки влагалища и функциональному ее восстановлению.

Атрофия слизистой влагалища часто сопровождается рецидивирующими воспалительными процессами. Препарат Суперлимф обладает противовоспалительным действием и подготавливает ткань вульвовагинальной зоны к действию крема дозированного Эстрогиал Плюс, создает условия для более полной реализации его свойств и повышает его эффективность.

С учетом патогенетических особенностей ВВА и механизмов действия обоих средств нами предложена схема лечения атрофических проявлений у пациенток с ГУМС: сначала 2 средства назначают одновременно (Суперлимф 10 ЕД по 1 суппозиторию 2 раза в день ректально 20 дней и крем Эстрогиал Плюс по 1 дозе вагинально на ночь в течение 3 нед), затем только Эстрогиал Плюс через 1 день в течение 2 нед, далее 2 раза в неделю 14 дней.

В качестве примеров терапевтического применения сочетания данных препаратов приводим 3 собственных клинических случая.

Пациентка К., 62 года. Жалобы на сухость во влагалище, контактную кровоточивость тканей, рецидивирующие желтоватые выделения из половых путей, которые беспокоят в течение 3 лет. Постменопауза – 7 лет.

Проведены визуальный осмотр и рН-метрия влагалищных выделений, индекс вагинального здоровья (ИВЗ) составил 11 баллов. Слизистая влагалища выглядела истонченной, с отсутствием складчатости и выделений, с наличием единичных мелких петехиальных кровоизлияний. Микробиоценоз влагалища соответствовал условному нормоценозу с преобладанием факультативных анаэробов. Инфекции, преимущественно передаваемые половым путем, исключены. Выполнено цитологическое исследование соскоба со стенок влагалища. Эпителиальная формула выглядела таким образом: 5-14-34-47, где базальные клетки – 5%, поверхностные – 14%, парабазальные – 34%, промежуточные – 47%, индекс кератинизации (ИК) – 14%. Для оценки состояния стенки влагалища проведено ультразвуковое исследование (УЗИ): толщина стенки влагалища на уровне верхних отделов составила 2,5 мм, индекс резистентности (ИР) – 0,79, толщина вагинальной стенки на уровне нижних отделов – 2,3 мм, ИР – 0,75.

На основании результатов обследования после подписания информированного добровольного согласия пациентке назначено лечение по схеме: препарат Суперлимф 10 ЕД по 1 суппозиторию 2 раза в день ректально в течение 20 дней и крем Эстрогиал Плюс по 1 дозе вагинально на ночь в течение 3 нед, затем по 1 дозе через 1 день в течение 2 нед, далее по 1 дозе 2 раза в неделю 14 дней.

Через 1 мес после окончания лечения пациентка отметила, что исчезли дискомфорт, контактная кровоточивость тканей влагалища, появилось чувство увлажненности, увеличилось количество слизистых выделений из половых путей. Проведен контроль основных клинико-лабораторных параметров. Визуально слизистая влагалища влажная, петехии отсутствуют. Значение ИВЗ также продемонстрировало улучшение состояния слизистой влагалища и составило 19 баллов, эпителиальная формула свидетельствовала о перестройке клеточного состава: 0-0-6-40, ИК – 40%. По данным УЗИ также отмечена положительная динамика: толщина стенки влагалища на уровне верхних отделов влагалища увеличилась до 2,9 мм, ИР за счет интенсификации микроциркуляции снизился до 0,68, толщина эпителия на уровне нижних отделов – 2,8 мм, ИР – 0,67. Нежелательных

явлений терапии не отмечено. По истечении 3 мес эффект от лечения сохранялся на прежнем уровне.

Пациентка Х., 47 лет. Жалобы на сухость во влагалище, болезненные ощущения при половом акте, неприятные желтоватые выделения из половых путей. В анамнезе лапаротомия, надвлагалищная ампутация матки с маточными трубами, выполненная по поводу миомы матки больших размеров. Хирургическая менопауза – 1 год назад.

При обследовании: визуально сглаженность слизистой влагалища, окраска бледно-розовая, ИВЗ – 14 баллов. Микробиоценоз влагалища соответствует условному нормоценозу, инфекции, передаваемые половым путем, исключены. Цитологическое исследование соскоба со стенок влагалища: 0-0-70-30, где базальные клетки – 0%, парабазальные – 0%, промежуточные – 70%, поверхностные – 30%, ИК – 30%. По данным УЗИ толщина эпителия на уровне верхних отделов влагалища составила 2,0 мм, по доплерометрии ИР – 0,59, толщина эпителия на уровне нижних отделов – 1,5 мм, а ИР – 0,79.

Лечение проведено по предложенной ранее схеме.

Через 1 мес после окончания терапии пациентка отметила отсутствие сухости в половых органах, неприятных ощущений (дискомфорта) при половом акте. Объективно выявлены позитивные изменения в состоянии стенки влагалища: ИВЗ – 23 балла, эпителиальная формула – 0-0-60-40, ИК – 40%. По данным УЗ-сканирования: толщина эпителия на уровне верхних отделов влагалища – 2,4 мм, ИР – 0,6, толщина эпителия на уровне нижних отделов – 2,2 мм, ИР – 0,65.

Переносимость лечения хорошая, во время и после него не отмечала нежелательные эффекты. Эффект сохранялся по прошествии 3,5 мес.

Пациентка С., 73 года. Жалобы на чувство сухости в половых органах, повышенную кровоточивость тканей влагалища на протяжении 15 лет. Из анамнеза: выполнена лапаротомия в объеме экстирпации матки с маточными трубами по поводу миомы матки больших размеров, хирургическая постменопауза – более 23 лет. Пациентка ранее не получала лечения, а также выражала нежелание применять гормональную терапию.

При обследовании: визуально выраженные атрофические изменения слизистой влагалища (ее истончение, отсутствие складчатости и выделений), ИВЗ – 9 баллов. Эпителиальная формула – 9-50-20-21, где базальные клетки – 9%, парабазальные – 50%, промежуточные – 20%, поверхностные – 21%, ИК – 21%. Микробиоценоз влагалища демонстрировал отсутствие лактобацилл и абсолютных патогенов. По данным УЗИ: толщина эпителия на уровне верхних отделов влагалища – 1,9 мм, ИР – 0,77, толщина эпителия на уровне нижних отделов – 1,6 мм, ИР – 0,78.

Через 1 мес после окончания терапии по предложенной схеме пациентка отметила положительные результаты, в частности улучшение вида выделений и появление чувства увлажненности половых органов, нивелирование дискомфорта в области половых органов. Проведены контрольные исследования через 1 и 3 мес. Подтверждены положительные результаты терапии: ИВЗ – 20 баллов, эпителиальная формула – 0-0-60-40, ИК – 40%. По данным УЗИ: толщина эпителия на уровне верхних отделов влагалища – 1,9 мм, ИР – 0,61, толщина эпителия на уровне нижних отделов – 2,0 мм, ИР – 0,79.

Лечение по предложенной схеме перенесла без особенностей, нежелательных явлений не отмечала. Позитивный

результат сохранялся также спустя 3 мес после окончания терапии.

Заключение

Таким образом, сочетанное применение Эстрогиала Плюс и Суперлимфа по предложенной методике у больных с ГУМС способствует нивелированию клинических проявлений ВВА, что положительно отразилось на КЖ женщин и подтверждено визуальными, лабораторными данными.

Требуется дальнейшие исследования, направленные на анализ влияния предложенной схемы терапии на микробиоту половых органов и ряд других параметров, характеризующих состояние локального иммунитета.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: Т.М. Мотовилова – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных результатов, написание текста статьи, корректура и редактирование; Л.З. Сиротина – разработка дизайна исследования, набор клинического материала, анализ литературы, сбор и обработка полученных данных, написание текста статьи; О.Ю. Трифонова – проведение и анализ данных ультразвукового исследования; И.А. Круглова – проведение и анализ данных цитологического исследования; А.Д. Варнавская – анализ литературы, обработка полученных данных; К.В. Казакова – анализ литературы, обработка полученных данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: T.M. Motovilova – development of the concept and design of the study, analysis of the results obtained, writing the text of the article, proofreading and editing; L.Z. Sirotina – development of study design, collection of clinical material, literature analysis, collection and processing of data obtained, writing the text of the article; O.Yu. Trifonova – conducting and analyzing ultrasound data; I.A. Kruglova – conducting and analyzing cytological data; A.D. Varnavskaya – literature analysis, processing of obtained data; K.V. Kazakova – literature analysis, processing of the data obtained.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Sarmento ACA, Costa APF, Vieira-Baptista P, et al. Genitourinary Syndrome of Menopause: Epidemiology, Physiopathology, Clinical Manifestation and Diagnostic. *Front Reprod Health*. 2021;3:779398. DOI:10.3389/frph.2021.779398
2. Chen YS, Wang XJ, Feng W, Hua KQ. Advanced glycation end products decrease collagen I levels in fibroblasts from the vaginal wall of patients with POP via the RAGE, MAPK and NF- κ B pathways. *Int J Mol Med*. 2017;40(4):987-98. DOI:10.3892/ijmm.2017.3097
3. Guler Z, Roovers JP. Role of Fibroblasts and Myofibroblasts on the Pathogenesis and Treatment of Pelvic Organ Prolapse. *Biomolecules*. 2022;12(1). DOI:10.3390/biom12010094
4. Waetjen LE, Crawford SL, Gajer P, et al. Relationships between the vaginal microbiota and genitourinary syndrome of menopause symptoms in postmenopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2023;30(11):1073-84. DOI:10.1097/GME.0000000000002263
5. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2018;25(11):1321-30. DOI:10.1097/GME.0000000000001236
6. Shardell M, Gravitt PE, Burke AE, et al. Association of Vaginal Microbiota With Signs and Symptoms of the Genitourinary Syndrome of Menopause Across Reproductive Stages. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(9):1542-50. DOI:10.1093/gerona/glab120
7. de Oliveira NS, de Lima ABF, de Brito JCR, et al. Postmenopausal Vaginal Microbiome and Microbiota. *Front Reprod Health*. 2021;3:780931. DOI:10.3389/frph.2021.780931
8. Hamoda H, Panay N, Pedder H, et al. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod Health*. 2020;26(4):181-209. DOI:10.1177/2053369120957514
9. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, et al. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus*. 2020;12(4):e7586. DOI:10.7759/cureus.7586
10. Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных. 2014–2018 гг. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(3):227-38 [Makatsariya AD, Blinov DV, Bitsadze VO, Khizroeva JKh. Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estradiol: a scientific update for 2014–2018. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):227-38 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2019.13.227-238
11. Diedrich CM, Kastelein AW, Verri FM, et al. Effects of topical estrogen therapy on the vaginal microcirculation in women with vulvovaginal atrophy. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(5):1298-304. DOI:10.1002/nau.23977
12. Galli V, Golia D'Augè T, DI Pierro F, et al. Safety and efficacy of a class II medical device based on highly purified and standardized plant extracts in the management of post-menopausal patients with vulvar and vaginal atrophy: a single-center prospective observational study. *Minerva Obstet Gynecol*. 2024;76(4):343-52. DOI:10.23736/S2724-606X.23.05409-X
13. Pingarrón Santofimia C, Lafuente González P, Guitierrez Vélez MDC, et al. Long-term use of ospemifene in clinical practice for vulvo-vaginal atrophy: end results at 12 months of follow-up. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(7):577-82. DOI:10.1080/09513590.2022.2083103
14. Abedi P, Zohrabi I, Ansari S, et al. The Impact of Oxytocin Vaginal Gel on Sexual Function in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *J Sex Marital Ther*. 2020;46(4):377-84. DOI:10.1080/0092623X.2020.1738606
15. Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Belkacemi Y, et al. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study. *Menopause*. 2018;25(10):1124-10. DOI:10.1097/GME.0000000000001122
16. Saleh DM, Abdelghani R. Clinical evaluation of autologous platelet rich plasma injection in postmenopausal vulvovaginal atrophy: A pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(10):4269-25. DOI:10.1111/jocd.14873
17. Waghe T, Acharya N, Karnik M, et al. Role of Platelet-Rich Plasma in Genitourinary Syndrome of Menopause. *Cureus*. 2024;16(1):e53316. DOI:10.7759/cureus.53316

18. Rosner-Tenerowicz A, Zimmer-Stelmach A, Zimmer M. The CO₂ ablative laser treatment in perimenopausal patients with vulvovaginal atrophy. *Ginekol Pol.* 2021. DOI:10.5603/GPa.2021.0140
19. Pinheiro C, Costa T, Amorim de Jesus R, et al. Intravaginal nonablative radiofrequency in the treatment of genitourinary syndrome of menopause symptoms: a single-arm pilot study. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):379. DOI:10.1186/s12905-021-01518-8
20. Адамян Л.В., Ашрафян Л.А., Андреева Е.Н., и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М. 2021 [Adamian LV, Ashrafian LA, Andreeva EN, et al. Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow. 2021 (in Russian)].
21. European Medicines Agency. CHMP summary of positive opinion for senshio [cited 01 Oct 2019]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002780/WC500177633.pdf. Accessed: 20.11.2023
22. Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Девяткина А.Р., и др. Возможности и перспективы локального применения гиалуроновой кислоты при вульвовагинальной атрофии у женщин репродуктивного возраста. *Гинекология.* 2024;26(3):254-9 [Prilepskaya VN, Nazarova NM, Devyatkina AR, et al. Potential and perspectives of local application of hyaluronic acid in vulvovaginal atrophy in women of reproductive age: A review. *Gynecology.* 2024;26(3):254-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.3.202932
23. Garantziotis S, Savani RC. Hyaluronan biology: A complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biol.* 2019;78-9:1-10. DOI:10.1016/j.matbio.2019.02.002
24. Dinicola S, Pasta V, Costantino D, et al. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiotherapy. *Minerva Ginecol.* 2015;67(6):523-31.
25. Sayahi M, Keramat A, Nourimand F, Mohammadzadeh H. Is there a difference between the effects of phytoestrogens and non-phytoestrogens medicinal plants on sexual health? A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2023;21(11):881-900. DOI:10.18502/ijrm.v21i11.14652
26. Cheilari A, Vontzalidou A, Makropoulou M, et al. Isoflavonoid Profiling and Estrogen-Like Activity of Four Genista Species from the Greek Flora. *Molecules.* 2020;25(23). DOI:10.3390/molecules25235507
27. Simader E, Beer L, Laggner M, et al. Tissue-regenerative potential of the secretome of γ -irradiated peripheral blood mononuclear cells is mediated via TNFRSF1B-induced necroptosis. *Cell Death Dis.* 2019;10(10):729. DOI:10.1038/s41419-019-1974-6
28. Vorstandlechner V, Copic D, Klas K, et al. The Secretome of Irradiated Peripheral Mononuclear Cells Attenuates Hypertrophic Skin Scarring. *Pharmaceutics.* 2023;15(4). DOI:10.3390/pharmaceutics15041065

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.12.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 10.02.2025