

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

CONSILIUM
MEDICUM

№2 | 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: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

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

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

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научный редактор:
Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:
Мария Манзюк

Дизайн и верстка:
Сергей Сиротин, Мария Васильева

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

Tatiana 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 №ФЦ77-63961. 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.golovnia@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 Sirotn, Maria Vasilieva

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



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Пилотное исследование возможностей нейросетевого анализа данных в прогнозировании плацентарных нарушений

Т.Е. Белокрыницкая, В.А. Мудров, Е.С. Набиева, А.С. Наджаф-Заде, А.С. Жихарева, И.И. Джурабаев 96

Безопасность и переносимость комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол/дрозпиренон, в реальной клинической практике: открытая проспективная многоцентровая эпидемиологическая наблюдательная программа «Эстетико»

Н.В. Аганезова, Р.И. Габидуллина 104

Эффективный подход к терапии хронического рецидивирующего генитального герпеса

О.А. Гизингер, А.Р. Газиев, С.В. Стовбун 113

Коррекция окислительного стресса препаратами на основе глутатиона при гиперпролиферативных заболеваниях у женщин, проживающих на радиационно загрязненных территориях

Л.И. Крикунова, Л.С. Мкртчян, И.А. Замулаева, А.О. Якимова, Л.А. Дзиковская, Е.С. Дегтярева, Ж.В. Хайлова, С.А. Иванов, А.Д. Каприн 121

Роль распределения жировой ткани в организме у пациенток с метаболическим синдромом и гиперплазией эндометрия. Проспективное исследование

Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, С.А. Хлынова, Д.В. Николаев, С.П. Щелькалина, А.Д. Фисенко 129

Современный взгляд на диагностику полипа эндометрия

А.С. Хачатрян, Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, М.Р. Нариманова 134

Рандомизированное исследование эффективности энзимотерапии у женщин, перенесших оперативное лечение пролапса тазовых органов

А.М. Зиганшин, Э.А. Шайхиева, Ч.Х. Валиахметова 139

Гибридная реконструкция тазового дна с применением влагалищного лоскута с унилатеральной апикальной фиксацией в коррекции постгистерэктомического пролапса

Д.Д. Шкарупа, Р.А. Шахалиев, Н.Д. Кубин, А.С. Шулгин, З.И. Мульдаров, Ф.П. Султонов 148

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Миома матки гигантских размеров: клинический случай

М.В. Коваль, А.М. Богданова, Г.П. Светлаков, И.Ю. Ковалева, В.И. Чащина 153

ОБЗОР

Гиалуроновая кислота и гиалуронидаза: от молекулярных механизмов к клиническому применению

Е.Н. Карева, С.В. Донсков 157

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Pilot study of the capabilities of neural network data analysis in predicting placental disorders: A prospective study

Tatiana E. Belokrinitskaya, Viktor A. Mudrov, Elena S. Nabieva, Andrey S. Nadzhaf-Zade, Antonina S. Zhykharieva, Islom I. Dzhurabaev 96

Safety and tolerability of a combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone in real-life clinical practice: An open-label, prospective, multicenter, epidemiological, observational program "Estetiko"

Natalia V. Aganezova, Rushania I. Gabidullina 104

An effective approach to the treatment of chronic recurrent genital herpes: An open-label, cohort, prospective study

Oksana A. Gizinger, Akim R. Gaziev, Sergey V. Stovbun 113

Correction of oxidative stress with glutathione-based agents in women with hyperproliferative diseases living in radiation-contaminated areas: A prospective study

Liudmila I. Krikunova, Liana S. Mkrтчian, Irina A. Zamulaeva, Anna O. Yakimova, Larisa A. Dzikovskaya, Elena S. Degtiareva, Zhanna V. Khailova, Sergei A. Ivanov, Andrei D. Kaprin 121

The role of the distribution of adipose tissue in the body in patients with metabolic syndrome and endometrial hyperplasia: A prospective study

Yulia E. Dobrokhotova, Irina Iu. Il'ina, Svetlana A. Khlynova, Dmitry V. Nikolaev, Svetlana P. Shchelykalina, Alisa D. Fisenko 129

Current view of the diagnosis of endometrial polyp: A retrospective study

Aznar S. Khachatryan, Yulia E. Dobrokhotova, Irina Iu. Il'ina, Metanat R. Narimanova 134

Randomized study of the efficacy of enzyme therapy in women after surgical treatment for pelvic organ prolapse: A prospective randomized study

Aidar M. Ziganshin, Elina A. Shayhieva, Chulpan Kh. Valiakhmetova 139

Hybrid pelvic floor reconstruction using a vaginal flap with unilateral apical fixation in the management of post-hysterectomy prolapse: A retrospective study

Dmitry D. Shkarupa, Rustam A. Shakhaliyev, Nikita D. Kubin, Andrei S. Shulgin, Zaynulabid I. Muldarov, Firdavskhuja P. Sultonov 148

CASE REPORT

Uterine fibroids of gigantic size: a clinical case

Marina V. Koval, Anna M. Bogdanova, Georgy P. Svetlakov, Irina Yu. Kovaleva, Vilena I. Chashchina 153

REVIEW

Pharmacological aspects of hyaluronic acid metabolism

Elena N. Kareva, Sergey V. Donskov 157

Пилотное исследование возможностей нейросетевого анализа данных в прогнозировании плацентарных нарушений

Т.Е. Белокриницкая^{✉1}, В.А. Мудров¹, Е.С. Набиева², А.С. Наджаф-Заде³, А.С. Жихарева⁴, И.И. Джурабаев¹

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;

²ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина"», Чита, Россия;

³Многопрофильный медицинский центр «Медлюкс», Чита, Россия;

⁴ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр», Чита, Россия

Аннотация

Обоснование. Плацентарные нарушения лежат в основе развития большого числа осложнений беременности, таких как задержка роста, гипоксия и дистресс плода, преэклампсия и т.д. Гипоксия плода встречается в 10% всех беременностей; это причина перинатальных потерь в 40% наблюдений. Маточно-плацентарная гипоксия связана с нарушением формирования плаценты на ранних сроках беременности и ее ангиогенезом на более поздних сроках. Между тем в настоящее время отсутствуют технологии, позволяющие с высокой долей вероятности прогнозировать развитие плацентарных нарушений.

Цель. Оценить возможности нейросетевого анализа данных в прогнозировании плацентарных нарушений.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ особенностей течения 99 беременностей. По итогам исследования сформировано 2 группы: в контрольную группу включена 51 пациентка, течение беременности которых не осложнялось развитием плацентарных нарушений, в основную группу – 48 пациенток с плацентарными нарушениями.

Результаты. Технология прогнозирования плацентарных нарушений реализована на базе многослойного перцептрона, процент неверных предсказаний в процессе обучения которого составил 7,1%. Структура обучаемой нейронной сети включала 8 входных нейронов, в качестве которых выступали параметры, входящие в протокол Astraia [рост беременной, копчико-теменной размер, толщина воротникового пространства и частота сердечных сокращений плода, пульсационный индекс в маточных артериях, содержание в крови беременной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека и белка А, связанного с беременностью (РАРР-А)], а также объем амниотической жидкости.

Заключение. Комплексный подход, основанный на нейросетевом анализе параметров исследования, доступных для широкой клинической практики (протокол Astraia), а также объема амниотической жидкости, перспективен для прогнозирования плацентарных нарушений ввиду его высокой информативности ($Se=0,87$, $Sp=0,98$, $ROC-AUC\ 0,921\pm 0,04$ [95% доверительный интервал 0,843–0,998]; $p<0,001$). Применение такой технологии, на наш взгляд, будет полезно для выделения пациенток группы риска с целью профилактики развития плацентарных нарушений и позволит снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов.

Ключевые слова: плацентарные нарушения, гипоксия плода, дистресс плода, первый ультразвуковой скрининг, первый биохимический скрининг, объем амниотической жидкости, I триместр беременности

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Мудров В.А., Набиева Е.С., Наджаф-Заде А.С., Жихарева А.С., Джурабаев И.И. Пилотное исследование возможностей нейросетевого анализа данных в прогнозировании плацентарных нарушений. Гинекология. 2025;27(2):96–103. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203240

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Плацентарные нарушения лежат в основе развития большого числа осложнений беременности, таких как задержка роста плода (ЗРП), гипоксия и дистресс плода, преэклампсия и т.д. [1–4]. Гипоксия плода встречается в 10% всех беременностей и становится причиной перинатальных потерь в 40% наблюдений. Гипоксия плода – наиболее частая причина мертворождения, гипоксически-ишемиче-

ской энцефалопатии, церебрального паралича и неонатальной смертности [2].

Уровень кислорода в маточно-плацентарной системе непостоянен на протяжении всей беременности, при этом выраженные гипоксические условия присутствуют в основном в течение I триместра. Указанная гипоксическая фаза совпадает с наиболее критическими стадиями развития плаценты, т.е. имплантацией бластоцисты, инвазией цитотрофобласта

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

Мудров Виктор Андреевич – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА

Набиева Елена Сергеевна – врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина"»

Наджаф-Заде Андрей Сергеевич – врач ультразвуковой диагностики Многопрофильного медицинского центра «Медлюкс»

Жихарева Антонина Сергеевна – зав. отд-нием антенатальной охраны плода ГБУЗ ЗКПЦ

Джурабаев Ислон Икрамжанович – студент VI курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО ЧГМА

[✉]Tatiana E. Belokrinskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Viktor A. Mudrov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chita State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-5961-5400

Elena S. Nabieva – obstetrician-gynecologist, Chita Clinical Hospital "RZhD-Medicine". ORCID: 0009-0006-6259-5355

Andrey S. Nadzhaf-Zade – ultrasound diagnostics doctor, Multidisciplinary Medical Center "Medlux". ORCID: 0009-0004-1096-8995

Antonina S. Zhykharieva – Department Head, Zabaikal Regional Perinatal Center. ORCID: 0009-0001-4045-3691

Islom I. Dzhurabaev – Student, Chita State Medical Academy. ORCID: 0009-0005-7439-4166

Pilot study of the capabilities of neural network data analysis in predicting placental disorders: A prospective study

Tatiana E. Belokrinitskaya^{✉1}, Viktor A. Mudrov¹, Elena S. Nabieva², Andrey S. Nadzhaf-Zade³, Antonina S. Zhykharieva⁴, Islom I. Dzhurabaev¹

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia;

²Chita Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Chita, Russia;

³Multidisciplinary Medical Center "Medlux", Chita, Russia;

⁴Zabaikal Regional Perinatal Center, Chita, Russia

Abstract

Background. Placental disorders underlie the development of a large number of pregnancy complications, such as growth retardation, fetal hypoxia and distress, preeclampsia, etc. Fetal hypoxia occurs in 10% of all pregnancies and is the cause of perinatal losses in 40% of cases. Uteroplacental hypoxia is associated with impaired placental formation in early pregnancy and its angiogenesis in later stages. Meanwhile, there are currently no technologies that can predict the development of placental disorders with a high degree of probability.

Aim. To evaluate the capabilities of neural network data analysis in predicting placental disorders.

Materials and methods. The prospective analysis of the features of the course of 99 pregnancies was conducted. Based on the results of the study, 2 groups were formed: the control group included 51 patients whose pregnancy was not complicated by the development of placental disorders, the main group included 48 patients whose pregnancy proceeded against the background of placental disorders.

Results. The technology for predicting placental disorders is implemented on the basis of the multilayer perceptron, the percentage of incorrect predictions during the training of which was 7.1%. The structure of the trained neural network included 8 input neurons, which were the parameters included in the Astraia protocol (height of the pregnant woman, coccygeal-parietal size, thickness of the collar space and heart rate of the fetus, pulsation index in the uterine arteries, the content of β -hCG and PAPP-A in the blood of the pregnant woman), as well as the volume of amniotic fluid.

Conclusion. An integrated approach based on neural network analysis of study parameters available for widespread clinical practice (Astraia protocol), as well as amniotic fluid volume, should be considered promising for predicting placental disorders due to its high information content (Se=0.87, Sp=0.98, ROC-AUC 0.921±0.04 [95% CI 0.843–0.998]; $p<0.001$). In our opinion, the use of this technology will be useful for identifying patients at risk in order to prevent the development of placental disorders and will reduce the incidence of adverse perinatal outcomes.

Keywords: placental disorders, fetal hypoxia, fetal distress, first ultrasound screening, first biochemical screening, amniotic fluid volume, first trimester of pregnancy

For citation: Belokrinitskaya TE, Mudrov VA, Nabieva ES, Nadzhaf-Zade AS, Zhykharieva AS, Dzhurabaev II. Pilot study of the capabilities of neural network data analysis in predicting placental disorders: A prospective study. *Gynecology*. 2025;27(2):96–103. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203240

и началом ремоделирования спиральных артерий. Нарушение регуляции любого из этих этапов на ранних сроках может привести к потере беременности и/или неблагоприятным исходам беременности [5]. Переход I триместра во II знаменуется появлением ряда новых существенных изменений в организме плода и экстраэмбриональных структурах. После некоторого ослабления вновь активизируется цитотрофобластическая инвазия, направленная главным образом в сторону миоэктальных сегментов маточно-плацентарных артерий: это обеспечивает необходимый для развития плода приток материнской артериальной крови в межворсинчатое пространство [6]. К концу I триместра хорион в общих чертах завершает свое анатомическое становление и готов обеспечить увеличивающиеся потребности развивающегося плода. Маточно-плацентарная гипоксия связана с нарушением формирования плаценты на ранних сроках беременности и ее ангиогенеза на более поздних сроках.

Согласно действующим клиническим рекомендациям в 11⁰–13⁶ нед беременности рекомендуется направлять пациенток на скрининг I триместра, который включает исследование в сыворотке крови уровня свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), белка А, связанного с беременностью (РАРР-А), и скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ), что позволяет выявить хромосомные аномалии, пороки развития, а также определить риски развития ЗРП, преждевременных родов (ПР) и преэклампсии [7]. Для выявления высокого риска развития ЗРП или малого для гестационного возраста плода (МГВ) рекомендовано исследование уровня РАРР-А и/или PIGF (плацентарного фактора роста) в сыворотке крови бере-

менной в рамках скрининга I триместра. Также есть данные о важности оценки соотношения PIGF и sFlt-1 (растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1) в сыворотке крови для дифференциальной диагностики ЗРП и МГВ. Важность УЗИ в ранние сроки беременности подтверждена многими исследователями. Ключевое значение отводится измерению копчико-теменного размера (КТР) плода и пульсационного индекса в маточных артериях (РІМА) при сроке беременности 11⁰–13⁶ нед [1]. Оценка РІМА играет важную роль в прогнозировании ранней преэклампсии [7]. Для прогнозирования указанных осложнений беременности широкую популярность получила программа Astraia – разработка FMF (Fetal Medicine Foundation – Институт медицины плода, Великобритания). Между тем в настоящее время отсутствуют технологии, позволяющие с высокой долей вероятности прогнозировать развитие как плацентарных нарушений, так и гипоксии плода [2, 8].

Цель исследования – оценить возможности нейросетевого анализа данных в прогнозировании плацентарных нарушений.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» в 2023–2024 гг. выполнен проспективный анализ особенностей течения 99 беременностей. По итогам исследования сформировано 2 группы: в контрольную группу включена 51 пациентка, течение беременности которых не осложнилось развитием плацентарных нарушений, в основную группу – 48 пациенток с плацентарными нарушениями. Перед проведением комплекса необходимых исследований получено

информированное добровольное согласие пациенток, работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации (2013 г.).

Критерии включения: развитие в ходе беременности плацентарных нарушений, которые подтверждены как с помощью УЗИ с оценкой маточно-плацентарного, фетоплацентарного и плодового кровотоков, так и по результатам проведения кардиотокографии; возраст матери от 18 до 45 лет; одноплодная беременность; отсутствие пороков развития плода; низкий риск развития осложнений беременности по результатам 1-го скрининга; согласие на участие в исследовании [2, 7, 9].

Критерии исключения: многоплодная беременность, пороки развития плода, высокий риск развития осложнений беременности по результатам 1-го скрининга, произошедший выкидыш, спонтанные ПР, ЗРП, преэклампсия, предлежание плаценты, аномалии развития половых органов, генетические и врожденные заболевания, онкологические заболевания, тяжелая экстрагенитальная и акушерская патология, длительный безводный промежуток (более 18 ч), аномалии родовой деятельности, клинически узкий таз, дисточия плечиков плода, иммунодефицитные заболевания, острые инфекционные заболевания на момент исследования, наличие плацентарных нарушений только по данным доплерографии, отказ от участия в исследовании [2, 7, 9].

Пациентки включались в исследование по обращаемости с использованием таблицы случайных чисел при условии соответствия критериям включения. Если у пациентки выявлялись критерии исключения, то она исключалась из исследования. При этом выборка дополнялась другой участницей, соответствующей критериям включения.

Обследование беременных выполнено в полном объеме в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Нормальная беременность» (2023 г.) и «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери» (2023 г.) [2, 7]. На базе многопрофильного медицинского центра «Медлюкс» проведено УЗИ с помощью аппарата экспертного класса Voluson E10 (GE Healthcare, USA) с возможностью автоматического трехмерного сканирования в режиме реального времени с использованием конвексного ультразвукового датчика RM7C с технологией XDclear (частота преобразователя – 1–7 МГц), которое включало определение КТР, толщины воротникового пространства (ТВП), частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода, бипариетального размера и окружности головки плода, окружности живота и длины бедра плода, длины шейки матки, преимущественной локализации хориона, РІМА по общепринятой методике [10]. Объем полости беременной матки и тела плода определялся путем мультипланарной реконструкции: площади сечения интересующих объектов определяли методом трассировки в 3 взаимно перпендикулярных плоскостях (сагиттальной, аксиальной и фронтальной), объем рассчитывали по формуле:

$$V = 4/3 \times \sqrt{(S_1 \times S_2 \times S_3)} / \pi$$

где V – объем интересующего объекта исследования, S₁ – площадь сечения объекта исследования в сагиттальной плоскости, S₂ – в аксиальной плоскости, S₃ – во фронтальной плоскости [11]. Объем амниотической жидкости (ОАЖ) рассчитывался как разность объемов полости беременной матки и тела плода. Биохимический скрининг включал определение в сыворотке крови уровня β-ХГЧ и РАРР-А. Расчет рисков проводился на базе ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» с использованием программного обеспечения FMF-2012 (Astraia,

версия 3.0) и основан на данных, полученных в крупных многоцентровых исследованиях, координируемых Фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation, UK Registered Charity 1037166).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился в соответствии с рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [12]. Число наблюдений составило 99, что обеспечило приемлемую статистическую мощность (80%) для анализа и оценки взаимосвязей между исследуемыми параметрами. Выбросы, которые могли существенно повлиять на результаты модели, либо исключены, либо сглажены с использованием метода винзоризации. Для категориальных переменных проверяли ошибки ввода и некорректные значения. Пропуски в количественных данных заполняли методом множественной импутации, что обеспечило сохранение статистической мощности выборки. Для категориальных переменных использовалась модальная импутация (заполнение наиболее частым значением). Объем пропусков оценивался для каждой переменной, и в случае превышения 10% пропусков она исключалась из анализа. С учетом численности исследуемых групп нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального на всех этапах исследования, полученные данные представили в виде медианы, 1 и 3-го квартилей: Me [Q₁; Q₃]. Для сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку применяли критерий Манна–Уитни (U). Статистически значимыми считали различия при p < 0,05. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (ρ). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, сравнивали при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Если количество ожидаемых наблюдений хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы составляло менее 10, для сравнения 2 независимых групп номинальных данных использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность, если количество ожидаемых наблюдений составляло менее 5 – точный критерий Фишера. При малых выборках определяли критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие (для многопольных таблиц). Во всех случаях p < 0,05 считали статистически значимым. Учитывая проспективный анализ результативных и факторных признаков, значимость различий номинальных данных определяли с помощью относительного риска (ОР). Статистическая значимость (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (ДИ). Наиболее значимые параметры включались в базы данных, которые легли в основу обучения многослойных перцептронов. Диагностическая ценность предикторов и прогностических моделей, основанных на нейросетевом анализе, определялась путем применения ROC-анализа: определение точки cut-off по максимальному значению индекса Юдена. В ходе ROC-анализа определяли чувствительность (Sensitivity/Se), специфичность (Specificity/Sp) и точность (Accuracy/Ac), а также площадь под ROC-кривой (ROC-AUC). Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, license №Z125-3301-14, США).

Результаты

Пациентки исследуемых групп сопоставимы по основным характеристикам, таким как возраст, весоростовые

Таблица 1. Общая характеристика пациенток исследуемых групп
Table 1. General characteristics of the patients of the studied groups

Показатель	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	Контрольная группа (n=51)	Основная группа (n=48)	
Возраст, лет	32,0 [28,3; 33,0]	31,0 [26,0; 35,0]	U=1044,0, p=0,76
Масса тела, кг	64,0 [58,0; 70,5]	58,0 [53,0; 69,9]	U=940,5, p=0,13
Рост, см	165,0 [160,0; 168,5]	162,5 [159,0; 168,0]	U=966,0, p=0,32
ИМТ, кг/м ²	23,5 [21,5; 25,5]	22,8 [19,6; 26,3]	U=990,5, p=0,48
Этническая принадлежность			
русские	92,2% (47/51)	89,6% (43/48)	$\chi^2=1,3$, df=2, p=0,53
бурятки	2,0% (1/51)	6,2% (3/48)	
прочие	5,8% (3/51)	4,2% (2/48)	
Паритет беременностей	3,0 [2,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	U=859,0, p=0,05
Паритет родов	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,5]	U=948,5, p=0,24
Наличие рубца на матке	13,7% (7/51)	18,7% (9/48)	$\chi^2=0,2$, p=0,69

Примечание. ИМТ – индекс массы тела по Кетле.

показатели и этническая принадлежность, а также паритет беременностей и родов, наличие рубца на матке (табл. 1).

Обращаем внимание, что исследуемые группы также сопоставимы по результатам УЗИ, проведенного в скрининговые сроки I триместра беременности (табл. 2).

Для определения скрытых отличий применяли ROC-анализ, что позволило выявить ряд пороговых значений параметров УЗИ, проведенного в скрининговые сроки I триместра беременности, которые можно рассматривать в качестве предикторов плацентарных нарушений. В группе контроля ТВП плода более 1,85 мм имела место в 35,3% (18/51), в основной группе – в 64,6% (31/48) ($\chi^2=7,2$; p=0,008) случаев. Выявленные отличия дают основание заключить, что превышение ТВП более 1,85 мм сопровождается увеличением ОР развития плацентарных нарушений (ОР 1,8 [95% ДИ 1,2–2,8]; p<0,001). Однако такая закономерность обладает низкой прогностической ценностью (Se=0,63, Sp=0,66, Ac=0,65), следовательно, ее нельзя рассматривать в качестве фактора высокого риска, что подтверждается при оценке площади под ROC-кривой (ROC-AUC 0,60±0,06 [95% ДИ 0,48–0,72]; p=0,096). На первый взгляд ОАЖ также не отличался в группах исследования. Между тем проведение ROC-анализа позволило определить пороговое значение ОАЖ, равное 63,6 мл (ROC-AUC 0,65±0,06 [95% ДИ 0,53–0,76]; p=0,016). У пациенток контрольной группы ОАЖ≥63,6 мл встречался в 82,4% (42/51), в основной группе – в 18,8% (9/48) ($\chi^2=40,0$; p<0,001) случаев. Следовательно, ОАЖ<63,6 мл на сроке беременности 11–13⁶ нед свидетельствует о наличии высокого риска развития плацентарных нарушений (ОР 4,6 [95% ДИ 2,5–8,5]; p<0,001). Отметим, что оценка риска развития плацентарных нарушений исключительно на основании анализа ОАЖ обладает хорошей, но недостаточной информативностью (Se=0,81, Sp=0,82, Ac=0,82). Значение ОАЖ зависит от срока беременности (p=0,62, p<0,001), однако, учитывая низкую численность исследуемых (n=99), определение порогового значения ОАЖ для каждой недели гестации в рамках настоящего исследования не представляется целесообразным. В отношении прочих параметров УЗИ значимых (p<0,05) скрытых отличий не выявлено, что диктует необходимость продолжить поиск надежных предикторов развития плацентарных нарушений.

Таблица 2. Сравнение исследуемых групп по результатам УЗИ, проведенного в скрининговые сроки I триместра беременности
Table 2. Results of comparison of the studied groups according to the results of ultrasound performed during the screening period of the first trimester of pregnancy

Показатель	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	Контрольная группа (n=51)	Основная группа (n=48)	
Срок гестации, нед	12,0 [12,0; 13,0]	12,0 [12,0; 13,0]	U=1053,5, p=0,82
КТР, мм	65,0 [59,3; 71,0]	66,0 [60,0; 71,0]	U=1031,0, p=0,57
ТВП, мм	1,7 [1,5; 1,8]	1,7 [1,4; 1,9]	U=1026,0, p=0,37
ЧСС плода, уд/мин	159,0 [155,0; 162,0]	161,0 [157,0; 166,0]	U=949,5, p=0,21
Бипариетальный размер головки, мм	19,0 [18,0; 20,0]	20,0 [19,0; 21,0]	U=865,5, p=0,16
Окружность головки плода, мм	72,0 [69,0; 76,0]	74,0 [70,0; 77,0]	U=1028,0, p=0,45
Окружность живота плода, мм	62,0 [58,0; 66,0]	65,0 [58,5; 66,0]	U=1039,5, p=0,39
Длина бедра плода, мм	8,0 [7,0; 10,0]	8,5 [7,0; 10,0]	U=1042,0, p=0,72
Длина шейки матки, мм	43,5 [41,3; 46,7]	45,0 [42,0; 48,0]	U=952,0, p=0,35
Объем полости беременной матки, см ³	163,2 [127,9; 198,5]	152,6 [122,1; 189,2]	U=1035,0, p=0,45
Объем тела плода, см ³	100,5 [77,0; 118,0]	96,0 [57,6; 136,0]	U=1055,0, p=0,78
ОАЖ, см ³	65,6 [47,1; 84,2]	52,2 [43,7; 69,4]	U=847,5, p=0,15
Преимущественная локализация хориона			
передняя стенка	37,3% (19/51)	47,9% (23/48)	$\chi^2=1,2$, p=0,28
задняя стенка	62,7% (32/51)	52,1% (25/48)	
Пульсационный индекс в левой маточной артерии	1,30 [1,20; 1,32]	1,22 [1,20; 1,30]	U=1061,5, p=0,62
Пульсационный индекс в правой маточной артерии	1,30 [1,21; 1,33]	1,22 [1,17; 1,31]	U=898,0, p=0,11
PIMA			
абсолютное значение	1,31 [1,24; 1,35]	1,26 [1,18; 1,32]	U=903,0, p=0,12
MoM	0,79 [0,74; 0,84]	0,77 [0,72; 0,86]	U=1034,5, p=0,54

Примечание. Здесь и далее в табл. 3. MoM (multiples of median) – множитель отклонения от медианы.

Таблица 3. Сравнение исследуемых групп по результатам биохимического скрининга I триместра
Table 3. Results of comparison of the studied groups according to the results of biochemical screening of the first trimester of pregnancy

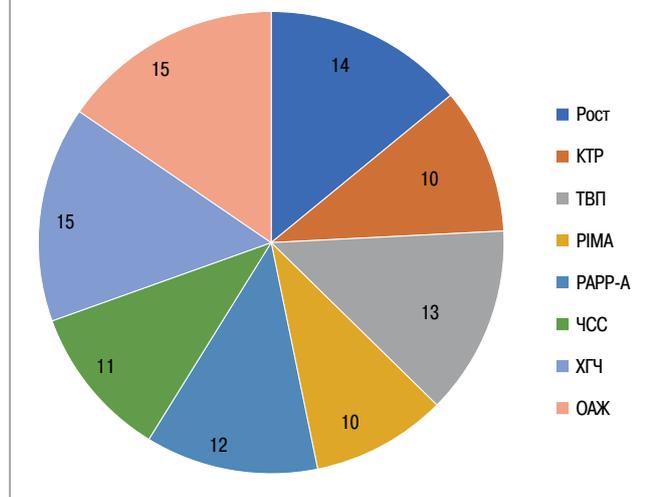
Показатель	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	Контрольная группа (n=51)	Основная группа (n=48)	
β-ХГЧ			
ME/л	38,6 [23,0; 52,5]	35,9 [26,2; 54,1]	U=1053,5, p=0,86
MoM	0,97 [0,64; 1,36]	0,92 [0,73; 1,52]	U=1061,5, p=0,97
PAPP-A			
ME/л	2,8 [2,3; 4,7]	3,0 [1,7; 4,4]	U=1037,5, p=0,62
MoM	1,09 [0,72; 1,57]	0,85 [0,60; 1,33]	U=910,5, p=0,12

Сравнение результатов биохимического скрининга I триместра в исследуемых группах также не позволило выявить статистически значимые различия (табл. 3).

Учитывая отсутствие достоверных предикторов развития плацентарных нарушений, принято решение применить нейросетевой анализ данных, а также рассмотреть в качестве входных нейронов параметры, анализ которых доступен для широкой клинической практики (протокол

Рис. 1. Важность параметров исследования (%) в структуре многослойного перцептрона, позволяющего прогнозировать развитие плацентарных нарушений.

Fig. 1. Importance of study parameters (%) in the structure of multilayer perceptron to predict the development of placental abnormalities.



Astraia), и ОАЖ. Численность предикторов, учитывая объем общей выборки ($n=99$), не должна превышать значение 9

$$M = \sqrt{N} = \sqrt{99} \approx 9,95,$$

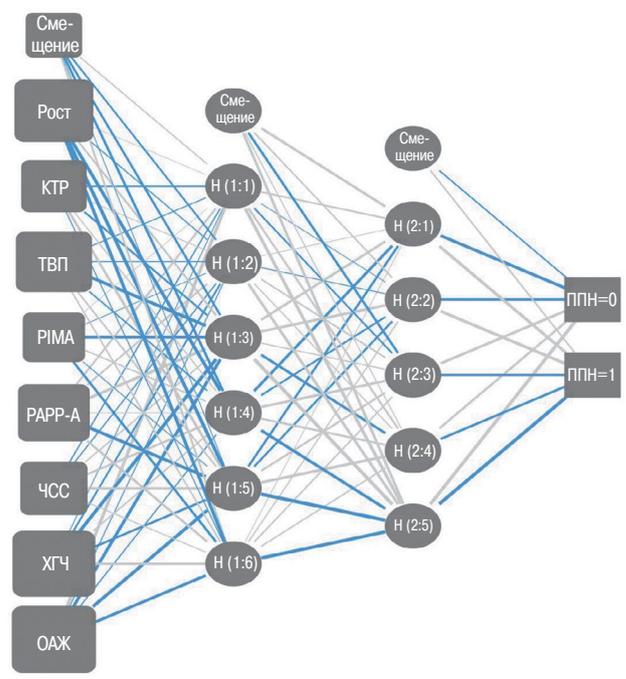
где M – число предикторов, N – численность общей выборки. Учитывая необходимость исключения мультиколлинеарности между коррелирующими параметрами используемых методов исследования, для выбора оптимальной модели использовали информационные критерии Акаике (AIC) и Байеса (BIC), что позволило определить комбинацию предикторов, обеспечивающую наилучшее качество модели. В качестве модели выбрана процедура многослойного перцептрона. Число входных нейронов составило 8 единиц, в качестве входных нейронов выступали параметры, входящие в протокол Astraia: рост беременной (см), КТР (мм), ТВП (мм) и ЧСС плода (уд/мин), PИМА, содержание в крови беременной β -ХГЧ и PAPP-A (МЕ/л), а также ОАЖ (мл). Указанные параметры обладают в сравнении с прочими не только наибольшей важностью, но и патогенетически обоснованным значением (рис. 1).

Модуль Neural Networks программы IBM SPSS Statistics использует алгоритм обратного распространения ошибки для обучения нейронной сети. При обучении нейронной сети веса каждого нейрона определяются путем оптимизации функции потерь или стоимости. Алгоритм обратного распространения ошибки основывается на итеративном процессе, в котором веса каждого нейрона на каждом слое обновляются с целью минимизировать ошибку модели. Ошибки вычисляются как разница между прогнозируемыми значениями нейронной сети и реальными значениями. Процесс обновления весов выполняется с помощью метода градиентного спуска, который настраивает значения весов в направлении, противоположном градиенту функции потерь. Это позволяет модели более точно предсказывать зависящую переменную. Таким образом, вес каждого нейрона определяется его важностью в предсказании зависимой переменной и итеративно обновляется в процессе обучения нейронной сети.

Учитывая число входных нейронов, решено включить в архитектуру многослойного перцептрона 2 скрытых слоя.

Рис. 2. Структура многослойного перцептрона, позволяющего прогнозировать развитие плацентарных нарушений на основании оценки результатов 1-го скрининга и соответствующего ОАЖ.

Fig. 2. Structure of the multilayer perceptron to predict the development of placental abnormalities based on the evaluation of the first screening results and the corresponding amniotic fluid volume.



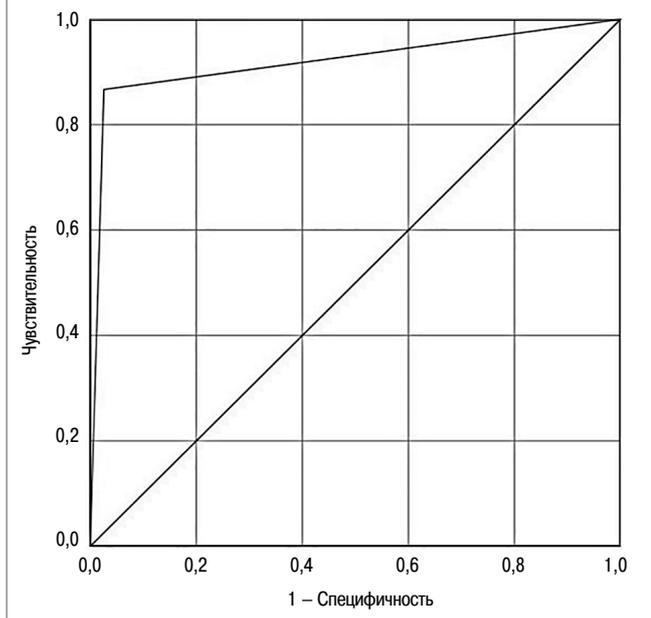
Автоматический выбор архитектуры позволил вычислить оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 6 и 5 соответственно, и при этом максимально эффективно прогнозировать интересующий исход (развитие плацентарных нарушений). Для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов с последующим слоем значений этих объектов в обоих скрытых слоях использовалась сигмоидная функция активации. В качестве функции активации в выходном слое также выступал сигмоид, так как данная функция определена для действительных переменных и переводит их в диапазон (0; 1), что соответствует исходному дизайну исследования. В качестве функции ошибки выступала сумма квадратов. Выходной слой содержал 2 целевые (зависимые) переменные (наличие или отсутствие плацентарных нарушений). Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рис. 2.

У 50 пациенток контрольной группы прогноз оказался отрицательным, что составило 98,0% (50/51), у 42 пациенток основной группы – положительным: 87,5% (42/48). Точность прогноза – 92,9%. Наряду с оценкой площади под ROC-кривой ($ROC-AUC=0,921 \pm 0,04$ [95% ДИ 0,843–0,998]; $p < 0,001$), это позволяет считать разработанную модель оптимальной для прогнозирования плацентарных нарушений (рис. 3).

Обращает на себя внимание выявленный факт: при исключении из структуры нейронной сети ОАЖ точность прогноза снижается до 65,7% (65/99), что определяет его значимую прогностическую роль. Для подтверждения оптимальности выбора исходной архитектуры многослойного перцептрона использовали кросс-валидацию, которая позволяет оценить производительность модели с различными параметрами архитектуры. В ходе сравнения моделей

Рис. 3. ROC-анализ информативности многослойного перцептрона в прогнозировании плацентарных нарушений.

Fig. 3. ROC analysis of the informativeness of the multilayer perceptron in predicting placental abnormalities.



определено, что исходный вариант имеет наиболее высокую точность на всех фолдах. В процессе тестирования нейронной сети на выборке пациенток, сформированной методом Random Split и включающей 33 человека, процент неверных предсказаний составил 18,2% (6/33), что объясняется низкой численностью тестовой выборки.

Пациентки имели особенности течения беременности и родов, что согласуется с результатами их распределения по группам исследования (табл. 4).

Пациентки исследуемых групп сопоставимы по основным исходам беременности, что мы объясняем неукоснительным выполнением действующих клинических рекомендаций (табл. 5).

Кроме того, следует отметить, что в основной группе произошел 1 случай ранней неонатальной смертности (на 2-е сутки), которая связана не только с плацентарными нарушениями и острым дистрессом плода, которые стали показанием для оперативного родоразрешения на раннем сроке (27–28 нед беременности), но и с морфофункциональной незрелостью новорожденного.

Обсуждение

В структуру многослойного перцептрона, позволяющего прогнозировать развитие плацентарных нарушений с точностью 92,9%, вошли такие параметры, как рост беременной, КТР, ТВП и ЧСС плода, РІМА, содержание в крови беременной β-ХГЧ и РАРР-А, а также ОАЖ. Исследование указанных параметров следует проводить на сроке 11⁰–13⁶ нед, что в перспективе позволит своевременно профилактировать развитие плацентарных нарушений [7]. Роль указанных параметров исследования объясняется с позиции патогенеза развития плацентарных нарушений. Гликопротеиновый гормон ХГЧ – неотъемлемая часть раннего развития плода благодаря своей роли в имплантации и установлении кровообращения между матерью и плодом. Он вырабатывается в основном синцитиотрофобластическими клетками во время беременности и стимулирует желтое тело к выработке прогестерона для поддержания

Таблица 4. Результаты сравнения особенностей течения беременности и родов у пациенток исследуемых групп

Table 4. Results of comparison of the features of the course of pregnancy and labor in the patients of the studied groups

Особенности течения беременности и родов	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	Контрольная группа (n=51)	Основная группа (n=48)	
Угрожающий выкидыш	3,9% (2/51)	22,9% (11/48)	$\chi^2=6,3, p=0,013$
Угрожающие ПР	2,0% (1/51)	4,2% (2/48)	F=0,6, p=0,61
Гестационный сахарный диабет	3,9% (2/51)	27,1% (13/48)	$\chi^2=8,6, p=0,004$
Гипертензивные расстройства в течение беременности	0,0% (0/51)	16,7% (8/48)	F=2,8, p=0,002
Многоводие	0,0% (0/51)	6,3% (3/48)	F=1,0, p=0,11
Маловодие	0,0% (0/51)	4,2% (2/48)	F=0,5, p=0,23
Преиндукция и/или индукция родов	3,9% (2/51)	12,5% (6/48)	F=1,6, p=0,16
Преждевременное или раннее излитие ОПВ	5,9% (3/51)	39,6% (19/48)	$\chi^2=14,4, p<0,001$
Особенности предлежания и положения плода накануне родов			
головное предлежание	94,1% (48/51)	89,6% (43/48)	$\chi^2=1,3, df=2, p=0,51$
тазовое предлежание	5,9% (3/51)	8,3% (4/48)	
поперечное положение	0,0% (0/51)	2,1% (1/48)	
Срок родоразрешения			
роды в срок	100,0% (51/51)	87,5% (42/48)	$\chi^2=6,8, df=2, p=0,034$
ПР позднего срока	0,0% (0/51)	8,3% (4/48)	
ПР раннего срока	0,0% (0/51)	4,2% (2/48)	
Метод родоразрешения			
per vias naturales	76,5% (39/51)	39,6% (19/48)	$\chi^2=27,3, df=2, p<0,001$
плановое КС	23,5% (12/51)	18,7% (9/48)	
экстренное КС	0,0% (0/51)	41,7% (20/48)	
Разрыв промежности в родах	17,9% (7/39)	68,4% (13/19)	$\chi^2=12,3, p<0,001$
Примечание. χ^2 – хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (для четырехпольных таблиц), с поправкой на правдоподобие (для многопольных таблиц), F – точный критерий Фишера, ОПВ – околоплодные воды; КС – кесарево сечение.			

беременности, поэтому его прогностическая роль в развитии плацентарных нарушений не вызывает сомнений [13]. Несмотря на ограниченную прогностическую значимость, РАРР-А считается биомаркером функции плаценты в I триместре [1]. Он вырабатывается синцитиотрофобластом и, взаимодействуя с инсулиноподобными факторами роста, играет важную роль на этапе инвазии, в росте плаценты и плода. Имеются данные, что низкая концентрация РАРР-А в крови матери в I триместре беременности коррелирует с развитием плацентарной дисфункции [14, 15]. Согласно существующим рекомендациям до 18 нед беременности рекомендуется оценивать ОАЖ субъективно или с помощью определения максимального вертикального водного канала. В начале беременности амниотическая жидкость – в значительной степени продукт материнской сыворотки, она напоминает плазму из-за гидростатического и осмотического давления. После 8 нед беременности почки плода начинают функционировать и вырабатывать мочу, которая становится ключевым компонентом околоплодных вод после 23–25 нед. При нормальном течении беременности ОАЖ, согласно действующим клиническим рекомендациям, в 1-й половине изменяется следующим образом: 6 нед – 5 мл, 10 нед – 30 мл, 16 нед – 180 мл, 20 нед – 350 мл. После 8 нед беременности ОАЖ увеличивается со скоростью 10 мл в не-

Таблица 5. Результаты сравнения исследуемых групп по основным исходам беременности**Table 5. Results of comparison of the studied groups by the main pregnancy outcomes**

Показатель	Исследуемые группы		Тестовая статистика
	Контрольная группа (n=51)	Основная группа (n=48)	
Масса новорожденного, г	3435,0 [3155,0; 3860,0]	3420,0 [3015,0; 3540,0]	U=908,5, p=0,12
Рост новорожденного, см	52,0 [50,0; 55,0]	52,0 [50,0; 53,0]	U=983,0, p=0,41
Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты, баллы	9,0 [9,0; 10,0]	9,0 [8,0; 9,0]	U=1048,5, p=0,83
Оценка по шкале Апгар в конце 5-й минуты, баллы	9,0 [9,0; 10,0]	9,0 [8,0; 10,0]	U=1027,5, p=0,52
Пол новорожденного			
мужской	45,1% (23/51)	52,1% (25/48)	$\chi^2=0,5, p=0,49$
женский	54,9% (28/51)	47,9% (23/48)	

делю, после 13 нед – 25 мл в неделю, после 21 нед – 60 мл в неделю. Роль амниона в обеспечении поддержания количества амниотической жидкости продолжает изучаться. Установлено, что амниотическая оболочка обеспечивает функцию абсорбции жидкости из полости матки, но на ранних сроках беременности точные механизмы данного процесса еще не установлены [4]. Согласно данным A. Dallasta и соавт. (2023 г.), РИМА тесно связан с плацентарной функцией и может способствовать выявлению субклинической плацентарной недостаточности [16]. Соответствие возможностей кровотока потребностям плода также отражает ЧСС плода [2]. Рост беременной и КТР плода, вероятно, косвенно свидетельствуют об объеме циркулирующей крови и потребностях плода соответственно. Увеличение ТВП не всегда свидетельствует о наличии хромосомных аномалий, в ряде случаев это говорит о формировании аномалий развития сердечно-сосудистой системы и, возможно, плацентарной недостаточности [17, 18]. Одним из первых предположений, касающихся природы увеличения ТВП, стала гипотеза о том, что в 11–14 нед у плодов группы риска наблюдается временная (транзиторная) сердечная недостаточность, выражающаяся в переходе жидкости из сосудистого русла в межклеточное пространство [18].

Заключение

Комплексный подход, основанный на нейросетевом анализе параметров исследования, доступных для широкой клинической практики (протокол Astraia), а также ОАЖ, перспективен для прогнозирования плацентарных нарушений ввиду его высокой информативности (Se=0,87, Sp=0,98, ROC-AUC 0,921±0,04 [95% ДИ 0,843–0,998]; p<0,001). Применение такой технологии, на наш взгляд, будет полезно для выделения пациенток группы риска с целью профилактики развития плацентарных нарушений и позволит снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов. Следовательно, необходимо продолжить исследование роли ОАЖ в развитии плацентарных нарушений, при получении значимых результатов – рассмотреть целесообразность включения этого параметра в протокол 1-го скринингового исследования.

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; научное и техническое редактирование текста; В.А. Мудров – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста; Е.С. Набиева – обследование беременных, сбор и обработка материала, написание текста; А.С. Наджаф-Заде – проведение УЗИ в рамках 1-го скрининга, техническое редактирование текста; А.С. Жихарева – проведение 1-го биохимического скрининга, техническое редактирование текста; И.И. Джурабаев – сбор и обработка материала. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Authors' contribution. T.E. Belokrinitskaya – research concept and design, scientific and technical editing of the text, V.A. Mudrov – concept and design of the study, statistical processing, text writing, E.S. Nabieva – examination of pregnant women, collection and processing of material, writing the text, A.S. Nadzhaf-Zade – ultrasound examination within the framework of the 1st screening, technical editing of the text, A.S. Zhykharieva – conducting the 1st biochemical screening, technical editing of the text, I.I. Dzhurabaev – collection and processing of material. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

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. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол №64 от 23.06.2014). Исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ЧГМА по теме «Оптимизация родоразрешения беременных в Забайкальском крае», номер государственной регистрации АААА-А18-118121090005-8.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Chita State Medical Academy (protocol №64 dated June 23, 2014). The study was carried out in accordance with the research plan of Chita State Medical Academy on the topic of "Optimization of childbirth in pregnant women in the Trans-Baikal Territory", state registration number АААА-А18-118121090005-8.

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. Клинические рекомендации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/722_1. Ссылка активна на 16.02.2025 [Clinical guidelines. Insufficient growth of the fetus requiring medical care for the mother (fetal growth restriction). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/722_1. Accessed: 16.02.2025 (in Russian)].
2. Клинические рекомендации. Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери.

- М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/774_1. Ссылка активна на 16.02.2025 [Clinical guidelines. Signs of intrauterine fetal hypoxia requiring medical care for the mother. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/774_1. Accessed: 16.02.2025 (in Russian)].
3. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/637_2. Ссылка активна на 16.02.2025 [Clinical guidelines. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/637_2. Accessed: 16.02.2025 (in Russian)].
 4. Клинические рекомендации. Аномалии объема амниотической жидкости (многоводие, маловодие). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/820_1. Ссылка активна на 16.02.2025 [Clinical guidelines. Anomalies in the volume of amniotic fluid (polyhydramnios, oligohydramnios). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/820_1. Accessed: 16.02.2025 (in Russian)].
 5. Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. The Impact of Hypoxia in Early Pregnancy on Placental Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9675. DOI:10.3390/ijms22189675
 6. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature.* 2018;563(7731):347-53. DOI:10.1038/s41586-018-0698-6.
 7. Клинические рекомендации. Нормальная беременность. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/288_2. Ссылка активна на 16.02.2025 [Clinical guidelines. Normal pregnancy. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/288_2. Accessed: 16.02.2025 (in Russian)].
 8. Томаева К.Г. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с различными соматотипами. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2020;69(4):23-8 [Tomayeva KG. Prediction of placental insufficiency in pregnant women with different somatotypes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2020;69(4):23-8 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD69423-28
 9. Yilmaz C, Melekoglu R, Ozdemir H, Yasar S. The role of different Doppler parameters in predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with late-onset fetal growth restriction. *Turk J Obstet Gynecol.* 2023;20(2):86-96. DOI:10.4274/tjod.galenos.2023.87143
 10. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: в 2 т. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016. Т. 1. Акушерство. 2016; 720 с. [Merz E. Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology: in 2 vol. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2016. V. 1. Obstetrics. 2016; 720 p. (in Russian)].
 11. Or DY, Karmakar MK, Lam GC, et al. Multiplanar 3D ultrasound imaging to assess the anatomy of the upper airway and measure the subglottic and tracheal diameters in adults. *Br J Radiol.* 2013;86(1030):20130253. DOI:10.1259/bjr.20130253
 12. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing.* 2016;25(3):31-6. DOI:10.18243/eon/2016.9.7.4
 13. Peris M, Crompton K, Shepherd DA, Amor DJ. The association between human chorionic gonadotropin and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230:118-84. DOI:10.1016/j.ajog.2023.08.007
 14. Coto ML, Giguere Y, Forest JC, et al. First-Trimester PlGF and PAPP-A and the Risk of Placenta-Mediated Complications: PREDICTION Prospective Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2024;47(2):102732. DOI:10.1016/j.jogc.2024.102732
 15. Fruscalzo A, Cividino A, Rossetti E, et al. First trimester PAPP-A serum levels and long-term metabolic outcome of mothers and their offspring. *Sci Rep.* 2020;10(1):5131. DOI:10.1038/s41598-020-61830-5
 16. Dallasta A, Figueras F, Rizzo G, et al. Uterine artery Doppler in early labor and perinatal outcome in low-risk term pregnancy: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;62(2):219-25. DOI:10.1002/uog.26199
 17. Tang HR, Zhang Y, Ru T, et al. Prospective cohort study of fetal nuchal translucency in first-trimester and pregnancy outcome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020;55(2):94-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2020.02.007
 18. Ковалев В.В., Цывьян П.Б., Ковалева Н.В. Патологические механизмы расширения воротникового пространства. *Акушерство и гинекология.* 2011;7-2:4-8 [Kovalev VV, Tsyvyan PB, Kovaleva NV. Pathophysiological mechanisms of expansion of the collar space. *Obstetrics and Gynecology.* 2011;7-2:4-8 (in Russian)]. EDN: NYTOHJ

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 05.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Безопасность и переносимость комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол/дроспиренон, в реальной клинической практике: открытая проспективная многоцентровая эпидемиологическая наблюдательная программа «Эстетико»

Н.В. Аганезова^{✉1}, Р.И. Габидуллина²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Цель. Оценить безопасность и приемлемость комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего эстетрол 15 мг и дроспиренон 3 мг, при приеме в течение 6 циклов в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведена открытая проспективная многоцентровая (в 20 городах Российской Федерации) эпидемиологическая наблюдательная программа «Эстетико» («Безопасность и переносимость комбинированной пероральной контрацепции в реальной клинической практике») с 01.11.2023 по 21.08.2024. Проанализированы данные 2495 участниц 18–50 лет, получавших в течение 6 циклов комбинированный пероральный контрацептив, содержащий эстетрол 15 мг и дроспиренон 3 мг (Е4/ДРСП).

Результаты. Средний возраст женщин составил 30,7±7 лет. В сравнении с исходными значениями через 3 и 6 мес применения КОК Е4/ДРСП оставались стабильными ($p > 0,05$ для всех сравнений): показатели артериального давления (мм рт. ст.) – систолического (113,7±9,8, 112,6±9,8, 112,6±22,6) и диастолического (71,7±7,8, 71,0±7,3, 70,9±14,9), значения индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) – 23±3,6, 23±3,5, 23±3,5. Нежелательные явления (НЯ) отмечены через 3 мес приема КОК Е4/ДРСП у 611 (24,5%) женщин, через 6 мес – у 204 (8,2%), их считали легкими 91 и 96% участниц соответственно. Наиболее часто через 3 и 6 мес зафиксированы нагрубание молочных желез – у 17,2 и 7,5% женщин, межменструальные кровотечения/кровомазания – у 11,5 и 6,1%, перепады настроения – у 10,3 и 5,4%, снижение либидо – у 9,2 и 7,1%, головная боль – у 9,1 и 5,2%, тошнота – у 8,4 и 4,6% соответственно. Менее 1% женщин прекратили прием КОК Е4/ДРСП из-за побочных эффектов. Не выявлено ни одного серьезного НЯ. У всех пациенток были запланированные кровотечения. Не выявлено случаев беременности. Через 6 циклов 99,5% участниц исследования планировали продолжить прием КОК Е4/ДРСП.

Заключение. Е4/ДРСП – КОК с высоким уровнем безопасности и низкой частотой НЯ, хорошо переносимый, с предсказуемым характером кровотечений у большинства женщин. Удовлетворенность препаратом высокая.

Ключевые слова: комбинированный гормональный контрацептив, комбинированный оральный контрацептив, эстетрол, дроспиренон, контрацепция

Для цитирования: Аганезова Н.В., Габидуллина Р.И. Безопасность и переносимость комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол/дроспиренон, в реальной клинической практике: открытая проспективная многоцентровая эпидемиологическая наблюдательная программа «Эстетико». Гинекология. 2025;27(2):104–112. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203271

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Создание безопасных и эффективных методов контрацепции является одним из самых значительных достижений общественного здравоохранения. Доступность и эффективное применение современных комбинированных оральных контрацептивов (КОК), обеспечивающих защиту от нежелательной беременности и возможного аборта, позволяют сохранить репродуктивные возможности для реализации репродукции и повышения показателей рождаемости, приводят к снижению материнской заболеваемости и смертности, а также к улучшению благосостояния и здоровья населения в целом [1].

За 60 лет КОК претерпели ряд усовершенствований, в частности снижены ежедневные дозы этинилэстрадиола (ЕЕ), стали использоваться более селективные прогестины, изменились режимы приема, появилась альтернатива ЕЕ в виде молекул эстрогенов, биоидентичных натуральным. Данные

изменения вызваны осознанием того, что КОК должны не только предотвращать беременность, но и быть максимально безопасными, хорошо переноситься и приносить пользу для здоровья, не связанную с контрацепцией [2].

Эстетрол (Е4) 15 мг, используемый в сочетании с дроспиреноном (ДРСП) 3 мг, представляет собой многообещающую разработку в области контрацепции [3, 4]. Е4 – нативный эстроген, синтезируемый исключительно в печени плода и поступающий в кровоток матери через плаценту [5]. Он по-разному взаимодействует с ядерными и мембранными рецепторами эстрогена: активизирует ядерные эстрогеновые рецепторы α (ER α) и проявляет очень слабую активность в отношении мембранных ER α , противодействуя этому пути в присутствии эстрадиола. Уникальное дифференцированное действие на ткани, в частности на молочные железы (МЖ), позволяет отнести Е4 к первому биоидентичному натуральному эстрогену в КОК с селективной тканевой активностью [6].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Аганезова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezova@mail.ru; SPIN-код: 2961-5377

Габидуллина Рушания Исмагиловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». SPIN-код: 3091-2151

[✉] Natalia V. Aganezova – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570

Rushania I. Gabidullina – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. ORCID: 0000-0002-7567-6043

Safety and tolerability of a combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone in real-life clinical practice: An open-label, prospective, multicenter, epidemiological, observational program "Estetiko"

Natalia V. Aganezova^{✉1}, Rushania I. Gabidullina²

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the safety and acceptability of a combined oral contraceptive (COC) containing estetrol 15 mg and drospirenone 3 mg when taken for 6 cycles in real clinical practice. **Materials and methods.** An open-label prospective multicenter (in 20 cities of the Russian Federation) epidemiological observational program "Estetiko" ("Safety and tolerability of combined oral contraception in real clinical practice") was conducted from 01.11. 2023 to 21.08.2024. The data of 2495 participants aged 18 to 50 years who received a COC containing estetrol 15 mg and drospirenone 3 mg (E4/DRSP) for 6 cycles were analyzed.

Results. The average age of women was 30.7±7 years. In comparison with the initial values, after 3 and 6 months of using COC E4/DRSP the following indicators remained stable ($p>0.05$ for all comparisons): blood pressure (mmHg) – systolic (113.7±9.8, 112.6±9.8, 112.6±22.6) and diastolic (71.7±7.8, 71.0±7.3, 70.9±14.9), body mass index (kg/m²) – 23±3.6, 23±3.5, 23±3.5. Adverse events were noted after 3 months of using COC E4/DRSP in 611 (24.5%), after 6 months – in 204 (8.2%) women; there were mild adverse events in 91 and 96% of the participants respectively. The most frequently reported side effects after 3 and 6 months were: breast engorgement (17.2%; 7.5%), intermenstrual bleeding/spotting (11.5%; 6.1%), mood swings (10.3%; 5.4%), decreased libido (9.2%; 7.1%), headache (9.1%; 5.2%), nausea (8.4%; 4.6%). Less than 1% of women stopped taking E4/DRSP because of side effects. There were no serious adverse events. All patients had planned bleeding. There were no cases of pregnancy. 99.5% of study participants planned to continue taking E4/DRSP after 6 cycles.

Conclusion. E4/DRSP is a COC with a high level of safety and a low incidence of adverse events; well tolerated, with a predictable bleeding pattern in most women. Satisfaction with the drug is high.

Keywords: combined hormonal contraceptives, combined oral contraceptive, estetrol, drospirenone, contraception

For citation: Aganezova NV, Gabidullina RI. Safety and tolerability of a combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone in real-life clinical practice: An open-label, prospective, multicenter, epidemiological, observational program "Estetiko". *Gynecology*. 2025;27(2):104–112. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203271

Комбинация E4 в дозе 15 мг с ДРСП в дозе 3 мг (E4/ДРСП) в исследованиях II фазы показала эффективное подавление овуляции и хороший контроль менструального цикла (МЦ) [7, 8]. Кроме того, установлено, что E4/ДРСП оказывает минимальное влияние на метаболизм липидов и глюкозы, параметры гемостаза [9, 10]. В свете новейших данных при анализе количества указанных тромботических и других нежелательных явлений (НЯ) из базы данных EudraVigilance за последние 20 лет для всех КОК или ДРСП в дозе 4 мг отдельно (чисто прогестинового контрацептива, не зарегистрированного в России) при использовании именно КОК E4/ДРСП определен самый низкий тромботический риск из всех КОК, аналогичный таблеткам, содержащим только прогестин: в 2 раза меньше, чем у КОК с эстрадиола валератом и диеногестом, и в 4 раза ниже, чем у «золотого стандарта» низкой тромбогенности – КОК с EE и левоноргестрелом [3]. КОК E4/ДРСП в клинических исследованиях продемонстрировал высокую приемлемость и удовлетворенность пользователей, которые выразили готовность продолжать пользоваться контрацептивом и сообщили о чувстве благополучия [11]. В исследованиях III фазы E4/ДРСП показал высокую контрацептивную эффективность, предсказуемый характер кровотечений и хороший профиль безопасности [12, 13]. С целью полного понимания влияния E4/ДРСП на здоровье людей нами проведена наблюдательная программа, в ходе которой изучено применение КОК с E4/ДРСП в реальной клинической практике.

Цель исследования – оценить безопасность и переносимость КОК (E4 15 мг/ ДРСП 3 мг) при приеме в течение 6 циклов в реальной клинической практике.

Материалы и методы

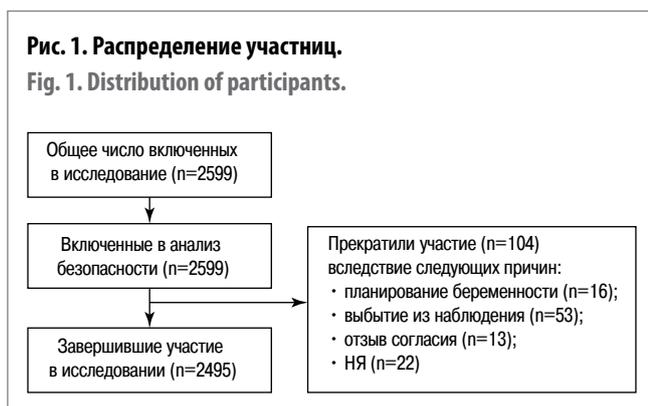
Открытая проспективная многоцентровая эпидемиологическая наблюдательная программа «Эстетико» («Безопасность и переносимость комбинированной пероральной

контрацепции в реальной клинической практике») проводилась с 01.11. 2023 по 21.08.2024 в 20 городах Российской Федерации: Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Белгороде, Воронеже, Туле, Ярославле, Волгограде, Ростове-на-Дону, Севастополе, Симферополе, Ялте, Бахчисарае, Нижнем Новгороде, Уфе, Оренбурге, Барнауле, Красноярске, Омске, Челябинске. В анализ включены данные 2495 участниц, получивших КОК, содержащий E4 15 мг и ДРСП 3 мг (E4/ДРСП), выполнивших программу контрольных визитов.

Критерии включения: потребность в контрацепции, возраст пациенток – 18–50 лет, наличие регулярного МЦ (длительность – 24–38 дней), отсутствие использования гормональной контрацепции, отрицательный результат анализа мочи на b-субъединицу хорионического гонадотропина человека, индекс массы тела (ИМТ) < 30,0 кг/м². Из исследования исключены женщины, имевшие противопоказания к приему КОК на основании национальных медицинских критериев приемлемости методов контрацепции [14].

В ходе исследования запланированы 3 визита: визит 1 включения (оценка критериев/исключение, назначение препарата), промежуточный визит 2 (через 3 цикла) и заключительный визит 3 (по окончании приема препарата через 6 циклов или при досрочном прекращении участия в исследовании). Прием препарата, артериальное давление (АД), МТ, объемы талии (ОТ) и бедер (ОБ), а также случаи вагинальных кровотечений и/или мажущих выделений, изменение сексуальной активности, другие НЯ участницы регистрировали в дневниках. В ходе каждого контрольного визита исследователь ознакомился с дневником, спрашивал участниц о любых изменениях состояния здоровья, приеме других препаратов и случаях НЯ.

Участницы принимали E4/ДРСП (Эстеретта, ОАО «Гедеон Рихтер») [в блистерах, содержащих 24 активные таблетки и 4 таблетки плацебо] по одной таблетке в день, начиная с первого дня менструации, согласно 28-дневной цикличес-



ской схеме в соответствии с инструкцией к препарату в течение 6 последовательных циклов (24 нед).

Анализ НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) подразумевал оценку связанных и не связанных с приемом препарата случаев, а также степень тяжести НЯ в зависимости от длительности применения на контрольных визитах 2 и 3. НЯ классифицировали по степени тяжести на легкие (транзиторный характер и хорошая переносимость участником исследования), средние (временное препятствует повседневной деятельности) или тяжелые (существенная помеха повседневной деятельности вплоть до потери трудоспособности/инвалидизации и/или угрозы жизни).

Статистический анализ результатов исследования проводили в программах IBM SPSS Statistics v25 (IBM, USA), Excel 2016 (Microsoft, USA), Statistica 12 (StatSoft, USA).

Все полученные количественные параметры проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Предполагали, что исследуемое распределение не отличается от нормального распределения (нулевая гипотеза – распределения одинаковые). При получении $p < 0,05$ нулевая гипотеза отвергается. Соответственно, исследуемое распределение отличается от нормального.

Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате $M(SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате $Me(Q25\%; Q75\%)$, где Me – медиана, $Q25\%$ и $Q75\%$ – нижний и верхний квартили.

Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах (%). Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали t -критерий Стьюдента для двух независимых выборок. В случае неподтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрический метод – сравнение групп с помощью U -критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей. Для анализа динамически изменяющихся показателей применяли парный критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или непараметрический критерий Вилкоксона.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками использовали метод хи-квадрата Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность (χ^2), точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия хи-квадрат Пирсона применяли Z -критерий (аналог t -критерия Стьюдента для долей), а для 0 и 100% – с поправкой для конечных точек. Корреляционный анализ проводили на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену.

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики участниц
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the participants

Показатели	Всего, n=2495
Возраст, лет	30,7±7
Рост, см	166±5,6
МТ, кг	62,3±8,9
ИМТ, кг/м ²	22,5±2,9
• до 25, абс. (%)	1988 (79,7)
• 25–28, абс. (%)	412 (16,5)
• 28–29,9, абс. (%)	95 (3,8)
Вредные привычки (курение), абс. (%)	323 (12,9)
Отягощенная наследственность (у родственников первой генерации), абс. (%)	731 (29,3)
• онкологические заболевания	209 (8,4)
• сердечно-сосудистые заболевания	384 (15,4)
Менархе, лет	12,7±1,3
Длительность МЦ, дней	28,9±3,2
Продолжительность менструаций, дней	5,5±1,2
Беременность, абс. (%)	1621 (65)
Роды в анамнезе, абс. (%)	1613 (64,6)
Аборты в анамнезе, абс. (%)	1519 (60,9)
Гинекологические заболевания, абс. (%)	114 (4,6)
• эндометриоз	36 (1,4)
• аденомиоз	14 (0,6)
• миома матки	18 (0,7)
• нарушения МЦ	12 (0,5)
• доброкачественная дисплазия МЖ	32 (1,3)
• синдром поликистозных яичников	2 (0,1)

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Общая характеристика участниц исследования

В исследование исходно включены 2599 участниц. До окончания 6-го цикла прием препарата прекратили 104 (4,0%) женщины в связи со следующими причинами: планирование беременности – 16 (0,6%) участниц, выбытие из-под наблюдения – 53 (2,0%), отзыв согласия – 13 (0,5%), НЯ – 22 (0,8%). Соответственно, в исследовании учтены результаты приема препарата 2495 женщин (рис. 1).

Средний возраст женщин составил 30,7±7 лет, МТ – 62,3±8,9 кг, ИМТ – 22,5±2,9 кг/м². Вредные привычки в виде табакокурения зафиксированы у 323 (12,9%); табл. 1. Хронические гинекологические заболевания имели 114 (4,6%) женщин (см. табл. 1), соматические заболевания – 897 (36%) участниц (табл. 2).

В репродуктивном анамнезе беременности указаны у 1621 (65%) женщины, роды – у 1613 (64,6%). Обращает на себя внимание высокая частота указаний на аборты в анамнезе – у 1519 (60,9%) женщин. При анализе применяемых средств контрацепции за последний год преобладающими были низкоконтрацептивные методы (табл. 3). Так, прерванный половой акт использовала каждая третья женщина – 842 (33,8%) участницы, в то время как комбинированную гормональную контрацепцию – лишь 84 (3,4%).

МТ, ОТ и ОБ, показатели АД

В период исследования у женщин не отмечено увеличение средних величин МТ в сопоставлении с исходными данными (табл. 4).

Таблица 2. Соматические заболевания участниц исследования, абс. (%)**Table 2. Somatic diseases in study participants**

Заболевания	Всего
Хронические заболевания	897 (36)
Болезни системы кровообращения	62 (2,5)
• артериальная гипертензия	8 (0,3)
• варикозная болезнь нижних конечностей	28 (1,1)
Болезни эндокринной системы	76 (3)
• сахарный диабет	4 (0,2)
• гипотиреоз	41 (1,6)
• аутоиммунный тиреоидит	31 (1,2)
Болезни костно-мышечной системы	28 (1,1)
Болезни органов дыхания, ЛОР-заболевания	146 (5,9)
• бронхиальная астма	9 (0,4)
• хронический бронхит	25 (1)
• тонзиллит, ринит, синусит	100 (4)
Болезни крови	62 (2,5)
• анемия	62 (2,5)
Болезни нервной системы	6 (0,2)
• мигрень	6 (0,2)
Болезни глаз	31 (1,2)
• миопия	31 (1,2)
Болезни органов пищеварения	304 (12,2)
• хронический гастрит	207 (8,3)
• хронический холецистит	55 (2,2)
• язва двенадцатиперстной кишки	7 (0,3)
• желчнокаменная болезнь	19 (0,8)
• хронический панкреатит	23 (0,9)
Болезни кожи и подкожной клетчатки	28 (1,1)
• акне	30 (1,2)
• крапивница аллергическая	3 (0,1)
Болезни мочеполовой системы	131 (5,3)
• цистит в анамнезе	69 (2,8)
• хронический пиелонефрит	55 (2,2)
• мочекаменная болезнь	15 (0,6)

На контрольном визите 2 через 3 цикла приема препарата у 1/2 участниц – у 1332 (53%) – не зарегистрировано абсолютно никаких изменений МТ. У остальных участниц колебания от исходного в пределах 5% МТ наблюдали в равных соотношениях в сторону не только увеличения, но и уменьшения. В среднем наблюдали уменьшение МТ на 0,12 кг. На визите 3 МТ оставалась абсолютно прежней в сопоставлении с исходной у 996 (40%) участниц, а в целом – с изменением в сторону уменьшения в среднем на 0,26 кг. Соответственно, не выявлено значимых изменений ИМТ, как и ОТ, ОБ. Определено уменьшение средних значений ОТ на визитах 2 и 3 на 0,15 и 0,25 см, ОБ – на 0,17 и 0,33 см соответственно.

Анализ измерений АД показал отсутствие изменений величин диастолического АД (ДАД): 71,7±7,8 мм рт. ст. при визите 1, 71,0±7,3 мм рт. ст. и 70,9±14,9 мм рт. ст. на визитах 2 и 3 соответственно ($p>0,05$ для всех сравнений). Средние величины систолического АД (САД) не менялись в течение циклов 3 и 6: исходно – 113,7±9,8 мм рт. ст., 112,6±9,8 мм рт. ст. и 112,6±22,6 мм рт. ст. на визитах 2 и 3 соответственно ($p>0,05$ для всех сравнений). Исходно у 92

Таблица 3. Опыт применения контрацепции, абс. (%)**Table 3. Experience with contraception**

Методы контрацепции	Всего, n=2495
Мужские презервативы	1456 (58,4)
Прерванный половой акт	842 (33,8)
Спермициды	19 (7,6)
Комбинированные гормональные контрацептивы	84 (3,4)
Календарный метод	65 (2,6)
Без контрацепции	29 (0,2)

Таблица 4. МТ, ОТ и ОБ, показатели АД**Table 4. Body weight, waist and hip measurements, blood pressure readings**

Показатели	Визит 1	Визит 2	$p_{1,2}$	Визит 3	$p_{1,3}$
МТ, кг	63,5±10,7	63,4±10,5	0,7	63,2±10,5	0,3
ИМТ, кг/м ²	23±3,6	23±3,5	0,7	23±3,5	0,3
ОТ, см	73,4±9,5	73,3±9,4	0,7	73,1±9,4	0,3
ОБ, см	96,5±8,8	96,4±8,7	0,6	96,3±8,7	0,3
САД, мм рт. ст.	113,7±9,8	112,6±9,8	0,09	112,6±22,6	0,3
ДАД, мм рт. ст.	71,7±7,8	71,0±7,3	<0,01	70,9±14,9	<0,001

Таблица 5. НЯ, абс. (%)**Table 5. Adverse events**

События	Визит 2 (3 мес)	Визит 3 (6 мес)
НЯ	611 (24,5)	204 (8,2)
НЯ в зависимости от степени тяжести		
• легкая	2270 (91)	2395 (96)
• средняя	200 (8)	100 (4)
• тяжелая	25 (1)	0
Межменструальные кровотечения/кровомазания	286 (11,5)	152 (6,1)
Боли или нагрубания МЖ	428 (17,2)	188 (7,5)
Акне	140 (5,6)	115 (4,6)
Перепады настроения	257 (10,3)	135 (5,4)
ГБ	226 (9,1)	129 (5,2)
Тошнота	209 (8,4)	114 (4,6)
Дисменорея	131 (5,3)	110 (4,4)
Тазовая боль	123 (4,9)	102 (4,1)
Снижение либидо	230 (9,2)	177 (7,1)
НЯ, приведшие к досрочному прекращению приема препарата	22 (0,8)	

(3,7%) пациенток зарегистрированы САД 130–135 мм рт. ст. и ДАД 85–90 мм рт. ст. Из них у 1 (0,04%) участницы отмечено повышение АД до 140/90 мм рт. ст., выявленное на визите 2, со снижением до 120/80 мм рт. ст. на визите 3. У участниц с исходным САД 90 мм рт. ст. оно повышалось до 100–110 мм рт. ст. на визите 2 и оставалось стабильным к визиту 3. В то же время у пациенток с исходным САД 120–130 мм рт. ст. данный показатель снижался до 110 мм рт. ст. на визите 2, который оставался стабильным в дальнейшем.

НЯ, удовлетворенность применением препарата

Общие сведения о НЯ, а также перечень НЯ, связанных с приемом препарата, зарегистрированных у ≥2% участниц, представлены в табл. 5.

Частота НЯ, таких как межменструальные кровотечения/кровомазания, боли или нагрубание МЖ, акне, перепады

Таблица 6. Контроль МЦ				
Table 6. Menstrual cycle control				
Показатели	Визит 1	Визит 2	Визит 3	p
Длительность менструаций/менструальноподобной реакции, дней	5,6±1,3	4,2±1,2	3,8±1,2	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Необходимость смены прокладки/тампона ночью, абс. (%)	515 (20,6)	74 (3,0)	27 (1,1)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Межменструальные кровянистые выделения, абс. (%)	–	286 (11,5)	152 (6,1)	$p_{2-3}<0,001$
Степень выраженности прорывного кровотечения, всего, абс. (%)	–	286 (11,5)	152 (6,1)	$p_{2-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,801$
• легкая		227 (9,1)	142 (5,7)	
• средняя		58 (2,3)	10 (0,4)	
• тяжелая		1 (0)	0 (0)	
Длительность межменструальных кровянистых выделений, дней	–	3 (2; 4)	2 (2; 3)	$p_{2-3}=0,006$
Самочувствие в дни менструаций/менструальноподобной реакции (из ответивших на вопрос, абс. (%))				
• хорошее	610 (24,4)	1286 (51,5)	1456 (58,4)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
• удовлетворительное	1155 (46,3)	793 (31,8)	430 (17,2)	
• неудовлетворительное	470 (18,8)	24 (1,0)	4 (0,2)	
Изменение активности в дни менструации/менструальноподобной реакции, абс. (%)	1105 (44,3)	290 (11,6)	97 (3,9)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Неприятные моменты, связанные с кровотечением (менструальным/межменструальным), абс. (%)	1188 (47,6)	451 (18,1)	334 (13,4)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$

настроения, головная боль (ГБ), дисменорея, была наибольшей в течение первых 3 циклов со снижением к циклу 6. На визите 2 через 3 мес приема Е4/ДРСП каждая четвертая участница, т.е. 611 (24,5%) женщин, сообщила хотя бы об одном НЯ, в большинстве случаев легкой степени тяжести, что указали 556 (91%) участниц. НЯ средней степени тяжести наблюдали у 49 (8%) женщин, тяжелой – у 6 (1%). Чаще всего НЯ были связаны с болями/чувством нагрубания МЖ, что отметили 428 (17,2%) женщин, жалобами на межменструальные кровотечения/кровомазания – 286 (11,5%), перепадами настроения – 257 (10,3%), снижением либидо – 230 (9,2%), ГБ – 226 (9,1%), тошнотой – 209 (8,4%), акне – 140 (5,6%), дисменореей – 131 (5,3%), тазовой болью – 123 (4,9%). Из участниц, отметивших наличие НЯ, большинство указывали несколько жалоб.

На визите 3 по завершении 6 циклов приема препарата зарегистрировано трехкратное сокращение количества НЯ до 204 (8,2%), при этом 196 (96%) относились к легкой степени тяжести, а 8 (4%) – к средней. Значительно меньше женщины отмечали боли/чувство нагрубания МЖ – 188 (7,5%) человек, вагинальные кровотечения/кровомазания – 152 (6,1%), перепады настроения – 135 (5,4%), ГБ – 129 (5,2%), тошноту – 114 (4,6%).

Для оценки контроля МЦ при применении КОК Е4/ДРСП более подробно проанализированы данные о длительности менструации/менструальноподобной реакции, использовании гигиенических средств во время менструальной кровопотери, наличии/отсутствии и длительности межменструальных кровянистых выделений, самочувствии в дни

Рис. 2. Длительность менструаций/менструальноподобной реакции, дней.

Fig. 2. Duration of menstruation/menstrual-like reaction.

Среднее арифметическое; коробка ± 95% ДИ; усики: среднее арифметическое ± SD

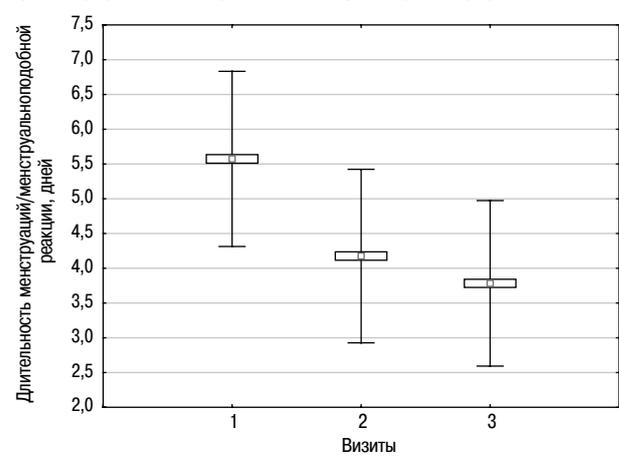
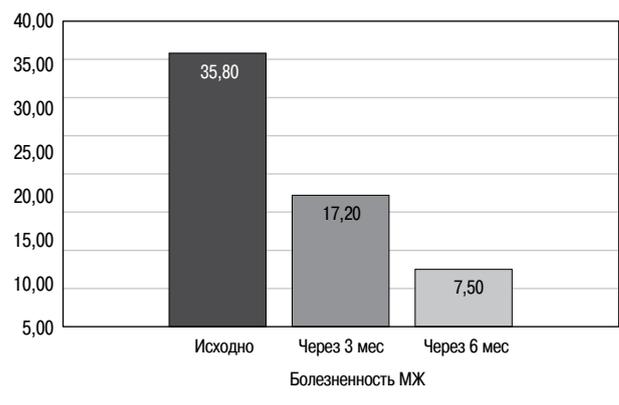


Рис. 3. Частота жалоб на боли или чувство нагрубания в МЖ, %.

Fig. 3. Frequency of complaints of pain or engorgement in the mammary glands.



менструаций/менструальноподобной реакции и в дни межменструальных выделений (табл. 6).

Все оцениваемые показатели, имеющие отношение к контролю цикла и самочувствию женщин в дни менструации/менструальноподобной реакции, достоверно улучшились в сравнении с исходными уже через 3 мес применения КОК Е4/ДРСП и сохранили тренд до 6 мес наблюдения. В целом за 6 мес уменьшилась средняя длительность менструального кровотечения с 5,6 до 3,8 дня (рис. 2). Остался лишь 1% женщин, менявших гигиенические прокладки/тампоны ночью. Более чем двукратно (с 24,4 до 58,4%) увеличилось число женщин, имевших хорошее самочувствие в дни менструального кровотечения. Имело место более чем десятикратное снижение жалоб на изменение активности и более чем трехкратное снижение частоты неприятных моментов, связанных с вагинальным кровотечением/кровомазанием. Межменструальные кровомазания/кровотечения отмечали небольшое число женщин (11,5%) через 3 мес использования КОК Е4/ДРСП с двукратным уменьшением (6,1%) к 6 мес наблюдения; 93% женщин оценивали данные межменструальные кровотоделения из влагалища как легкие. Ни одна участница исследования не сообщила об отсутствии регулярных кровотечений отмены.

Анализ жалоб участниц на боли или чувство нагрубания МЖ в сопоставлении с исходными данными показал, что их частота уменьшилась в 2 раза через 3 цикла применения и в 4,7 раза через 6 циклов с 894 (35,8%) до 428 (17,2%) и 188 (7,5%); рис. 3.

Среди женщин, отмечавших изменения либидо, преобладающее большинство отмечало его транзиторный характер и отсутствие влияния на сексуальную жизнь. Значимое негативное влияние на сексуальное благополучие отметили 4 женщины, что составило 0,16%.

Не зарегистрировано СНЯ, связанных с КОК Е4/ДРСП, включая случаи беременности.

В целом у 22 (0,8%) участниц НЯ стали причиной прекращения приема препарата. Самыми распространенными СНЯ, обусловленными приемом препарата и приведшие к отмене КОК, стали межменструальные кровотечения/кровомазания – у 7 (0,27%) женщин, ГБ – у 4 (0,15%), тошнота – у 4 (0,15%), перепады настроения – у 3 (0,1%), акне – у 2 (0,08%), снижение либидо – у 2 (0,08%).

Готовность продолжить прием препарата выразили 2464 (98,8%) участницы через 3 цикла и 2482 (99,5%) через 6 циклов.

Обсуждение

Проведенная открытая проспективная многоцентровая эпидемиологическая наблюдательная программа «Эстетико» («Безопасность и переносимость комбинированной пероральной контрацепции в реальной клинической практике») соответствует критериям исследований реальной клинической практики [15]: препарат КОК Е4/ДРСП использовали в соответствии с инструкцией, не было специальных дополнительных критериев включения помимо заинтересованности женщин репродуктивного возраста в гормональной контрацепции и отсутствия состояний, относящихся к категориям приемлемости 3 и 4 (соответственно, относительные и абсолютные противопоказания) для КОК [14]; проводили исходное обычное консультирование, за пациентками осуществляли рутинный контроль без специальных дополнительных методов наблюдения и обследования. Единственным небольшим ограничением стало включение пациенток без ожирения, чтобы минимизировать при оценке НЯ субъективные нюансы самочувствия, ассоциированные с ожирением, а не с используемым препаратом.

Проанализированы данные чрезвычайно представительной когорты женщин – 2495 человек, дошедших до планированной 6-месячной отметки наблюдения.

Все участницы исследования исходно имели нормальное АД, что соответствует медицинским критериям приемлемости для КОК [14], с сохранением нормотонии при использовании КОК Е4/ДРСП в течение 6 мес. Данные анализируемого исследования согласуются с результатами пострегистрационного исследования Н.И. Свиридовой и соавт. (2024 г.) [16], не выявивших изменения нормальных значений АД в течение 6 мес наблюдения за 64 женщинами, принимавших КОК Е4/ДРСП и отметивших некоторое уменьшение числа пациенток с САД >120 мм рт. ст., но <140 мм рт. ст. В нашем исследовании отмечено, что у пациенток с исходным показателем САД 120–130 мм рт. ст. он снижался до 110 мм рт. ст. на визите 2, а достигнутые показатели сохранялись в дальнейшем. Подобные результаты объяснимы минимальным воздействием эстетрола в комбинации с 3 мг ДРСП на синтез ангиотензиногена в печени, составляющим всего 15–20% соответствующего эффекта 20 мкг ЕЕ в комбинации ЕЕ 20 мкг / ДРСП 3 мг [17]. Сочетание наи-

меньшего активирующего действия Е4 на печеночный синтез ангиотензиногена в совокупности с антиминералкортикоидным эффектом ДРСП обуславливает стабильность функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и, соответственно, стабильные показатели АД. Нивелирование циклического влияния колебаний половых стероидов на активность РААС, характерных для естественного МЦ и отсутствующих при использовании КОК Е4/ДРСП, оказалось очень позитивным в случаях исходного САД 130–135 мм рт. ст. у 92 (3,7%) пациенток в нашем исследовании, у которых данные показатели снижались до абсолютно нормальных.

У пациенток в нашем исследовании не выявлено увеличения ИМТ при применении КОК Е4/ДРСП, что очень важно для женщин в реальной жизни, т.к. страх поправиться при использовании гормональных контрацептивов распространен и может быть барьером для потенциальных пользовательниц данного варианта предохранения от нежелательной беременности. Отмечено даже уменьшение МТ в среднем на 0,26 кг. Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами клинических исследований III фазы [11, 18, 19], где определено, что при приеме КОК Е4/ДРСП изменение МТ минимально. Данные благоприятные результаты связаны с особенностями фармакоэффектов Е4 и ДРСП за счет отсутствия задержки воды и натрия при минимальном влиянии Е4 на РААС и за счет антиальдостеронового эффекта ДРСП. Имеют значение также отсутствие глюкокортикоидной и остаточной андрогенной активности ДРСП, а также метаболическая нейтральность КОК Е4/ДРСП 3 мг в отношении углеводного и липидного обменов [18, 20].

Нерегулярные кровотечения во время приема КОК являются одной из причин отказа от данных контрацептивных препаратов. Знание врачом объективной информации об ожидаемом характере кровотечений является важным фактором консультирования потенциальных пользовательниц для повышения их комплаентности. В нашем исследовании реальной клинической практики процент женщин, отметивших межменструальные кровомазания/кровотечения, через 3 мес применения КОК Е4/ДРСП был небольшим (11,5%) с почти двукратным уменьшением частоты данных НЯ к 6-му месяцу использования КОК Е4/ДРСП (6,1%). При этом абсолютное большинство женщин (91–94%) оценивали межменструальные кровоотделения из влагалища как легкие, не приводившие к изменению повседневной активности (96%) и неприятным моментам, связанным с данными событиями (87%). Ни в одном случае не сообщено об отсутствии регулярных кровотечений отмены. Полученные нами данные сопоставимы с результатами многоцентрового исследования И.В. Кузнецовой и соавт. (2024 г.) об удовлетворительном контроле цикла у 87,43% пациенток из когорты 1402 участниц, использовавших КОК Е4/ДРСП [21]. Представленные нами данные являются даже более оптимистичными в сравнении с результатами многоцентровых открытых исследований III фазы в Северной Америке [12], Европе и России [13]: через 6 мес использования КОК Е4/ДРСП межменструальные кровомазания/кровотечения наблюдали в 15,5–19,2% случаев и у <16% участниц. Вероятно, меньшая частота незапланированных кровянистых выделений из влагалища в нашем исследовании связана с большей приверженностью участниц режиму приема КОК Е4/ДРСП.

Ни одна участница исследования не сообщила об **отсутствии регулярных кровотечений отмены**, что является показателем, сопоставимым [22] или даже превышающим

соответствующие значения в ранее проведенных исследованиях [12, 13], где отмечена частота плановых кровотечений у 91,9–94,4% женщин. Подобные результаты крайне важны для российских женщин, где более 2/3 настоящих и потенциальных пользовательниц КОК хотели бы иметь регулярные кровотечения отмены ежемесячно [22].

Нагрубание МЖ у женщин в нашем исследовании наблюдали в 2 и 4,8 раза реже соответственно через 3 и 6 мес применения КОК Е4/ДРСП в сравнении с исходной частотой таких явлений в естественном МЦ (35,8; 17,2; 7,5%). Подобная положительная динамика сопоставима с результатами исследований М.С. Селиховой и соавт. (2024 г.) [23], отмечавших существенную положительную динамику (уменьшение) частоты мастодинии при использовании КОК Е4/ДРСП, хотя частота мастодинии, как НЯ, несколько превышает соответствующий показатель объединенного анализа двух многоцентровых открытых исследований III фазы [24].

В представленном исследовании получены результаты об отсутствии негативного влияния КОК Е4/ДРСП на **сексуальную жизнь** у 99,84%, что совпадает с подобными наблюдениями М.Р. Оразова и соавт. (2024 г.) [25].

У участниц нашего исследования не выявлено ни одного **СНЯ**, связанного с приемом КОК Е4/ДРСП. В целом частота и структура НЯ в нашем исследовании были сопоставимы с ранее опубликованными результатами.

В нашем исследовании существенно меньшее число пациенток (менее 1%) **прекратили прием КОК Е4/ДРСП** из-за побочных эффектов, чем в других исследованиях [12, 13, 24].

Заключение

Как показало наблюдение в реальной клинической практике, Е4/ДРСП – КОК с высоким уровнем безопасности и низкой частотой НЯ, хорошо переносимый, с предсказуемым характером кровотечений у большинства женщин. Удовлетворенность препаратом высокая. За все время наблюдения не зафиксировано ни одного СНЯ, связанного с приемом препарата. Планировали продолжать прием КОК Е4/ДРСП 99,5% участниц исследования.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании «Гедеон Рихтер».

Disclosure of interest. The authors declare that there are no personal, professional, or financial relationships that could be perceived as a conflict of interest within the scope of this study. The independence of scientific evaluation, data interpretation, and manuscript preparation was upheld throughout all stages of the work, including the project funding phase provided by the Gedeon Richter company.

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. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Гедеон Рихтер». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The study was prepared with financial support from Gedeon Richter company. The sponsor had no involvement in data collection, analysis, or interpretation of results. The authors maintained independence of opinions during manuscript preparation.

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

- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1):41-7. DOI:10.5812/ijem.4158
- Foidart JM, Gemzell-Danielsson K, Kubba A, et al. The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. *AJOG Glob Rep.* 2023;3(4):100266. DOI:10.1016/j.xagr.2023.100266
- Didembourg M, Locquet M, Raskin L, et al. Lower reporting of venous thromboembolisms events with natural estrogen-based combined oral contraceptives compared to ethinylestradiol-containing pills: A disproportionality analysis of the Eudravigilance database. *Contraception.* 2025;142:110727. DOI:10.1016/j.contraception.2024.110727
- Габидуллина Р.И. Эстетрол: натуральный эстроген с селективной тканевой активностью в составе нового комбинированного орального контрацептива. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022;21(5):70-8 [Gabidullina RI. Estetrol: a natural estrogen with tissue-selective activity in a novel combined oral contraceptive. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2022;21(5):70-8 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2022-5-70-78
- Holinka CF, Diczfalusy E, Coelingh Bennink HJ. Estetrol: a unique steroid in human pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;110(1-2):138-43. DOI:10.1016/j.jsmb.2008.03.027
- Gerard C, Yost M, Oligschläger Y, et al. Estetrol, a Natural Estrogen with Selective Tissue activity (NEST). *The Journal of Sexual Medicine.* 2022;19(Suppl. 3):S24-2. DOI:10.1016/j.jsxm.2022.05.099
- Fruzzetti F, Fideicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med.* 2021;10(23):5625. DOI:10.3390/jcm10235625
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception.* 2016;94(4):366-73. DOI:10.1016/j.contraception.2016.04.015
- Battipaglia C, Feliciello L, Genazzani AD, et al. Combined oral contraceptive with estetrol plus drospirenone: from pharmacokinetics to clinical applications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(12):871-7. DOI:10.1080/17425255.2023.2279752
- Kobayashi T, Hirayama M, Nogami M, et al. Impact of Estetrol Combined with Drospirenone on Blood Coagulation and Fibrinolysis in Patients with Endometriosis: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Parallel-Group Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024;30:10760296241286514. DOI:10.1177/10760296241286514
- 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
- Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3

- efficacy and safety results. *Contraception*. 2021;104(3):222-2. DOI:10.1016/j.contraception.2021.05.002
13. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatit J, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2022;129(1):63-71. DOI:10.1111/1471-0528.16840
14. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015»). М. 2023 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratsheptsii (Adaptirovannyi dokument "Meditsinskie kriterii priemlemosti ispol'zovaniia metodov kontratsheptsii VOZ, 5-e izdanie, 2015"). Moscow. 2023 (in Russian)].
15. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная Клиническая Практика*. 2021;(1):56-63 [Goldina TA, Kolbin AS, Belousov DYU, Borovskaya VG. Review of real-world data study. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):56-63 (in Russian)]. DOI:10.37489/2588-0519-2021-1-56-63
16. Свиридова Н.И., Барулин А.Е. Динамика психоэмоционального и когнитивного статусов женщин репродуктивного возраста на фоне приема комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024;23(1):64-70 [Sviridova NI, Barulin AE. Dynamics of change in psychoemotional and cognitive states in reproductive-aged women receiving estetrol containing combined oral contraceptives. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2024;23(1):64-70 (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-64-70
17. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95(2):140-4. DOI:10.1016/j.contraception.2016.08.018
18. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022;27(5):373-83. DOI:10.1080/13625187.2022.2093850
19. Аганезова Н.В., Мартынова М.А. Работа с доказательствами: контрацептив на основе эстетрола в зеркале клинических исследований. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2023;6(73):38-44 [Aganezova NV, Martynova MA. Rabota s dokazatel'stvami: kontratsheptiv na osnove estetrola v zerkale klinicheskikh issledovaniy. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2023;6(73):38-44 (in Russian)].
20. 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
21. Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Характеристика маточных кровотечений, возникающих при использовании орального контрацептива, содержащего дроспиренон в комбинации с эстетролом. *Гинекология*. 2024;26(3):210-1 [Kuznetsova IV, Evsyukova LV. Characteristics of uterine bleeding associated with an oral contraceptive containing drospirenone in combination with estetrol: A multicenter observational study. *Gynecology*. 2024;26(3):210-1 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.3.202968
22. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гугало Т.В. Контрацепция: осведомленность и выбор молодых пользователей. *Гинекология*. 2021;22(6):50-5 [Aganezova NV, Aganezov SS, Gugalo TV. Contraception: awareness and choice of young users. *Gynecology*. 2021;22(6):50-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200506
23. Селихова М.С., Григорян В.А. Эффективность и безопасность использования комбинированного орального контрацептива, содержащего эстетрол и дроспиренон, у пациенток с доброкачественной дисплазией молочных желез. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024;23(5):112-8 [Selikhova MS, Grigoryan VA. Efficacy and safety of estetrol/drospirenone combined oral contraceptive in patients with benign mammary dysplasia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2024;23(5):112-8 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2024-5-112-118
24. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception*. 2022;116:44-50. DOI:10.1016/j.contraception.2022.10.004
25. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Сексуальное здоровье женщин, использующих комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстетрол и дроспиренон. *Гинекология*. 2024;26(1):28-34 [Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, et al. Sexual health of women using combined oral contraceptive containing estetrol and drospirenone: A prospective observational study. *Gynecology*. 2024;26(1):28-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.1.202568

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 05.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Эффективный подход к терапии хронического рецидивирующего генитального герпеса

О.А. Гизингер^{✉1}, А.Р. Газиев¹, С.В. Стывбун²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Герпес-вирусная инфекция представляет серьезную медико-социальную опасность как в отдельно рассматриваемом государстве, так и в масштабах планеты, инициируя тяжелые патологические ситуации, приводящие к нарушению беременности, репродуктивным потерям, пролиферативным заболеваниям.

Цель. Дать клиническую, иммунологическую оценку, проанализировать состояние факторов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в комплексной терапии рецидивирующего генитального герпеса (ГГ) с использованием препарата Панавир®.

Материалы и методы. Исследование проводили с марта 2024 по март 2025 г. на базе Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Возраст 125 женщин, страдающих от рецидивов ГГ 5,0±2 раза в год, составил 20–45 лет. Молекулярно-генетические исследования на наличие вирусов простого герпеса и отсутствие других инфекций, передаваемых половым путем, осуществляли методом полимеразной цепной реакции, а содержание изопропанол- и гептан-растворимых первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в плазме, лимфоцитах, активность супероксиддисмутазы и каталазы в сыворотке крови изучали с помощью экстракционно-спектрофотометрического метода. Популяционный и субпопуляционный состав лейкоцитов анализировали с использованием метода проточной цитометрии. Уровень цитокинов в сыворотке крови определяли путем иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациенток с рецидивирующим ГГ в период рецидива под действием комплексной терапии с применением препарата Панавир® (0,04 мг/мл) внутривенно по 5 мл №2 1 раз в день нормализованы уровни цитокинов-медиаторов воспалительной реакции: интерферона γ, интерлейкина-2, 8, 10, фактора некроза опухоли α, восстановлено количество рецепторов на поверхности лимфоцитов. Применение препарата Панавир® ликвидирует последствия оксидативного стресса, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, чем и повышает эффективность лечения рецидивирующей герпес-вирусной инфекции.

Заключение. Использование препарата Панавир® (0,04 мг/мл) внутривенно по 5 мл №2 1 раз в день способствует благоприятному течению и исходу заболевания, достоверно снижает число рецидивов, удлиняет межрецидивный период.

Ключевые слова: генитальный герпес, цитокины, иммунные нарушения, ферменты антиоксидантной защиты, Панавир

Для цитирования: Гизингер О.А., Газиев А.Р., Стывбун С.В. Эффективный подход к терапии хронического рецидивирующего генитального герпеса. Гинекология. 2025;27(2):113–120. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203273

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

An effective approach to the treatment of chronic recurrent genital herpes: An open-label, cohort, prospective study

Oksana A. Gizinger^{✉1}, Akim R. Gaziev¹, Sergey V. Stovbun²

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

²Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

Abstract

Background. Herpes virus infection poses a serious medical and social danger both at the country and global levels, inducing severe disorders leading to pregnancy complications, reproductive losses, and proliferative diseases.

Aim. To provide a clinical and immunological assessment; to analyze the state of lipid peroxidation factors and antioxidant protection in the complex therapy of recurrent genital herpes (GH) using Panavir®.

Materials and methods. The study was conducted from March 2024 to March 2025 at the Medical Institute of the RUDN University. The study included 125 females with GH relapses (5.0±2 episodes per year) aged 20–45 years. Molecular genetic studies for the presence of herpes simplex virus and the absence of other sexually transmitted infections were performed using polymerase chain reaction, and the content of isopropanol- and heptane-soluble primary, secondary, and final products of lipid peroxidation in plasma and lymphocytes, as well as serum superoxide dismutase and catalase activity were tested using the extraction-spectrophotometric method. The population and subpopulation composition of leukocytes was analyzed using flow cytometry. The serum levels of cytokines were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In patients with GH relapse during complex therapy with Panavir® (0.04 mg/mL) intravenously 5 mL QD 2 doses, the levels of inflammatory cytokine mediators (interferon γ, interleukin-2, 8, 10, tumor necrosis factor α) were normalized, the number of receptors on the surface of lymphocytes was restored. Panavir® eliminates the effects of oxidative stress and restores the activity of antioxidant protection enzymes, which increases the effectiveness of treatment for recurrent herpes virus infection.

Conclusion. Panavir® (0.04 mg/mL) intravenously 5 mL QD 2 doses contributes to a favorable course and outcome of the disease, significantly reduces the number of relapses, and prolongs the inter-relapse period.

Keywords: genital herpes, cytokines, immune disorders, antioxidant protection enzymes, Panavir

For citation: Gizinger OA, Gaziev AR, Stovbun SV. An effective approach to the treatment of chronic recurrent genital herpes: An open-label, cohort, prospective study. Gynecology. 2025;27(2):113–120. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203273

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гизингер Оксана Анатольевна – д-р биол. наук, проф., проф. каф. микробиологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: OGizinger@gmail.com

Газиев Аким Рудемович – студент Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Стывбун Сергей Витальевич – д-р физ.-мат. наук, ФГБУН «ФИЦХФ им. Н.Н. Семенова»

[✉]Oksana A. Gizinger – D. Sci. (Biol.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. E-mail: OGizinger@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-0155

Akim R. Gaziev – Student, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. ORCID: 0009-0002-2289-6509

Sergey V. Stovbun – D. Sci. (Phys.-Math.), Semenov Federal Research Center for Chemical Physics. ORCID: 0000-0001-8820-9615

Введение

Вирусные заболевания герпеса поражают значительную часть населения во всем мире, при этом генитальный герпес (ГГ) лидирует по распространенности и тяжести клинических симптомов [1]. В России в 2024 г. заболеваемость ГГ составила 19,6 случая на 100 тыс. человек, демонстрируя пусть и медленный, но устойчивый рост [1]. Подобная эпидемиологическая тенденция наблюдается и в глобальном масштабе. Герпес-вирусная инфекция представляет серьезную медико-социальную опасность, потому что большинство больных с этой патологией находятся в фертильном возрасте, а манифестацию ГГ зачастую регистрируют во время беременности [2]. Соответственно, обострение или рецидив заболевания может негативно сказаться на зачатии, протекании беременности, здоровье плода и новорожденного. Есть подтвержденные случаи, когда вирус герпеса 1 и 2-го типа выступал этиологическим фактором невынашивания беременности, вторичного бесплодия и неразвивающейся беременности [3].

При проведении генотипического анализа при ГГ выявляются нарушения, затрагивающие все ключевые звенья гомеостатического механизма: изменяются состав и функционально-метаболические характеристики моно- и полинуклеарных лейкоцитов, нарушаются баланс Th1/Th2 ответной иммунной реакции и функционирование ключевых антиоксидантных систем, усиливается активность прооксидантных факторов [4].

Серьезной проблемой в терапии хронического рецидивирующего ГГ является регистрируемая резистентность к ациклическим нуклеозидам – базовым препаратам, назначаемым для лечения герпес-вирусных инфекций. Такая неблагоприятная фармакологическая ситуация является поводом для поиска эффективных методов лечения данной патологии. Главным требованием к методам терапии, которое предъявляется на современном этапе, является способность ликвидировать клинические проявления заболевания, снижать частоту и длительность рецидивов, восстанавливать иммунные нарушения [5].

Перспективной стратегией лечения является использование препарата, способного нормализовать нарушенное присутствием вируса герпеса равновесие Th1/Th2, повышать синтез интерферонов I типа, восстанавливать активность НК-клеток, функциональную активность фагоцитирующих клеток, при этом не усиливая, а снижая явления оксидативного стресса – постоянного спутника хронического рецидивирующего инфекционного процесса [1, 6]. Препарат Панавир® представляет собой полисахарид гекозного строения, полученный из меристемы побегов паслена клубнеловкого (*Solanum tuberosum*) с широким спектром иммуномодулирующей и антиоксидантной активности. Его применение может быть эффективным для ликвидации клинических проявлений, иммунологических и антиоксидантных нарушений, сопровождающих рецидивирующую герпес-вирусную инфекцию [7–9].

Цель исследования – дать клиническую, иммунологическую оценку, проанализировать состояние факторов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты на фоне комплексной терапии рецидивирующего ГГ с использованием препарата Панавир®.

Материалы и методы

С марта 2024 по март 2025 г. на базе Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН проведено исследование (выписка из протокола 3/7 заседания локального этического комитета ФГАОУ ВО РУДН от 08.04.2025 г.), для участия в котором путем добровольного включения отобраны 125 женщин в

возрасте 20–45 лет, страдающих от рецидивов ГГ 5,0±2 раза в год. Все пациентки дали письменное согласие на участие в исследовании, что соответствует нормам законодательства Российской Федерации в области здравоохранения и правилам надлежащей клинической практики. Биоматериалом исследования стала периферическая кровь, полученная путем пункции локтевой вены. Для сравнения использовали аналогичные образцы биоматериалов от женщин в том же возрастном диапазоне, не имеющих генитальной герпес-вирусной инфекции. Исследование было открытым, когортным и проспективным. Клинические параметры оценивали в момент обращения, через 10 дней после завершения лечения и спустя 6 мес после его окончания. Лабораторные показатели также анализировали в день обращения и через 6 мес после лечения. Все ключевые данные собраны из амбулаторных карт (формы №025/у) и внесены в специально разработанную статистическую базу данных для дальнейшей обработки.

В исследовании участвовали **две группы женщин**: основная группа (группа 1) и контрольная группа (группа 2) без ГГ. Группа 1 состояла из 125 женщин, страдающих от рецидивов ГГ, отмечающих их 5–7 раз в год и обращающихся за медицинской помощью в период очередного обострения заболевания. Диагноз, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, установлен как А. 60.0 – герпетическая инфекция половых органов и мочевого тракта. Пациентки группы 1 случайным образом распределены на **2 подгруппы**. Подгруппа 1А включала 65 женщин, получавших комбинированную терапию ацикловиром и препаратом Панавир®. Ацикловир – по 400 мг 2 раза в сутки. Панавир® (0,04 мг/мл) представляет собой раствор для внутривенного введения (регистрационный номер N000299/02); в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и клиническими рекомендациями раствор для внутривенного введения применяется по схеме 200 мкг внутривенно двукратно с интервалом 48 или 24 ч* [6]. Подгруппу 1Б составили 60 женщин, в комплексе лечебных мероприятий у которых использовали монотерапию препаратом из группы ациклических нуклеозидов (ацикловир) по 400 мг 2 раза в сутки в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями [10].

Критерии включения в исследование: рецидивы ГГ 5–7 раз в год, возраст 20–45 лет, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования на любом его этапе: отказ от участия, наличие соматической патологии в стадии декомпенсации, состояния, которые могут повлиять на приверженность лечению, заболевания верхних отделов урогенитального тракта, требующие хирургического вмешательства, необходимость в системной антибактериальной или иммуномодулирующей терапии в течение менее 3 мес до начала исследования, а также наличие вирусов гепатита В, С и ВИЧ.

Молекулярно-генетическое исследование на наличие вирусов простого герпеса и отсутствие других инфекций, передаваемых половым путем, осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-систем производства ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора (г. Москва). Содержание изопропанол- и гептан-растворимых первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в плазме, лимфоцитах, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) в сыворотке крови изучали с помощью экстракционно-спектрофотометрического метода. ДК – содержание диеновых конъюгатов E232/E220, КД и СТ – содержание кетодиенов и сопряженных триенов E278/E220, ШО – содержание оснований Шиф-

*Инструкция по медицинскому применению препарата Панавир® раствор для внутривенного введения. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e431f75d-a06d-45b4-a328-a2757ec3dfc1. Ссылка активна на 22.04.2025.

Таблица 1. Субъективные симптомы больных с рецидивирующим ГГ до и после комплексной терапии препаратом Панавир® и монотерапии препаратом из группы ациклических нуклеозидов (n=125)

Table 1. Symptoms in patients with recurrent genital herpes (GH) before and after complex therapy with Panavir® and monotherapy with acyclic nucleosides (n=125)

Субъективные симптомы	Женщины с рецидивом ГГ. Группа 1, абс. (%)	Подгруппа 1А. Панавир®, %	Подгруппа 1Б. Монотерапия ацикловирином, %
Болезненные высыпания в области половых органов и перианальной области	125 (100,0)	1,0*	9,00
Зуд СО влагалища и вульвы	114 (91,50)	6,00*	12,00
Парестезии	46 (36,80)	1,00*	7,00
Болезненность во время полового контакта	120 (80,00)	4,00*	16,0
Жжение СО	118 (94,78)	0,00*	3,00
Сочетание зуда и жжения СО	121 (96,82)	0,00*	13,0
Болезненность при мочеиспускании	117 (93,50)	5,00*	16,0
Контактные кровотечения	50 (40,00)	0,00*	2,00
Отсутствие жалоб	0 (0,00)	89,00*	66,00

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: * – различия по показателям между подгруппой 1А, группой 1 и подгруппой 1Б. Достоверные различия при $p < 0,05$; p – показатель значимости различий между группами.

фа Е400/Е220. Популяционный и субпопуляционный состав лейкоцитов анализировали с использованием метода проточной цитометрии (Beckman Coulter, USA). Исследования проводили в соответствии с разработанными (Beckman Coulter, USA) протоколами. Уровень цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ИПО «Вектор» (г. Новосибирск, Россия). При статистическом анализе данных использовали критерии Шапиро–Уилка, Манна–Уитни. Для вычисления относительного вклада клинических признаков в развитие исследуемой патологии и оценки эффективности применения терапевтических мероприятий использовали критерий хи-квадрат, односторонний точный критерий Фишера.

Результаты

Причиной обращения за медицинской помощью стал эпизод рецидива ГГ, который в 100% сопровождался жалобами на болезненные высыпания в области половых органов и перианальной области. Парестезии отмечали 46 (36,8%) женщин, болезненность во время полового контакта – 120 (80%), жалобы на зуд – 114 (91,5%), жжение слизистых оболочек (СО) – 118 (94,4%), сочетание зуда и жжения СО – 122 (97,6%), болезненность при мочеиспускании – 117 (93,5%), контактные кровотечения – 50 (40,0%) женщин с ГГ (табл. 1). Поверхностные, покрытые сероватым налетом эрозии обнаружены у 99 (78,4%) больных, эрозии размером более 4 мм, с гладким дном, окруженные ярко-красным ободком, – у 60 (49,5%) женщин. После лечения только у 1,0% женщин из подгруппы 1А присутствовали болезненные высыпания в области половых органов, а также у 9,0% пациенток из подгруппы 1Б. По остальным субъективным факторам наблюдали аналогичную ситуацию (см. табл. 1).

Оценка объективных симптомов женщин с рецидивирующим ГГ и их динамики в процессе моно- и комплексной терапии представлена в табл. 2.

Таблица 2. Объективные симптомы женщин с эпизодом ГГ до и после комплексной терапии препаратом Панавир® и препаратом из группы ациклических нуклеозидов (n=125)

Table 2. Symptoms in females with a GH episode before and after complex therapy with Panavir® and acyclic nucleosides (n=125)

Объективные симптомы	Женщины с рецидивом ГГ. Группа 1, абс. (%)	Подгруппа 1А. Панавир®, %	Подгруппа 1Б. Монотерапия ацикловирином, %
Гиперемия и отечность кожных покровов СО области вульвы	125 (100,0*)	0,0	18,0
Гиперемия и отечность области влагалища, вульвы и клитора	121 (96,85*)	0,0	9,0
Гиперемия и отечность кожных покровов СО области промежности	35 (28,00*)	1,0	12,0
Гиперемия и отечность кожных покровов СО шейки матки	14 (11,25*)	1,0	3,0
Единичные везикулезные элементы	29 (23,20*)	0,0	6,0
Множественные везикулезные элементы	96 (76,85*)	0,0	2,0
Поверхностные эрозии размером 2–4 мм	94 (75,22*)	1,0	4,0
Поверхностные эрозии размером более 4 мм	51 (40,00*)	0,0	2,0
Увеличение и болезненность паховых лимфатических узлов	59 (47,20*)	0,0	3,0

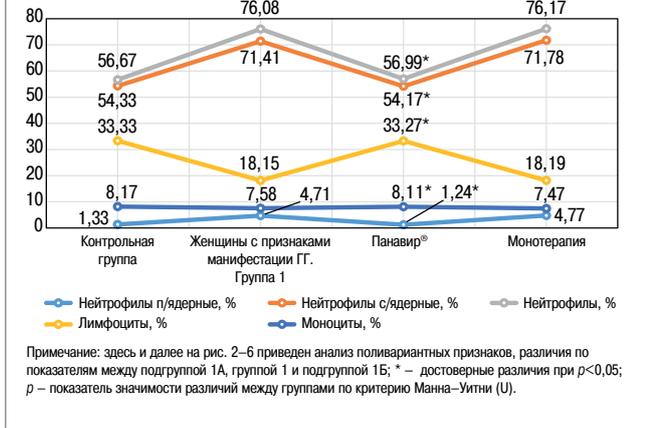
На фоне проводимого лечения у всех женщин отмечена положительная динамика в отношении **субъективных симптомов**. Оценка изменений интенсивности субъективных симптомов при лечении с применением монотерапии препаратом из группы ациклических нуклеозидов, комплексной терапии с использованием препарата Панавир® (0,04 мг/мл) внутривенно по 5 мл 1 раз в день и динамическое наблюдение за больными длительностью 6 мес показали достоверно значимые различия по следующим показателям: болезненные высыпания в области половых органов и перианальной области, зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании, парестезии, контактные кровотечения между подгруппами, получавшими и не получавшими курс комплексной терапии. При проведении контрольных исследований показано, что улучшение иммунологических показателей было более выраженным в основной группе, чем в группе, в которой пациентки получали монотерапию ациклическим нуклеозидом ($p < 0,05$). Уменьшилось количество объективных симптомов у женщин, принимавших препарат Панавир®, по сравнению с пациентками, получавшими монотерапию препаратом из группы ациклических нуклеозидов (табл. 2).

При оценке **качественного и количественного состава периферической крови** больных с рецидивом ГГ в подгруппах 1А и 1Б выявлена тенденция к увеличению относительного и абсолютного содержания сегментоядерных форм нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов до лечения. Количество эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов статистически значимо не менялось (рис. 1). Указанное явление может быть следствием наличия у больных очага воспалительного процесса на поверхности пораженных вирусом СО уретры, влагалища, шейки матки [10].

Избыточное присутствие нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови и выработка ими активных форм кислорода, участвующих в процессах ПОЛ, негативно влияют на иммунный гомеостаз и скорость репаративных процессов, снижают эффективность эпителизации поврежденных СО, способствуют активации ферментов НАДФ-оксидазы в фагоцитах, увеличивая концентрацию продуктов перекисидации.

Рис. 1. Количественный состав лейкоцитов в периферической крови женщин с эпизодом ГГ до и после комплексной терапии препаратом Панавир® и монотерапии препаратом из группы ациклических нуклеозидов (n=125), M±m.

Fig. 1. Quantitative composition of leukocytes in peripheral blood of females with a GH episode before and after complex therapy with Panavir® and monotherapy with acyclic nucleosides (n=125), M±m.



После лечения с применением препарата Панавир® в подгруппе 1А зарегистрирована нормализация мононуклеарных и сегментоядерных форм, в частности нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов, по отношению к показателям до лечения и значениям в группе, где пациентки получали лечение только препаратом из группы ациклических нуклеозидов.

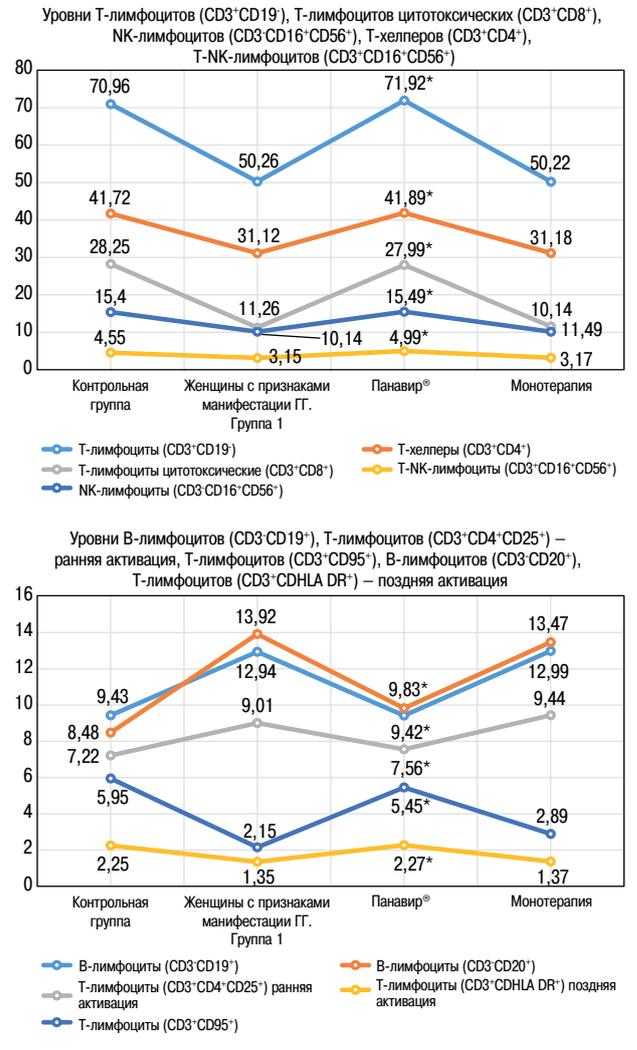
Показатели адаптивного иммунитета у больных рецидивирующим ГГ и их динамика в процессе монотерапии ациклическими нуклеозидами и комплексного лечения с использованием препарата Панавир®

В периферической крови у больных рецидивирующим ГГ во время рецидива заболевания выявлено снижение Т-лимфоцитов (CD3⁺), субпопуляций Т-лимфоцитов с фенотипами CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺, клеток с рецепторами поздней активации HLA-DR⁺, CD3⁺CD95⁺, увеличение субпопуляций В-лимфоцитов CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD20⁺, лимфоцитов с маркерами ранней активации CD25⁺. Изменения были существенны по отношению к показателям группы контроля. NK-клетки с фенотипом CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺ – клеточная популяция, выполняющая цитотоксические и цитокинпродуцирующие функции, снижение которой регистрируется при рецидивирующем ГГ (рис. 2).

Зарегистрированное уменьшение большинства субпопуляций Т-лимфоцитов и лимфоцитопения у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией представляют собой сложный и многофакторный патогенетический процесс. С одной стороны, это связано со снижением численности, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, ответственных за противовирусную реакцию, а также с увеличением гибели этих клеток, что негативно сказывается на противовирусной защите. С другой стороны, при герпетической инфекции происходит нарушение регуляции процессов про- и антиапоптоза, что обусловлено снижением экспрессии белка-регулятора апоптоза BCL-2. Данные сбои в контроле клеточной пролиферации и гибели приводят к различным патологическим изменениям, включая окислительные нарушения и потерю целостности ядерной мембраны лимфоцитов [11]. Все перечисленные механизмы реализуются на фоне изменений концентрации исследуемых цитокинов и изменений показателей свободнорадикального окисления в сыворотке крови.

Рис. 2. Субпопуляционный состав лейкоцитов периферической крови женщин с эпизодом ГГ до и после комплексной терапии препаратом Панавир® и монотерапией препаратом из группы ациклических нуклеозидов (n=125), M±m.

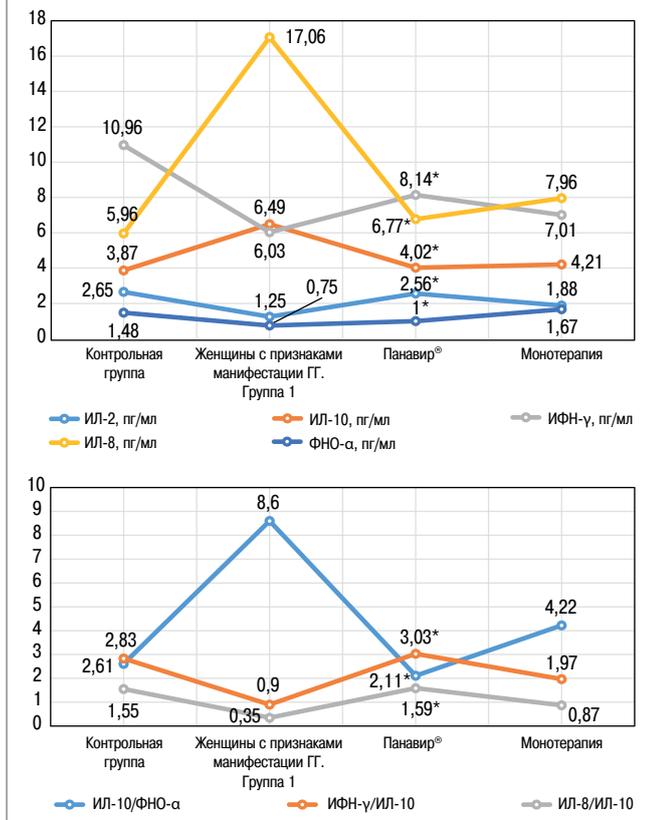
Fig. 2. Subpopulation composition of peripheral blood leukocytes in females with a GH episode before and after complex therapy with Panavir® and monotherapy with acyclic nucleosides (n=125), M±m.



Снижение численности клеток с фенотипом CD3⁺CD20⁺ может способствовать недостаточному накоплению противогерпетических антител, что в свою очередь приводит к накоплению и длительному присутствию вирусных антигенов [12]. Уровень Т-лимфоцитов, имеющих рецепторы к интерлейкину (ИЛ)-2 (CD3⁺CD4⁺CD25⁺), значительно возрос в период рецидива по сравнению с контрольной группой. Эти клетки играют ключевую роль в активации и пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов [13]. Несмотря на увеличение содержания клеток с фенотипом CD4⁺CD25⁺, функционально они не обладали цитотоксичностью, что, по нашему предположению, связано с частотой рецидивов у данной категории пациенток. Применение препарата Панавир® в комплексной терапии рецидива ГГ привело к ликвидации лимфопении, увеличению уровня Т-лимфоцитов, восстановлению численности их субпопуляций, что связано со стимулирующим действием высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения в составе препарата Панавир® [14, 15].

Рис. 3. Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови женщин с эпизодом ГГ, М±m.

Fig. 3. Cytokine levels in serum of females with a GH episode, M±m.



Содержание цитокинов в сыворотке крови до и после комплексной терапии препаратом Панавир® и монотерапии препаратом из группы ациклических нуклеозидов

Проанализирована концентрация ряда цитокинов в периферической крови у больных с рецидивирующим ГГ в период рецидива: для оценки регуляции функциональной активности фагоцитов – интерферон γ (ИФН-γ) и фактор некроза опухоли α (ФНО-α), ИЛ-8, для регуляции клеточного и гуморального адаптивного иммунитета – ИЛ-2, ИФН-γ, для ограничения воспалительных реакций – ИЛ-10, для активации апоптоза – ФНО-α. Рецидив ГГ сопровождался процессом усиления воспаления, изменением уровня цитокинов, участвующих в запуске иммунного ответа, что приводило к развитию воспалительных реакций, усугубляющих тяжесть заболевания [16]. Установлено, что у больных с рецидивами ГГ достоверно повышалась концентрация в сыворотке ИЛ-8, снижались ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-2. Снижение содержания ИЛ-1 является следствием избыточного потребления для ограничения и купирования воспалительных реакций (рис. 3).

В процессе проведения исследования рассчитано соотношение уровней ИЛ-10/ФНО-α, ИФН-γ/ИЛ-10. Данные соотношения в группе женщин с признаками манифестации герпетической инфекции гениталий статистически значимо отличались от показателей группы 1, что свидетельствовало о преобладании воспалительных цитокинов при рецидиве ГГ. Применение в качестве комплексной терапии препарата из группы ациклических нуклеозидов и препарата Панавир® внутривенно способствует восстановлению содержания цитокинов ИЛ-2, 8, 10, ИФН-γ, ФНО-α и их соотношений. Это подтверждает, что комплекс растительных полисахаридов способствует восстановлению соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [16].

Рис. 4. Содержание продуктов ПОЛ в гептановой фракции липидного экстракта плазмы женщин эпизодом ГГ, М±m.**Fig. 4. Levels of lipid peroxidation products in the heptane fraction of the plasma lipid extract of females with a GH episode, M±m.****Показатели свободнорадикального окисления у пациентов с рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией**

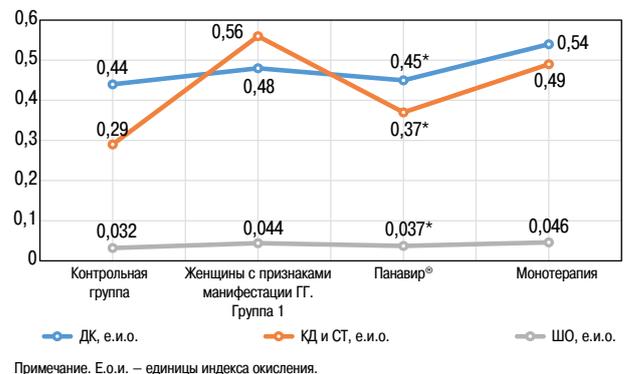
Изменения в иммунном статусе, возникающие при герпетической инфекции, могут быть связаны с накоплением метаболитов и активацией процессов свободнорадикального окисления [17]. При физиологических условиях несвязанные активные формы кислорода, высвобождаясь в ответ на стресс, способствуют формированию адаптационных механизмов [18]. При ГГ в результате активизации респираторного взрыва в фагоцитах происходят повреждение иммунокомпетентных клеток и запуск каскада реакций, связанных со структурной реорганизацией клеточных мембран, в том числе процесс перекисидации фосфолипидов [19, 20]. В ходе исследования проведена оценка концентрации продуктов ПОЛ в плазме, активности ферментов антиоксидантной защиты в сыворотке крови при ГГ.

При рецидивирующей герпетической инфекции отмечается повышение уровня продуктов ПОЛ в плазме (рис. 4). В гептановой фракции липидного экстракта плазмы, где главным образом содержатся запасные липиды (триацилглицериды), зафиксировано заметное увеличение первичных и вторичных продуктов ПОЛ (в абсолютных числах и по индексам окисления) по сравнению с контрольными образцами плазмы у женщин. Уровень диеновых конъюгатов увеличился в 2,19 раза, а содержание кетодиенов и сопряженных триенов в данной фракции превысило показатели у женщин контрольной группы. При ГГ наблюдался рост ШО в гептановой фракции липидного экстракта плазмы, что является прямым доказательством наличия окислительных нарушений. Гептановая фракция, содержащая основную массу триацилглицеридов [20], значительно увеличена за счет конечных продуктов ПОЛ, что, по нашему мнению, связано с усиленной продукцией активных форм кислорода.

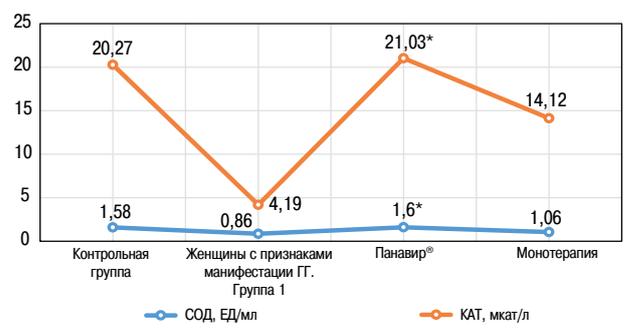
В изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы крови, содержащей большинство мембранных фосфолипидов, увеличена концентрация первичных, вторичных продуктов ПОЛ (рис. 5).

Содержание конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы при рецидиве ГГ увеличивается. В изопропанольной фракции липидного экстракта отмечается увеличение содержания ШО, представляющих продукт взаимодействия аминокислот в составе белков с карбонильными соединениями (например, вторичными продуктами ПОЛ).

Соотношение процессов свободнорадикального окисления в периферической крови складывается из двух факторов. Первым фактором является активность систем генерации активных форм кислорода (свободных радикалов). Второй

Рис. 5. Содержание продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы женщин эпизодом ГГ, М±m.**Fig. 5. Levels of lipid peroxidation products in the isopropanol fraction of the plasma lipid extract of females with a GH episode, M±m.**

Примечание. Е.и.о. – единицы индекса окисления.

Рис. 6. Показатели активности ферментов антиоксидантной защиты в крови у женщин с эпизодом ГГ, М±m.**Fig. 6. Blood levels of antioxidant protection enzymes in females with a GH episode, M±m.**

фактор – состояние ферментных систем антиоксидантной защиты, среди которых ведущая роль принадлежит СОД и КАТ [20, 21] (рис. 6).

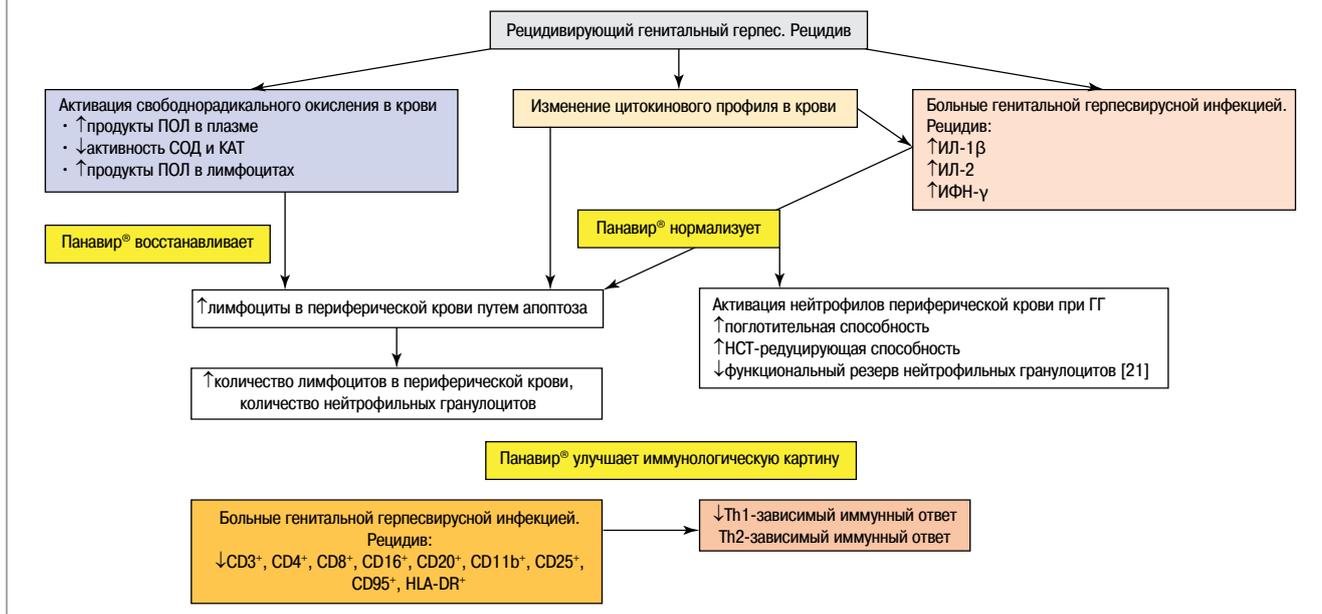
Установлено значимое снижение активности СОД и КАТ, что свидетельствует об угнетении антиоксидантной защиты у пациенток с эпизодом ГГ. Наличие окислительного стресса может быть связано с расходом СОД и КАТ на нейтрализацию активных форм кислорода в результате «респираторного взрыва» фагоцитирующих клеток в присутствии вирусного агента (см. рис. 6).

Уменьшение антиоксидантной активности в крови может выступать одной из причин увеличения содержания продуктов ПОЛ в плазме и служить маркером окислительного стресса, возникающего при рецидиве ГГ [5]. Дальнейшее исследование механизма активности Панавир® показало, что, возможно, Панавир® блокируя индуцированную вирусом продукцию активных форм кислорода и повышенную экспрессию цитокинов/хемокинов, снижает прооксидантные показатели липидного экстракта сыворотки крови и эритроцитов пациенток с эпизодом ГГ, влияя на нормализацию провоспалительных факторов сыворотки крови (рис. 7).

Анализ количества рецидивов за 180 дней от момента окончания лечения показал, что 60 (90%) человек из группы 1А не отмечали рецидивов за 180 дней наблюдения, у 6 (9,5%) наблюдали один рецидив продолжительностью 5,70±1,10 дня. У 30 (5%) человек из группы 1Б они отмечены достоверно более часто: 1 рецидив продолжительностью 6,10±1,12 дня выявлен у 12 (20%) человек, 2 – у 6 (10%), 4 – у 6 (10%). Полу-

Рис. 7. Механизмы реализации противовоспалительной, антиоксидантной, репаративной активности препарата Панавир®, проявляющиеся при лечении рецидивирующего ГГ.

Fig. 7. Mechanisms of anti-inflammatory, antioxidant, and reparative activity of Panavir® in the treatment of recurrent GH.



ценные результаты доказывают клинко-иммунологическую эффективность и противорецидивную активность лечения ГГ с использованием препарата Панавир®.

Выводы

1. У женщин с рецидивом ГГ выявлены нарушения клеточных и гуморальных факторов адаптивного иммунитета: снижение уровня CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов, активности натуральных киллеров, повышение активности клеток с фенотипом HLA·DR⁺, снижение концентрации ИФН-γ, ИЛ-2, ФНО-α при повышении концентрации ИЛ-8 и 10, нарушения ПОЛ и антиоксидантной защиты, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты.
2. У пациентов с рецидивирующим ГГ в период рецидива под действием комплексной терапии с применением препарата Панавир® (0,04 мг/мл) внутривенно по 5 мл №2 1 раз в день нормализованы уровни цитокинов – медиаторов воспалительной реакции: ИФН-γ, ИЛ-2, 8, 10, ФНО-α, восстановлено количество рецепторов на поверхности лимфоцитов.
3. Применение препарата Панавир® ликвидирует последствия оксидативного стресса, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, чем и повышает эффективность терапии рецидивирующей герпес-вирусной инфекции.
4. Использование препарата Панавир® (0,04 мг/мл) внутривенно по 5 мл №2 1 раз в день способствует благоприятному течению и исходу заболевания, достоверно снижает число рецидивов, удлиняет межрецидивный период.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны ООО «Национальная исследовательская компания».

Disclosure of interest. The authors declare that there are no personal, professional, or financial relationships that could be perceived as a conflict of interest within the scope of this study. The independence of

scientific evaluation, data interpretation, and manuscript preparation was upheld throughout all stages of the work, including the project funding phase provided by National Research Company LLC.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: О.А. Гизингер, А.Р. Газиев, С.В. Стовбун – концепция и дизайн исследования; О.А. Гизингер – сбор и обработка материала, написание текста и научное редактирование; О.А. Гизингер, С.В. Стовбун; А.Р. Газиев – статистический анализ 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: O.A. Gizinger, A.R. Gaziev, S.V. Stovbun – concept and design of the study; O.A. Gizinger – collection and processing of material, writing of the text and scientific editing; O.A. Gizinger, S.V. Stovbun; A.R. Gaziev – statistical analysis of data.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН; выписка из протокола 3/7 заседания от 08.04.2025. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; extract from the minutes of the 3/7 meeting of 08.04.2025. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «Национальная исследовательская компания». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The study was prepared with financial support from National Research Company LLC. The sponsor had no involvement in data collection, analysis, or interpretation of results. The authors maintained independence of opinions during manuscript preparation.

Литература/References

1. Попова Т.Е., Охлопкова Е.Д., Таппахов А.А., и др. Влияние вирусов семейства герпес на течение новой коронавирусной инфекции. *Якутский медицинский журнал*. 2022;(4):75-8 [Popova T, Okhlopova E, Tappakhov A, et al. The influence of herpes family viruses on the course of novel coronavirus infection. *Yakut Medical Journal*. 2022;(4):75-8 (in Russian)]. DOI:10.25789/ymj.2022.80.20
2. Кононова И.Н., Обоскалова Т.А., Кузина Т.В. Опыт применения противовирусного препарата Панавир при лечении беременных с генитальными герпес-вирусными инфекциями. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(6):73-6 [Kononova IN, Oboskalova TA, Kuzina TV. Experience with the antiviral drug Panavir used to treat pregnant women with genital herpesvirus infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(6):73-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201717673-76
3. 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 [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 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2025.1.203164
4. Воронцова З.А., Жилиева О.Д., Шишкина В.В., и др. Гистологическая характеристика плацент при острой генитальной герпес-вирусной инфекции. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2023;12(1):20-8 [Vorontsova ZA, Zhilyaeva OD, Shishkina VV, et al. Histological Properties of Placentas in Acute Herpes Simplex Virus Infection. *Affecting Genitals. Journal of Anatomy and Histopathology*. 2023;12(1):20-8 (in Russian)]. DOI:10.18499/2225-7357-2023-12-1-20-28
5. Гизингер О.А., Зиганшин О.Р., Шеметова М.А. Иммунный статус, система перекисного окисления липидов, факторы антиоксидантной защиты у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. *Медицинская иммунология*. 2017;19(S):131 [Gizinger OA, Ziganshin OR, Shemetova MA. Immunnyi status, sistema perekisnogo okisleniia lipidov, faktory antioksidantnoi zashchity u bol'nykh s retsidiviruiushchei herpesvirusnoi infektsiei. *Meditinskaiia immunologiia*. 2017;19(S):131 (in Russian)].
6. Аногенитальная герпетическая инфекция 2024. Клинические рекомендации. М. 2024 [Anogenital'naia gerpeticheskaia infektsiia 2024. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow. 2024 (in Russian)].
7. Stovbun SV, Kalinina TS, Zlenko DV, et al. Antiviral potential of plant polysaccharide nanoparticles actuating non-specific immunity. *Int J Biol Macromol*. 2021;182:743-4. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2021.03.135
8. Доброхотова Ю.Э., Коннова И.В. Оптимизация лечения цервицитов у пациенток с персистирующей герпесвирусной инфекцией. *Актуальные вопросы женского здоровья*. 2023;1:13-7 [Dobrokhotova YuE, Konnova IV. Optimization of treatment of cervicitis in patients with persistent herpesvirus infection. *Current Issues of Women's Health*. 2023;1:13-7 (in Russian)].
9. Дольникова О.А., Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Роль метаболических нарушений в патогенезе рецидивирующего генитального герпеса. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(27):28-32 [Dol'nikova OA, Letiaeva OI, Ziganshin OR. Rol' metaboliicheskikh narushenii v patogeneze retsidiviruiushchego genital'nogo gerpesa. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2020;16(27):28-32 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2020-16-27-28-32
10. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями (РОДВК). Клинические рекомендации. М. 2012 [Vedenie bol'nykh s infektsiiami, peredavaemymi polovym putem, i urogenital'nymi infektsiiami (RODVK). *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow. 2012 (in Russian)].
11. Шперлинг Н.В., Шперлинг И.А. Клинико-иммунологические особенности вариантов течения рецидивирующего генитального герпеса. *Фарматека*. 2021;28(6):51-7 [Shperling NV, Shperling IA. Clinical and immunological features of the variants of the course of recurrent genital herpes. *Pharmateca*. 2021;28(6):51-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2021.6.51-57
12. Кононова И.Н. Оптимизация лечения вульвовагинитов у пациенток с персистирующей герпесвирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2021;6:146-54 [Kononova IN. Optimizatsiia lecheniia vul'vovaginitov u patsientok s persistiruiushchei herpesvirusnoi infektsiei. *Akusherstvo i ginekologiia*. 2021;6:146-54 (in Russian)].
13. Котова Ю.А., Страхова Н.В. Оценка содержания IGG-специфических антител к вирусу простого герпеса и высокочувствительного С-реактивного белка у коморбидных больных ишемической болезнью сердца. *Фундаментальная наука и клиническая медицина*. 2021;113-4 [Kotova YuA, Strakhova NV. Otsenka sodержaniia IGG-spetsificheskikh antitel k virusu prostogo gerpesa i vysokochuvstvitel'nogo S-reaktivnogo belka u komorbidnykh bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa. *Fundamental'naia nauka i klinicheskaia meditsina*. 2021;113-4 (in Russian)].
14. Амири Ф.С. Взаимосвязь повышенного уровня растворимого рецептора интерлейкина-2 в сыворотке крови и почечных исходов при гематоцитарном лимфогистиоцитозе. *Нефрология*. 2025;28(4):100-10 [Amiri FS. The relationship between elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptor and renal outcomes in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2025;28(4):100-10 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2024-28-4-100-110
15. Стовбун С.В., Берлин А.А., Михайлов А.И., и др. Физико-химические свойства высокомолекулярного растительного полисахарида класса гексозных гликозидов (Панавир) с противовирусной активностью. *Российские нанотехнологии*. 2012;7(7-8):112-5 [Stovbun SV, Berlin AA, Mikhailov AI, et al. Fiziko-khimicheskie svoystva vysokomolekuliarnogo rastitel'nogo polisakharida klassa geksoznykh glikozidov (Panavir) s protivovirusnoi aktivnost'iu. *Rossiiskie nanotekhnologii*. 2012;7(7-8):112-5 (in Russian)].
16. Чернова Н.И., Новикова Д.Б. Генитальная герпетическая инфекция в практике дерматовенеролога и акушера-гинеколога: вопросы междисциплинарного взаимодействия. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022;(2):37-42 [Chernova NI, Novikova DB. Genital herpes in the practice of a dermatovenerologist and obstetrician-gynecologist: issues of interdisciplinary interaction. *Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections*. 2022;(2):37-42 (in Russian)]. DOI:10.46393/27826392_2022_2_37
17. Gazzola R, Pasini L, Cavallini M. Herpes virus outbreaks after dermal hyaluronic acid filler injections. *Aesthet Surg J*. 2012;32(6):770-2. DOI:10.1177/1090820X12452293
18. Доброхотова Ю.Э., Конова И.А., Мандрыкина Ж.А. Значение противовирусной терапии в комплексном лечении дистрофических заболеваний вульвы. *Актуальные вопросы женского здоровья*. 2023;(1):8-12 [Dobrokhotova YuE, Konova IA, Mandrikina YA. The value of antiviral therapy in the complex treatment of dystrophic diseases of the vulva. *Current Issues of Women's Health*. 2023;(1):8-12 (in Russian)]. DOI:10.46393/2713122X_2023_1_8
19. Камбачокова З.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных рецидивирующим генитальным герпесом. *Журнал инфектологии*. 2011;3(2):63-7 [Kambachokova ZA. Condition peroxidations of lipids and antioxidative systems with patients' relapsing genital herpes. *Journal Infectology*. 2011;3(2):63-7 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2011-3-2-63-67
20. Fichorova RN, Morrison CS, Chen PL, et al. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age. *PLoS One*. 2020;15(1):e0224359. DOI:10.1371/journal.pone.0224359
21. Гизингер О.А., Зиганшин О.Р., Шеметова М.А. и др. Оценка и коррекция иммунного статуса, системы перекисного окисления липидов у больных с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией гениталий. *Российский иммунологический журнал*. 2017;2:283-4 [Gizinger OA, Ziganshin OR, Shemetova MA, et al. Evaluation and correction of immune status, Lipid peroxidation system in patients with recurrent Herpes virus infection of genital. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*. 2017;2:283-4 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received: 22.04.2025

Статья принята к печати /
The article accepted for publication:
05.05.2025

Коррекция окислительного стресса препаратами на основе глутатиона при гиперпролиферативных заболеваниях у женщин, проживающих на радиационно загрязненных территориях

Л.И. Крикунова¹, Л.С. Мкртчян^{✉1,2}, И.А. Замулаева^{1,3}, А.О. Якимова¹, Л.А. Дзиковская¹, Е.С. Дегтярева¹, Ж.В. Хайлова¹, С.А. Иванов^{1,4}, А.Д. Каприн⁴⁻⁶

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет „МИФИ”», Обнинск, Россия;

³ММНИО «Объединенный институт ядерных исследований», Дубна, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Женщины, проживающие на загрязненных радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции территориях Российской Федерации, подвергаются воздействию комплекса экологических, психологических и социально-экономических факторов. Высокий уровень распространенности гиперпролиферативных заболеваний (ГПЗ), зарегистрированный у данного контингента, может быть обусловлен в том числе окислительным стрессом организма, инициирующим процессы канцерогенеза. В этих условиях поиск средств, корригирующих антиоксидантную систему, может явиться не только эффективной стратегией негормональной сопроводительной терапии, но и залогом патогенетической профилактики злокачественных новообразований.

Цель. Изучение эффективности липосомального глутатиона в коррекции окислительного стресса у проживающих на радиационно загрязненных территориях женщин и возможности его применения при сопроводительной терапии ГПЗ репродуктивной системы и щитовидной железы (ЩЖ).

Материалы и методы. В исследование включены 25 женщин, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях РФ, с ГПЗ репродуктивной системы и ЩЖ: доброкачественной дисплазией молочной железы (МЖ), аденомиозом, миомой матки, хроническим аутоиммунным тиреоидитом и др. Всем больным проводили сопроводительную терапию липосомальным глутатионом (ООО «Смартлайф») в разовой дозе 150 мг ежедневно в течение 60 дней. На фоне приема препарата проведено изучение клинико-радиологической динамики патологического процесса, а также показателей оксидативной системы организма – малонового диальдегида и общей антиоксидативной активности.

Результаты. Показано, что на фоне приема препарата в плазме крови отмечается снижение повышенных концентраций маркера окислительного стресса – малонового диальдегида ($p=0,000036$) и увеличение общей антиоксидантной активности ($p=0,022$), что сопровождается уменьшением количества случаев хронического аутоиммунного тиреоидита ($p=0,021$), диффузных доброкачественных дисплазий МЖ ($p<0,001$), а также частичной регрессией внутреннего эндометриоза ($p<0,001$).

Заключение. Применение липосомального глутатиона у женщин с сочетанной патологией ЩЖ и МЖ с эстрогензависимыми гинекологическими заболеваниями и без таковых способствовало снижению уровня воспаления, что привело к благоприятному исходу лечения. Полученные данные показывают перспективность дальнейших исследований для оценки эффективности использования подобных универсальных антиоксидантных средств при состояниях организма, сопровождающихся окислительным стрессом: инволютивных изменениях, ожирении, неблагоприятных условиях внешней среды, хронических ановуляторных состояниях, персистирующей инфекции вируса папилломы человека, хроническом стрессе и др.

Ключевые слова: окислительный стресс, глутатион, гиперпролиферативное заболевание, доброкачественная дисплазия молочной железы, аденомиоз, хронический аутоиммунный тиреоидит, вирус папилломы человека, малоновый диальдегид, общая антиоксидантная активность

Для цитирования: Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Замулаева И.А., Якимова А.О., Дзиковская Л.А., Дегтярева Е.С., Хайлова Ж.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Коррекция окислительного стресса препаратами на основе глутатиона при гиперпролиферативных заболеваниях у женщин, проживающих на радиационно загрязненных территориях. Гинекология. 2025;27(2):121–128. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203292

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мкртчян Лиана Сирекановна – д-р мед. наук, зав. отд. медицинской реабилитации и восстановительных технологий МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. акушерства и гинекологии ИАТЭ НИЯУ МИФИ. E-mail: liana6969@mail.ru

Крикунова Людмила Ивановна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Замулаева Ирина Александровна – д-р биол. наук, проф., зав. отд. радиационной биохимии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», вед. науч. сотр. ММНИО ОИЯИ

Якимова Анна Олеговна – канд. биол. наук, зав. лаб. молекулярной и клеточной радиобиологии отд. радиационной биохимии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

[✉]Liana S. Mkrтчian – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering. E-mail: liana6969@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5027-5331

Liudmila I. Krikunova – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-1842-156X

Irina A. Zamulaeva – D. Sci. (Biol.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Joint Institute for Nuclear Research. ORCID: 0000-0002-6136-8445

Anna O. Yakimova – Cand. Sci. (Biol.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7834-6533

Correction of oxidative stress with glutathione-based agents in women with hyperproliferative diseases living in radiation-contaminated areas: A prospective study

Liudmila I. Krikunova¹, Liana S. Mkrtchian^{1,2}, Irina A. Zamulaeva^{1,3}, Anna O. Yakimova¹, Larisa A. Dzikovskaya¹, Elena S. Degtiareva¹, Zhanna V. Khailova¹, Sergei A. Ivanov^{1,4}, Andrey D. Kaprin⁴⁻⁶

¹Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

²Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia;

³Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia;

⁴Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁵Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁶National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Abstract

Background. Women living in the territories of the Russian Federation contaminated with radionuclides as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant are exposed to a complex of environmental, psychological, and socio-economic factors. The high prevalence of hyperproliferative diseases (HPD) reported in this population may be due to, among other things, the oxidative stress, which initiates carcinogenesis. In these settings, the search for drugs that adjust the antioxidant system can be not only an effective strategy for non-hormonal accompanying therapy, but also the key to the pathogenetic prevention of malignant neoplasms.

Aim. To study the effectiveness of liposomal glutathione in the correction of oxidative stress in women living in radiation-contaminated areas and the possibility of its use in the supportive therapy of HPD of the reproductive system and thyroid gland.

Materials and methods. The study included 25 women living in radionuclide-contaminated areas of the Russian Federation with HPD of the reproductive system and thyroid gland: benign mammary dysplasia, adenomyosis, uterine fibroids, chronic autoimmune thyroiditis, etc. All patients received supportive therapy with liposomal glutathione (Smartlife LLC) at 150 mg daily for 60 days. During the therapy, the clinical and radiological change of the pathological process, as well as indicators of the oxidative system of the body – malonic dialdehyde and general antioxidant activity – were studied.

Results. It was shown that during the therapy with the drug, in the blood plasma, there was a decrease in elevated concentrations of the oxidative stress marker, malonic dialdehyde ($p=0.000036$), and an increase in total antioxidant activity ($p=0.022$), which was associated with a decrease in the number of cases of chronic autoimmune thyroiditis ($p=0.021$), diffuse benign mammary dysplasia ($p<0.001$), as well as partial regression of internal endometriosis ($p<0.001$).

Conclusion. The use of liposomal glutathione in women with combined thyroid and breast diseases, with and without estrogen-dependent gynecological diseases, contributed to a decrease in the level of inflammation, which led to a favorable treatment outcome. The data obtained show the prospects of further research to assess the effectiveness of such universal antioxidants in cases of oxidative stress: involutive changes, obesity, adverse environmental conditions, chronic anovulatory conditions, persistent infection of the human papillomavirus, chronic stress, etc.

Keywords: oxidative stress, glutathione, hyperproliferative disease, benign mammary dysplasia, adenomyosis, chronic autoimmune thyroiditis, human papillomavirus, malonic dialdehyde, total antioxidant activity

For citation: Krikunova LI, Mkrtchian LS, Zamulaeva IA, Yakimova AO, Dzikovskaya LA, Degtiareva ES, Khailova ZhV, Ivanov SA, Kaprin AD. Correction of oxidative stress with glutathione-based agents in women with hyperproliferative diseases living in radiation-contaminated areas: A prospective study. *Gynecology*. 2025;27(2):121–128. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203292

Введение

У женской части населения, проживающего на загрязненных радионуклидами вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) территориях Российской Федерации, отмечены высокие показатели встречаемости ги-

перпролиферативных заболеваний (ГПЗ) щитовидной (ЩЖ) и репродуктивной системы (РС): молочных желез (МЖ), женских половых органов, в том числе в виде сочетанной патологии более чем в 1/3 случаев [1]. Инициация развития неопластических процессов может быть обусловлена в том

Дзиковская Лариса Анатольевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной и клеточной радиобиологии отд. радиационной биохимии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Дегтярева Елена Сергеевна – науч. сотр. лаб. молекулярной и клеточной радиобиологии отд. радиационной биохимии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», рук. Центра координации деятельности учреждений регионов в области онкологии и радиологии

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, акад. PAO, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РUDН, дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Larisa A. Dzikovskaya – Cand. Sci. (Biol.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0009-0004-8059-0158

Elena S. Degtiareva – Res. Officer, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Zhanna V. Khailova – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-3258-0954

Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Acad. RAE, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8784-8415

числе нарушенным равновесием в окислительно-восстановительной системе организма вследствие воздействия комплекса экологических, психологических и социально-экономических факторов. Сообщается о значимой положительной корреляции уровня общепринятого маркера окислительного стресса – малонового диальдегида (МДА) в плазме крови жительниц радиационно загрязненных районов Калужской и Брянской областей (спустя 28–30 лет после аварии на ЧАЭС) с возрастом, индексом массы тела и наличием доброкачественных новообразований РС и ЩЖ [2].

Как известно, окислительный стресс является важнейшим механизмом формирования радиационных эффектов на молекулярном, клеточном и организменном уровнях организации живой материи, включая возникновение разнообразных медицинских последствий воздействия ионизирующего излучения. Причем этот механизм реализуется не только при остром облучении в высоких дозах в связи с генерацией большого количества активных форм кислорода (АФК) за счет радиолитической молекул воды, но и при хроническом радиационном воздействии в малых (до 100 мЗв) дозах, которому подвергаются многочисленные контингенты работников атомной промышленности, сотрудников радиологических клиник и жителей территорий, загрязненных радионуклидами в результате аварий на АЭС и других радиационно опасных объектах. Результаты многочисленных исследований указанных групп лиц доказывают индукцию окислительного стресса, который выражается в дисбалансе между окислительной и антиоксидантной (АОС) системами и возникает из-за производства избыточного количества АФК и/или из-за недостаточной эффективности антиоксидантных механизмов [3–8]. Окислительный стресс, приводя к генетическим изменениям (повреждениям ДНК, различным мутациям) и эпигенетическим модификациям (метилованию ДНК, изменениям гистоновых белков и регуляции некодирующей РНК), играет важную роль в патогенезе целого ряда заболеваний, в том числе онкологических, сердечно-сосудистых и нейрологических [9–12]. В контексте данного исследования важно заметить, что окислительный стресс является мощным фактором развития опухолей женской РС [13].

В последние годы стало понятно, что изучение молекулярных путей, вовлеченных в поддержание и нарушение окислительно-восстановительного баланса, является критически важным для идентификации молекулярных мишеней, полезных для разработки новых эффективных профилактических и терапевтических подходов [13, 14]. В частности, следует обратить внимание на важную роль, которую играют тиоловые соединения и тиолдисульфидная система в сложном многокомпонентном механизме антиоксидантной защиты. Уникальные химические свойства тиолов обуславливают их высокую избирательную антиоксидантную активность и способность проявлять антирадикальное действие в качестве ловушек радикалов [15].

Глутатион, наиболее распространенный трипептид (γ -L-глутамил-L-цистеин-глицин, так называемый восстановленный глутатион – GSH), является основным компонентом клеточной АОС, который выступает в качестве индикатора окислительно-восстановительного состояния клеток, хранения и транспорта цистеина. GSH регулирует тиолдисульфидный статус белков, сохраняя свои сульфгидрильные группы в восстановленной форме [16]. Высокая концентрация GSH (mM) в клетках млекопитающих поддерживается с помощью конститутивного биосинтеза *de novo* с участием ферментов биосинтетического пути. Восполнение содержания GSH осуществляется не только за счет синтеза *de novo*, но и за счет активности глутатионредуктазы, которая вос-

становляет окисленный глутатион (GSSG) в присутствии НАДФН(H+) до GSH [17]. Появляется все больше доказательств участия глутатиона в ключевых процессах жизнедеятельности клеток – пролиферации [18, 19], апоптотической гибели [20], репарации повреждений ДНК [21, 22] и т.д.

Учитывая роль окислительного стресса в развитии ГПЗ, в том числе предраковых заболеваний, и прогрессировании возникших злокачественных новообразований (ЗНО), не вызывают удивления попытки (в том числе и клинические исследования) нормализовать окислительно-восстановительный баланс с помощью различных антиоксидантов в составе лекарственных препаратов, биологически активных добавок (БАД) и пищевых продуктов с целью лечения ГПЗ и вторичной профилактики ЗНО, но полученные результаты неоднозначны [9, 10, 23]. Особое внимание привлекает проблема контроля окислительного стресса в ходе вирусного канцерогенеза в женских половых органах, поскольку имеются данные о влиянии вируса папилломы человека на многочисленные процессы, а также сигнальные пути, связанные с регуляцией окислительно-восстановительного баланса [24, 25]. Противоречивость результатов, отмечаемая в последних обзорах на тему окислительного стресса и использования антиоксидантов, по всей видимости, связана с плейотропным действием АФК не только в качестве повреждающих агентов, но и регуляторов основных биологических процессов, таких как пролиферация клеток, дифференцировка, репарация повреждений ДНК, адаптация к меняющимся условиям внешней среды [26]. Конечный эффект использования антиоксидантов будет зависеть от содержания про- и антиоксидантных факторов, а также их соотношения. Поэтому вполне обоснованно отмечается, что для правильного применения антиоксидантов важно учитывать индивидуальный баланс АФК и факторов антиоксидантной защиты с учетом особенностей заболевания, а также проводить мониторинг состояния окислительно-восстановительной системы в ходе лечения [27].

Принимая во внимание полученные ранее обнадеживающие результаты лечения ГПЗ РС и ЩЖ при использовании антиоксидантов (индол-3-карбинола в сочетании с лигнанами семян льна, 7-гидроксиматаирезинола в самостоятельном режиме) у женщин, проживающих на радиационно загрязненных территориях РФ вследствие аварии на ЧАЭС [23, 28, 29], а также учитывая ключевую роль глутатиона в поддержании окислительно-восстановительного баланса в организме, в данном исследовании проведено изучение ультразвуковой (УЗ) динамики указанной патологии на фоне применения БАД «Липосомальный глутатион» (ООО «Смартлайф», Россия) с одновременной оценкой состояния окислительно-восстановительной системы.

Цель исследования – изучение эффективности липосомального глутатиона в коррекции окислительного стресса у проживающих на радиационно загрязненных территориях женщин и возможности его применения при сопроводительной терапии ГПЗ РС и ЩЖ.

Материалы и методы

Клинические группы исследования

В условиях МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» проведено комплексное обследование 69 женщин, проживающих на загрязненных в результате чернобыльской аварии территориях Липецкой и Орловской областей. Официальные данные о средней плотности загрязнения в исследуемых населенных пунктах, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС, свидетельствуют о том, что эффективная суммарная доза облучения за 1986 г., на момент аварии на ЧАЭС, составила 3,4 мЗв, а

Таблица 1. Распределение больных в соответствии с выявленной патологией**Table 1. Distribution of patients according to the identified condition**

Локализация патологического процесса	Вид патологического процесса		Число больных, абс.	Всего больных, абс. (%)
ЩЖ	Множественные узлы	В сочетании с ХАИТ	6	13 (52,0)
		Без сочетания с ХАИТ	7	
	Одиночные узлы	В сочетании с ХАИТ	2	7 (28,0)
		Без сочетания с ХАИТ	5	
ХАИТ без узловых форм			5 (20,0)	
Итого				25 (100)
МЖ	Узловая мастопатия	В сочетании с диффузной ФКМ	8	16 (64,0)
		Без сочетания с диффузной ФКМ	8	
Диффузная ФКМ				9 (36,0)
Итого				25 (100)
Женские половые органы	Миома матки	В сочетании с аденомиозом	5	12 (54,6)
		Без сочетания с аденомиозом	7	
	Аденомиоз			3 (13,6)
	Кистозные изменения яичников			2 (9,1)
	Патология эндометрия			2 (9,1)
Эндоцервицит			3 (13,6)	
Итого				22 (100)

эффективная суммарная доза облучения, накопленная за период 1986–2024 гг., – 13,8 мЗв. Обследуемые лица проживают в населенных пунктах, относящихся с 1991 г. к «зоне проживания с льготным социально-экономическим статусом», где плотность загрязнения в среднем составляет от 1 до 5 Ки/км².

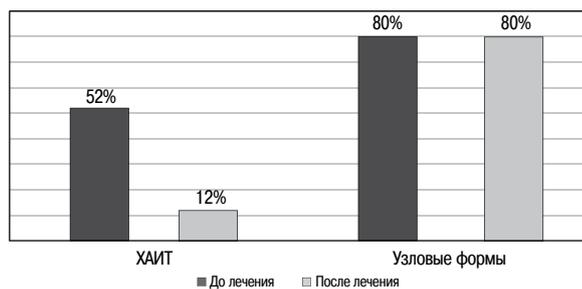
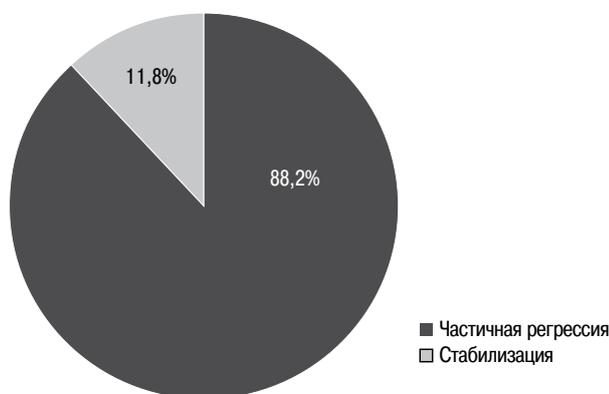
Комплексное обследование включало УЗ-исследование ЩЖ и МЖ, органов малого таза. Далее с результатами анализов пациентки проходили консультацию гинеколога, маммолога и эндокринолога. Для оценки результатов инструментальной диагностики использовали стандартизированные шкалы по МЖ BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [30], ЩЖ TI-RADS (Thyroid Imaging, Reporting and Data System) [31], миоматозных образований матки – классификационную систему FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) PALM-COEIN (Polip, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignansy, Hyperplasia; Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial Iatrogenic, Not yet classified) и яичников O-RADS (Ovarian-Adnexal Imaging, Reporting and Data System) [32, 33]. Согласно результатам обследования и в соответствии с клиническими рекомендациями выполняли маммографию, магнитно-резонансную томографию, пункцию новообразований ЩЖ и/или МЖ.

На основании проведенного исследования у 25/69 (36,2%) женщин зарегистрирована сочетанная патология ЩЖ и МЖ с гинекологическими заболеваниями и без таковых (табл. 1). Множественные узлы ЩЖ выявлены у 13/25 (52,0%) больных, одиночный узел – у 7/25 (28,0%), из них в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ) – у 8/20 (40,0%), ХАИТ без узловой патологии – у 5/25 (20,0%). В целом ХАИТ обнаружен у 13/25 (52,0%) пациенток. Доброкачественные дисплазии МЖ в виде диффузных форм фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) диагностированы у 9/25 (36,0%) исследуемых, узловых – у 16/25 (64,0%), в том числе в сочетании с диффузными изменениями – у 8/25 (32,0%) пациенток. Таким образом, диффузный компонент присутствовал в 17/25 (68,0%) случаях. Гинекологические заболевания выявлены у 22/25 (88,0%) пациенток, из них миома матки – у 12/22 (54,6%), в том числе в сочетании с внутренним эндометриозом (аденомиозом) – у 5/22 (88,0%), кистозные изменения яичников – у 2/22 (9,1%), аденомиоз – у 3/22 (13,6%), патология эндометрия – у 2/22 (9,1%), эндоцервицит – у 3/22 (13,6%).

В данной группе (основной) женщин с заболеваниями РС и ЩЖ с учетом отсутствия показаний к специализированному лечению после подписания информированного согласия назначена сопроводительная терапия – БАД «Липосомальный глутатион» в дозе 1,5 мл (разовая доза действующего вещества глутатион – 150 мг) в день в течение 60 дней. Липосомальный глутатион – инновационный низкомолекулярный антиоксидант в высокоусвояемой липосомальной форме. Липосомальная форма – это технологичный вариант доставки биоактивного вещества, заключенного в фосфолипидную оболочку, непосредственно в клетку. Такая доставка обеспечивает улучшенное усвоение витаминов и минералов по сравнению с липосомальными формами [34–36]. Липосомы нового, II поколения обеспечивают более пролонгированное действие за счет длительной циркуляции в кровотоке, пластичность и легкое слияние с мембранами клеток за счет липофильных свойств и наноразмеров липосом, лучшую защиту действующего вещества от агрессивного воздействия кислой среды желудочно-кишечного тракта, что увеличивает абсорбцию в пищеварительном тракте, а также минимизирует нежелательные реакции [34]. Через 2–3 мес после приема препарата женщины проходили контрольное клинико-радиологическое обследование с оценкой эффективности лечения в соответствии с критериями RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [37], а также анкетирование для оценки переносимости и нежелательных эффектов, возникших при его применении. Степень масталгии пациенток оценивалась по Визуальной аналоговой шкале, а приверженность проводимой терапии – по шкале Morisky–Green [38].

До сопроводительного лечения и после него проводили оценку состояния окислительно-восстановительной системы по критерию общей антиоксидантной активности (ОАА) плазмы и содержанию МДА, который является биомаркером окислительного стресса (перекисного окисления липидов). Исследуемые показатели сопоставлены с таковыми у здоровых лиц сходного возраста.

В группу контроля вошли 17 условно здоровых женщин сходного возраста, которые проживали на не загрязненной радионуклидами территории и являлись сотрудниками МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» или постоянными донорами крови, зарегистрированными

Рис. 1. Динамика УЗ-картины ЩЖ.**Fig. 1. Change of the ultrasound picture of the thyroid gland.****Рис. 2. Динамика диффузных фиброзно-кистозных изменений МЖ.****Fig. 2. Change of diffuse fibrocystic changes in the breast.**

в отделении трансфузиологии этой организации. По данным комплексного обследования, проведенного в условиях МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» по описанной схеме, у женщин отсутствовала патология ЩЖ и МЖ и не зарегистрировано гинекологических ГПЗ.

Среднее значение (\pm SE) возраста взятых в исследование пациенток составило $48,0 \pm 1,4$ года против $47,4 \pm 2,1$ года в группе условно здоровых лиц.

Определение показателей АОС

ОАА и концентрацию МДА в плазме крови определяли однократно в группе контроля и двукратно (до лечения и после него) в группе больных. Анализ ОАА выполняли с использованием АБАП (2,2'-азобис(2-метилпропионамидин), флуоресцеина и тролокса (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота) по методике Marimoutou [39] с рядом модификаций, описанных ранее [23]. В качестве референсного соединения использовали тролокс, строили калибровочную прямую и выражали антиоксидантные свойства образца в мкМ/л тролокс-эквивалента (мкМ/л ТЭ).

Определение концентрации МДА осуществляли по методике Р.А. Темирбуланова и Е.Н. Селезнёва в реакции с тиобарбитуровой кислотой [40] с рядом модификаций [23, 41]. Концентрацию продуктов взаимодействия МДА и тиобарбитуровой кислоты рассчитывали по данным измерения при 532 нм оптической плотности супернатанта реакционной смеси, учитывая, что молярный коэффициент экстинкции этих продуктов составляет $156\,000 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$.

Статистическая обработка результатов исследования

Обработку данных по МДА и ОАА проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft, Inc., США), графики строили в программе Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Анализ соответствия массива данных для каждого показателя (возраст, ОАА плазмы, концентрация МДА в плазме крови) закону нормального распределения осуществляли по критерию Шапиро–Уилка. Поскольку распределение возраста обследованных лиц в обеих группах не отличалось от нормального ($p=0,216$ в основной группе пациентов и $p=0,419$ – в контрольной), для описательной статистики этого признака использовали среднее значение (SD). Напротив, данные по МДА и ОАА не во всех сравниваемых группах соответствовали нормальному распределению, поэтому для описательной статистики этих признаков использованы медиана и интерквартильный интервал (Q1–Q3).

Групповое сравнение полученных данных проводили по критерию Краскела–Уоллеса (Kruskal–Wallis ANOVA). Критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U test) использовали для сравнения независимых групп (контроль vs основная группа пациентов), критерий Уилкоксона – для сравнения связанных групп пациентов до и после лечения. Сравнительный анализ бинарных переменных, к которым относились клинические показатели, проводили с помощью критерия МакНемара. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности лечения ГПЗ

При контрольном обследовании женщин отмечено уменьшение количества случаев ХАИТ с 13/25 (52,0%) до 3/25 (12,0%; $p=0,021$; рис. 1). У больных с многоузловыми новообразованиями ЩЖ отмечено исчезновение узловых новообразований диаметром менее 5 мм, хотя в целом количество случаев с одиночными или множественными новообразованиями оставалось без изменений – по 20/25 (52,0%) соответственно до лечения и после него ($p > 0,05$).

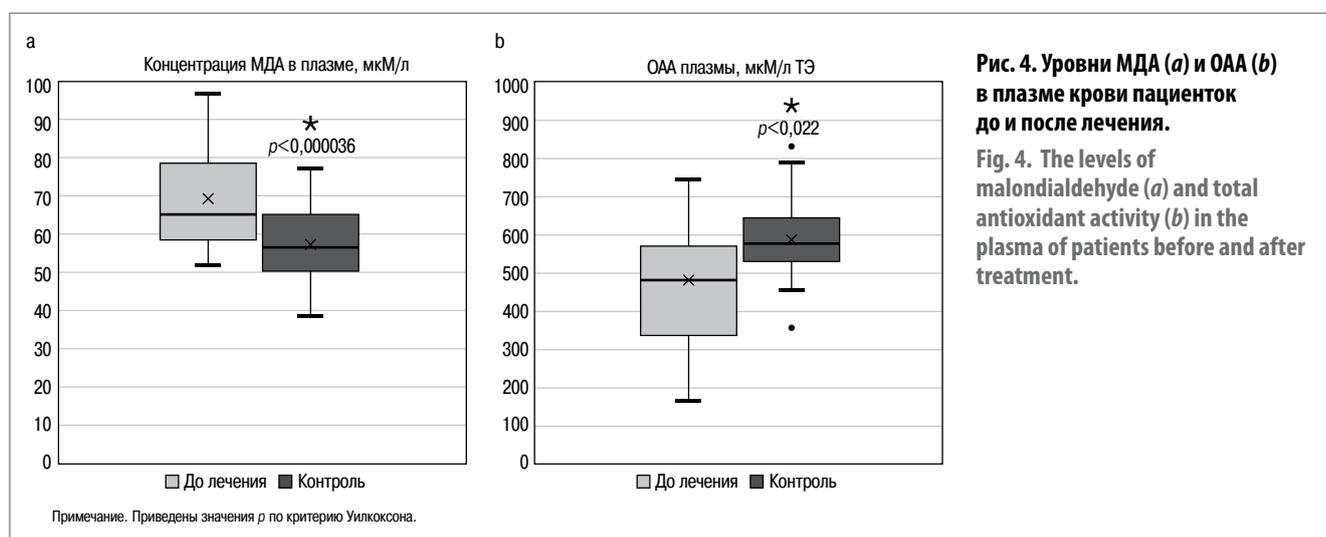
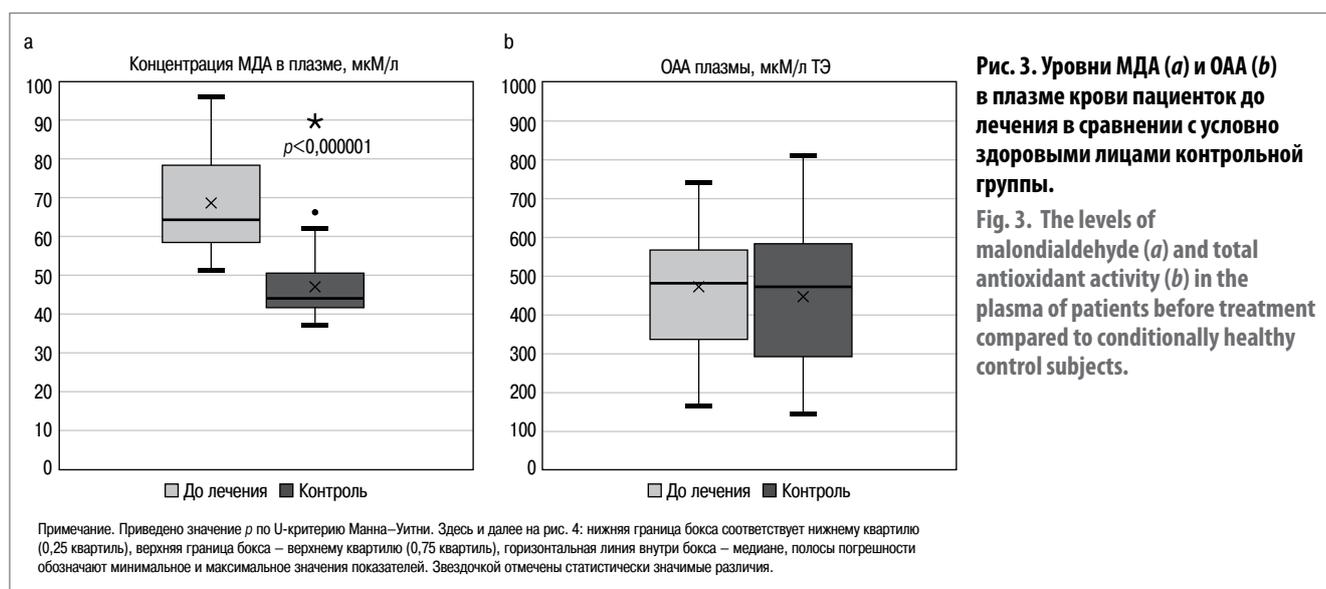
Аналогичная картина наблюдалась и при УЗ-мониторинге МЖ: отмечена выраженная (более 50%) регрессия диффузного компонента диспластических изменений – у 15/17 (88,2%; $p < 0,001$; рис. 2). В отношении узловых форм зафиксирована стабилизация процесса. Однако у всех 25 (100%) пациенток отмечено снижение интенсивности болевого синдрома в МЖ (мастодинии) перед менструацией с $6,2 \pm 1,2$ до $3,4 \pm 1,7$ балла ($p < 0,05$).

При оценке результатов УЗ-исследования уменьшений балла по шкале O-RADS и FIGO не зарегистрировано ни у одной пациентки, однако у всех больных с эндометриозом и аденомиозом выявлена частичная (более 50%) регрессия патологического процесса – у 3/3 (100,0%) и 8/8 (100,0%) соответственно (в обоих случаях $p < 0,001$). Оценка выраженности дисменореи показала снижение болевого синдрома с $7,2 \pm 1,1$ до $2,3 \pm 1,4$ балла ($p < 0,05$).

Побочных реакций при приеме БАД «Липосомальный глутатион» не отмечено, приверженность лечению 4 балла по шкале Morisky–Green зафиксирована у 23/25 (92,0%) пациенток.

Оценка показателей АОС

В ходе работы установлены статистически значимые различия исследуемых показателей в 3 массивах данных – до и после лечения у пациенток основной группы и в группе условно здоровых лиц: $p < 0,0001$ для МДА; $p < 0,0114$ – для ОАА согласно критерию Краскела–Уоллеса. Сравнение показателей АОС в группе пациенток до лечения с таковым в



группе условно здоровых лиц показало, что концентрация МДА в плазме крови в норме статистически значимо ниже ($p < 0,000001$ согласно U-критерию Манна–Уитни), чем в группе женщин с заболеваниями РС и ЦЖ: медиана и интерквартильный интервал (Q1–Q3) составили 43,8 (41,3–47,5) мкМ/л против 64,5 (60,0–78,0) мкМ/л соответственно (рис. 3).

В то же время по ОАА плазмы статистически значимых отличий между сравниваемыми группами не выявлено: медиана для данного показателя составила 482,0 (366,0–564,0) мкМ/л ТЭ в основной группе пациенток до лечения против 473,3 (306,5–584,2) мкМ/л ТЭ – в контрольной группе. Повышенный уровень МДА в плазме крови больных до сопроводительного лечения свидетельствует о высоком уровне окислительного стресса, что может указывать на присутствие воспалительного процесса в организме.

Анализ показателей АОС в плазме крови пациенток, взятой до лечения и после него (рис. 4), позволил установить, что прием липосомального глутатиона в разовой дозе 150 мг ежедневно в течение 60 дней приводит к статистически значимому изменению обоих анализируемых показателей, а именно снижению концентрации МДА в плазме крови пациенток и увеличению ОАА плазмы.

Так, медиана концентрации МДА в плазме крови до лечения составила 64,5 (60,0–78,0) мкМ/л, после лечения – 55,8

(49,9–63,6; $p = 0,000036$ согласно критерию Уилкоксона), однако значение этого показателя после лечения оставалось статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p = 0,0002$ согласно U-критерию Манна–Уитни), несмотря на смещение в сторону нормализации. Медиана уровня ОАА плазмы до лечения составила 482,0 (366,0–564,0) мкМ/л ТЭ против 573,0 (529,0–634,0) мкМ/л ТЭ после лечения ($p = 0,022$ согласно критерию Уилкоксона). Примечательно, что уровень ОАА плазмы в группе пациенток после лечения был статистически значимо выше, чем в контроле ($p = 0,007$ согласно U-критерию Манна–Уитни). Такой паттерн изменений показателей АОС в крови пациенток в ответ на лечение БАД «Липосомальный глутатион» указывает на снижение уровня окислительного стресса в организме в целом.

Полученные данные хорошо согласуются с ранее опубликованными результатами [23] и указывают на то, что прием БАД «Липосомальный глутатион» в течение 60 дней в группе пациенток с ГПЗ РС и ЦЖ приводит к снижению в организме уровня окислительного стресса.

Этот эффект проявляется в статистически значимом изменении показателей АОС, а именно в снижении уровня МДА в плазме крови и повышении ОАА плазмы пациенток в ответ на лечение.

Заключение

Таким образом, применение БАД «Липосомальный глутатион» у женщин, проживающих на радиационно загрязненных территориях, привел к значимому снижению показателей, характеризующих оксидативный стресс организма.

Применение комплекса липосомального глутатиона у больных с сочетанной патологией ЩЖ и МЖ с эстрогензависимыми гинекологическими заболеваниями и без таковых способствовало снижению уровня воспаления в организме указанных больных и благоприятному исходу их лечения, показало высокую степень приверженности пациенток терапии.

Полученные данные лабораторных исследований указывают на возможность использования липосомального глутатиона для снижения уровня перекисного окисления липидов, повышения ОАА и в итоге – для нормализации окислительно-восстановительного баланса в организме.

Более длительный прием препарата в качестве универсального антиоксиданта и противовоспалительного средства при состояниях организма, сопровождающихся оксидативным стрессом – инволютивных изменениях, ожирении, неблагоприятных условиях внешней среды, хронических ановуляторных состояниях, хроническом стрессе и других, – может явиться залогом патогенетической профилактики ЗНО.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании ООО «Смартлайф».

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company SmartLife LLC.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Смартлайф». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company SmartLife LLC. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Вклад авторов. А.Д. Каприн, С.А. Иванов, И.А. Замулаева, Л.С. Мкртчян – концепция и дизайн исследования; Л.С. Мкртчян, Л.А. Дзиковская, Е.С. Дегтярева – сбор и обработка материала; Л.С. Мкртчян, А.О. Якимова – статистическая обработка данных, написание текста статьи; И.А. Замулаева, Л.С. Мкртчян, Л.И. Крикунова, Ж.В. Хайлова – редактирование статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, I.A. Zamulaeva, L.S. Mkrtchian – concept and design of the study; L.S. Mkrtchian, L.A. Dzikovskaya, E.S. Degtiareva – collection and processing of material; L.S. Mkrtchian, A.O. Yakimova – statistical processing of data, writing the text of the article; I.A. Zamulaeva, L.S. Mkrtchian, L.I. Krikunova, Zh.V. Khailova – editing.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба (протокол №196а от 17.02.2017). 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 Tsyb Medical Radiological Research Centre (Minutes No. 196a dated 17.02.2017). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Замулаева И.А., и др. Роль специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи в выявлении и профилактике онкопатологии гинекологической сферы. В кн.: Медицинские радиологические последствия Чернобыля: прогноз и фактические данные спустя 30 лет. Под ред. В.К. Иванова, А.Д. Каприна. М.: ГЕОС, 2015 [Krikunova LI, Mkrtchian LS, Zamulaeva IA, et al. Rol' spetsializirovannoi i vysokotekhnologichnoi meditsinskoj pomoshchi v vyivlenii i profilaktike onkopatologii ginekologicheskoi sfery. V kn.: Meditsinskie radiologicheskie posledstviia Chernobylya: prognoz i fakticheskie dannye spustia 30 let. Pod. red. VK Ivanova, AD Kaprina. Moscow: GEOS, 2015 (in Russian)].
2. Иванова Т.И., Дзиковская Л.А., Хорохорина В.А., и др. Уровень малондальдегида в крови женщин, подвергшихся радиационному воздействию в результате чернобыльской аварии. *Радиация и риск*. 2023;32(4):79-93 [Ivanova TI, Dzikovskaya LA, Khorokhorina VA, et al. Malondialdehyde levels in the blood of women exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident. *Radiatsiya i risk = Radiation and Risk*. 2023;32(4):79-93 (in Russian)]. DOI:10.21870/0131-3878-2023-32-4-79-93
3. Mansouri B, Moradi A, Saba F. Blood oxidative stress parameters in hospital workers occupationally exposed to low doses of ionizing radiation: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2024;10(22):e39989. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e39989
4. Mousavikia SN, Bahreyni Toossi MT, Khademi S, et al. Evaluation of micronuclei and antioxidant status in hospital radiation workers occupationally exposed to low-dose ionizing radiation. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):540. DOI:10.1186/s12913-023-09516-2
5. Gao J, Dong X, Liu T, et al. Antioxidant status and cytogenetic damage in hospital workers occupationally exposed to low dose ionizing radiation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2020;850-851:503152. DOI:10.1016/j.mrgentox.2020.503152
6. Siama Z, Zosang-Zuali M, Vanlalruati A, et al. Chronic low dose exposure of hospital workers to ionizing radiation leads to increased micronuclei frequency and reduced antioxidants in their peripheral blood lymphocytes. *Int J Radiat Biol*. 2019;95(6):697-709. DOI:10.1080/09553002.2019.1571255
7. Bolbol SA, Zaitoun MF, El-Magd SAA, Mohammed NA. Healthcare workers exposure to ionizing radiation: Oxidative stress and antioxidant response. *Indian J Occup Environ Med*. 2021;25(2):72-7. DOI:10.4103/ijoem.IJOEM_198_20
8. Tharmalingam S, Sreetharan S, Kulesza AV, et al. Low-dose ionizing radiation exposure, oxidative stress and epigenetic programming of health and disease. *Radiat Res*. 2017;188(4.2):525-38. DOI:10.1667/RR14587.1
9. Lambring CB, Chen L, Nelson C, et al. Oxidative stress and cancer: Harnessing the therapeutic potential of curcumin and analogues against cancer. *Eur J Biol*. 2023;82(2):317-25. DOI:10.26650/eurjbiol.2023.1348427

10. Domenicotti C, Marengo B. Paradox role of oxidative stress in cancer: State of the art. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(5):1027. DOI:10.3390/antiox11051027
11. Korkmaz ŞA, Kaymak SU, Neşelioğlu S, Erel Ö. Thiol-disulphide homeostasis in patients with schizophrenia: The potential biomarkers of oxidative stress in acute exacerbation of schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2024;22(1):139-50. DOI:10.9758/cpn.23.1084
12. Zhao MJ, Yuan S, Zi H, et al. Oxidative stress links aging-associated cardiovascular diseases and prostatic diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:5896136. DOI:10.1155/2021/5896136
13. Nitti M, Marengo B, Furfaro AL, et al. Hormesis and oxidative distress: pathophysiology of reactive oxygen species and the open question of antioxidant modulation and supplementation. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(8):1613. DOI:10.3390/antiox11081613
14. Desideri E, Ciccarone F, Ciriolo MR, Targeting glutathione metabolism: Partner in crime in anticancer therapy. *Nutrients*. 2019;11(8):1926. DOI:10.3390/nu11081926
15. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*. 2006;141(2):312-22. DOI:10.1104/pp.106.077073
16. Musaogullari A, Chai YC. Redox regulation by protein s-glutathionylation: From molecular mechanisms to implications in health and disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8113. DOI:10.3390/ijms21218113
17. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(5):3143-53. DOI:10.1016/j.bbagen.2012.09.008
18. Vivancos PD, Wolff T, Markovic J, et al. A nuclear glutathione cycle within the cell cycle. *Biochem J*. 2010;431(2):169-78. DOI:10.1042/BJ20100409
19. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;128:43-57. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.05.014
20. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757-72. DOI:10.2147/CIA.S158513
21. Buşu C, Li W, Caldito G, Aw TY. Inhibition of glutathione synthesis in brain endothelial cells lengthens S-phase transit time in the cell cycle: Implications for proliferation in recovery from oxidative stress and endothelial cell damage. *Redox Biol*. 2013;1(1):131-9. DOI:10.1016/j.redox.2013.01.003
22. Yamashita R, Komaki Y, Yang G, Ibuki Y. Cell line-dependent difference in glutathione levels affects the cigarette sidestream smoke-induced inhibition of nucleotide excision repair. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2020;858-860:503273. DOI:10.1016/j.mrgentox.2020.503273
23. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Замулаева И.А., и др. Окислительный стресс у женщин с гиперпролиферативными заболеваниями: негормональные возможности коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2024;10:138-46 [Krikunova LI, Mkrtychyan LS, Zamulaeva IA, et al. Oxidative stress in women with hyperproliferative diseases: Non-hormonal treatment options. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;10:138-46 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2024.242
24. Foppoli C, De Marco F, Cini C, Perluigi M. Redox control of viral carcinogenesis: The human papillomavirus paradigm. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1850(8):1622-32. DOI:10.1016/j.bbagen.2014.12.016
25. Cruz-Gregorio A, Aranda-Rivera AK. Redox-sensitive signalling pathways regulated by human papillomavirus in HPV-related cancers. *Rev Med Virol*. 2021;31(6):e2230. DOI:10.1002/rmv.2230
26. Reyes-Hernández OD, Figueroa-González G, Quintas-Granados LI, et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: Potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):180. DOI:10.1186/s12935-023-03031-4
27. Tretter V, Hochreiter B, Zach ML, et al. Understanding cellular redox homeostasis: A challenge for precision medicine. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):106. DOI:10.3390/ijms23010106
28. Полуэктова М.В., Мкртчян Л.С., Чиркова Т.В., и др. Антиоксидантные эффекты лигнана – 7-гидроксиматаирезинола в качестве комPLEMENTАРНОЙ ТЕРАПИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. *Гинекология*. 2018;20(6):25-30 [Poluektova MV, Mkrtychyan LS, Tchirkova TV, et al. The lignans 7-hydroxymatairesinol application in adjuvant therapy of gynecological diseases. *Gynecology*. 2018;20(6):25-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2018.6.000048
29. Кузьмина Е.Г., Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И., и др. Роль 7-гидроксиматаирезинола в противовоспалительной терапии гинекологических заболеваний. *Лечащий врач*. 2018;12:2-7 [Kuzmina EG, Mkrtychyan LS, Krikunova LI, et al. Role of 7-hydroxymatairesinol in anti-inflammatory therapy of gynecologic diseases. *Lechashchii vrach*. 2018;12:2-7 (in Russian)].
30. American College of Radiology (ACR). ACR-BI-RADS. 5th Edition. ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas; BI-RADS. Reston, VA: American College of Radiology, 2014.
31. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-95. DOI:10.1016/j.jacr.2017.01.046
32. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(1):3-13. DOI:10.1016/j.ijgo.2010.11.011
33. American College of Radiology (ACR). Assessment Categories Algorithm. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/O-RADS/US-v2022/O-RADS-US-v2022-Assessment-Categories-Algorithm.pdf>. Accessed: 05.04.2025.
34. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*. 2013;8(1):102.
35. Ajazuddin Saraf S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia*. 2010;81(7):680-9. DOI:10.1016/j.fitote.2010.05.001
36. Ko J, Yoo C, Xing D, et al. Pharmacokinetic Analyses of Liposomal and Non-Liposomal Multivitamin/Mineral Formulations. *Nutrients*. 2023;15(13):3073. DOI:10.3390/nu15133073
37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026
38. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. PMID:3945130
39. Marimoutou M, Le Sage F, Smadja J, et al. Antioxidant polyphenol-rich extracts from the medicinal plants *Antirhea borbonica*, *Doratomyxon apetalum* and *Gouania mauritiana* protect 3T3-L1 preadipocytes against H₂O₂, TNF α and LPS inflammatory mediators by regulating the expression of superoxide dismutase and NF- κ B genes. *J Inflamm*. 2015;12(10):3-15. DOI:10.1186/s12950-015-0055-6
40. Темирбуланов Р.А., Селезнёв Е.Н. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. *Лабораторное дело*. 1981;4:209-11 [Temirbulanov PA, Seleznev EH. Method for increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic value. *Laboratornoe Delo*. 1981;4:209-11 (in Russian)].
41. Osipov AN, Ryabchenko NI, Ivannik BP, et al. A prior administration of heavy metals reduces thymus lymphocyte DNA lesions and lipid peroxidation in gamma-irradiated mice. *J Phys IV France*. 2003;107:987-92. DOI:10.1051/jp4:20030464



Статья поступила в редакцию /
The article received:
13.04.2025
Статья принята к печати /
The article accepted for publication:
05.05.2025

OMNIDOCTOR.RU

Роль распределения жировой ткани в организме у пациенток с метаболическим синдромом и гиперплазией эндометрия. Проспективное исследование

Ю.Э. Доброхотова^{✉1}, И.Ю. Ильина¹, С.А. Хлынова¹, Д.В. Николаев², С.П. Щелькалина¹, А.Д. Фисенко¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²АО «Научно-технический центр «МЕДАСС», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Ожирение относится к заболеваниям, по которым регистрируется наибольшая скорость распространения. Жировая ткань играет важную роль в поддержании физиологических процессов организма, но при метаболических нарушениях происходит дисбаланс, что повышает вероятность развития гиперпластических заболеваний эндометрия.

Цель. Установить корреляцию между составом тела, а именно процентным содержанием жира и его распределением, и наличием гиперплазии эндометрия (ГЭ) у женщин с избыточной массой тела (МТ) или ожирением в репродуктивном и перименопаузальном возрасте. Для оценки состава тела использован метод биоимпедансного анализа.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ 61 пациентки с ГЭ и индексом МТ > 25 кг/м².

Результаты. Риск развития ГЭ у пациенток с метаболическим синдромом (МС) выше в 2,4 раза по сравнению с пациентками без него. Сравнительные показатели липидного профиля у исследуемых групп статистически значимо отличаются ($p < 0,05$). Преобладание висцерального ожирения и наличие МС у 80% участниц основной группы связаны с формированием ГЭ.

Заключение. Преобладание висцерального ожирения и наличие МС тесно связаны с формированием ГЭ, что еще раз подчеркивает значимость оценки индекса МТ и окружности талии, а также включения биоимпедансного анализа состава тела в комплекс диагностических мер для прогнозирования риска развития гиперпластических изменений эндометрия у женщин с МС. Важен всесторонний анализ биохимических параметров крови, в частности критериев МС, таких как концентрации триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности и общего холестерина. Приведенные показатели также служат индикаторами повышенной вероятности развития гиперпластических процессов в эндометрии.

Ключевые слова: метаболический синдром, висцеральное ожирение, биоимпедансный анализ, гиперплазия эндометрия

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Хлынова С.А., Николаев Д.В., Щелькалина С.П., Фисенко А.Д. Роль распределения жировой ткани в организме у пациенток с метаболическим синдромом и гиперплазией эндометрия. Проспективное исследование. Гинекология. 2025;27(2):129–133.

DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203247

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Ожирение относится к заболеваниям, по которым регистрируется наибольшая скорость распространения в мире. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения в 2025 г. диагноз ожирения можно будет поставить уже 34% населения Российской Федерации [1]. Избыточная масса тела (МТ) может приводить к целому ряду патологий, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. В практической работе необходимо

учитывать вариативность индивидуального риска развития сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением, важная роль в которой отводится в том числе распределению жировой ткани (ЖТ) в организме, что не может быть объяснено только степенью ожирения [2].

ЖТ необходима для поддержания многих физиологических функций, таких как пубертатное развитие и функционирование иммунной системы, однако избыточное накопление липидов может привести к нарушениям в репродуктивной

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Ильина Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Хлынова Светлана Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Николаев Дмитрий Викторович – ген. дир. АО «НТЦ «МЕДАСС»

Щелькалина Светлана Павловна – канд. мед. наук, доц. каф. медицинской кибернетики и информатики медико-биологического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Фисенко Алиса Дмитриевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

[✉]**Yulia E. Dobrohotova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Irina Iu. Il'ina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0001-8155-8775

Svetlana A. Khlynova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0003-1554-3633

Dmitry V. Nikolaev – general manager, Scientific and Technical Center MEDASS JSC. ORCID: 0000-0002-1461-5896

Svetlana P. Shchelykalina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0003-3292-8949

Alisa D. Fisenko – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0009-0001-6279-5107

The role of the distribution of adipose tissue in the body in patients with metabolic syndrome and endometrial hyperplasia: A prospective study

Yulia E. Dobrokhotova^{✉1}, Irina Iu. Il'ina¹, Svetlana A. Khlynova¹, Dmitry V. Nikolaev², Svetlana P. Shchelykalina¹, Alisa D. Fisenko¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

²Scientific and Technical Center MEDASS JSC, Moscow, Russia

Abstract

Background. Obesity is one of the diseases with the highest rate of spread reported. Adipose tissue plays a vital role in maintaining the physiological processes of the body, but there is an imbalance in metabolic disorders, which increases the risk of hyperplastic endometrial disorders.

Aim. To establish a correlation between body composition, namely the percentage of fat and its distribution, and the presence of endometrial hyperplasia (EH) in overweight or obese women of reproductive and premenopausal age. Bioimpedance analysis was used to assess body composition.

Materials and methods. A prospective analysis of 61 patients with EH and BMI > 25 kg/m² was conducted.

Results. The risk of developing EH in patients with metabolic syndrome (MS) was 2.4 times higher compared to patients without it. Comparative lipid profiles in patients of the study groups differed significantly ($p < 0.05$). The predominance of visceral obesity and the presence of MS in 80% of the participants in the main group were associated with EH.

Conclusion. The predominance of visceral obesity and the presence of MS were strongly associated with EH, pointing up the importance of assessing the BMI and waist circumference, as well as the inclusion of bioimpedance analysis of body composition in a set of diagnostic measures to predict the risk of developing hyperplastic endometrial changes in women with MS. A comprehensive analysis of blood chemistry parameters, in particular MS criteria, such as concentrations of triglycerides, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, and total cholesterol, is crucial. These indicators are also markers of an increased risk of hyperplastic processes in the endometrium.

Keywords: metabolic syndrome, visceral obesity, bioimpedance analysis, endometrial hyperplasia

For citation: Dobrokhotova YuE, Il'ina Iu, Khlynova SA, Nikolaev DV, Shchelykalina SP, Fisenko AD. The role of the distribution of adipose tissue in the body in patients with metabolic syndrome and endometrial hyperplasia: A prospective study. *Gynecology*. 2025;27(2):129–133. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203247

системе [3–5]. Накопление ЖТ происходит посредством увеличения как размера (гипертрофия), так и количества (гиперплазия) жировых клеток – адипоцитов. Во время активного роста организма, например в пубертатном периоде или в течение беременности, увеличение жировой массы обусловлено преимущественно гиперплазией. С возрастом способность клеток-предшественников адипоцитов к дальнейшей дифференцировке снижается. Увеличение жировой массы за счет гипертрофии возникает, когда преадипоциты не могут полноценно созреть. Разросшиеся адипоциты выделяют больше свободных жирных кислот и стимулируют выработку провоспалительных адипокинов. Это приводит к нарушению микроциркуляции в ткани и запуску процессов фиброза, что в итоге может вызвать гибель клеток [6].

Хроническое воспаление, характерное для абдоминального ожирения, в настоящее время признано важным фактором, способствующим развитию метаболического синдрома (МС) и связанных с ним патологических изменений [6]. Все большее количество эпидемиологических работ демонстрируют, что наличие МС повышает риск развития онкологических заболеваний, а также негативно влияет на течение болезни и выживаемость [7]. Предполагается, что данная взаимосвязь обусловлена хроническим воспалением и оксидативным стрессом, которые являются сопутствующими компонентами МС. Более того, суммарный эффект неблагоприятных метаболических изменений, вызванных МС, способствует увеличению риска развития злокачественных опухолей в большей степени, чем влияние каждого отдельного фактора МС [8].

Хроническое воспаление низкой степени выраженности в свою очередь приводит к дисфункции ЖТ, нарушая процессы адипогенеза и чувствительность к инсулину. Воспаление представляет собой тонко регулируемый процесс, а нарушения в его балансе могут приводить к дисфункции ЖТ [8].

При ожирении макрофаги инфильтрируют белую ЖТ, что способствует развитию инсулинорезистентности за счет

секреции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ)-6, 1β и интерферон γ . В отличие от ЖТ здорового человека, этот процесс приводит к нарушению метаболического баланса и увеличению риска развития гиперпластических заболеваний [6, 9].

Эстрогены образуются путем ароматизации андрогенов и в ЖТ, с чем связана высокая вероятность связи между ожирением и возникновением патологии эндометрия.

С одной стороны, избыточное накопление ЖТ может быть измерено с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), которая является одним из лучших способов оценки объема ЖТ и мышечной ткани пациента. С другой стороны, биоимпедансный анализ состава тела – это портативный, базовый метод без лучевой нагрузки для исследования накопления и распределения ЖТ в организме.

Цель исследования – определить взаимосвязь между особенностями состава тела, включая оценку процентного содержания ЖТ и ее распределения у пациенток с избыточной МТ или ожирением в репродуктивном и перименопаузальном периоде, и гиперплазией эндометрия (ГЭ) с помощью биоимпедансного анализа состава тела человека.

Материалы и методы

В исследование включена 61 пациентка с индексом МТ (ИМТ) > 25 кг/м² с диагнозом «аномальное маточное кровотечение репродуктивного периода».

Проводили комплексное клинично-инструментальное обследование: гинекологический осмотр в зеркалах, бимануальное исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, измеряли артериальное давление (АД) в покое или изучали наличие в анамнезе лечения ранее диагностированной артериальной гипертензии, анализировали основные параметры метаболизма глюкозы и липидного профиля, предикторы МС, распределение ЖТ при помощи биоимпедансного анализа состава тела, измеряли окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ).

Рис. 1. Частота встречаемости гистологических заключений у пациенток основной и контрольной групп, %.

Fig. 1. The frequency of histological findings in patients of the main and control groups, %.

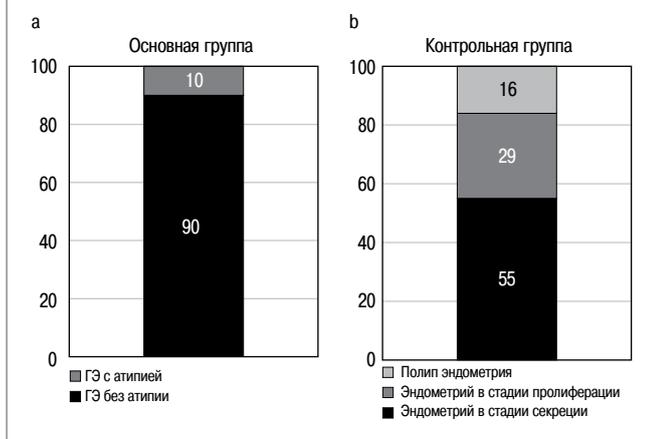
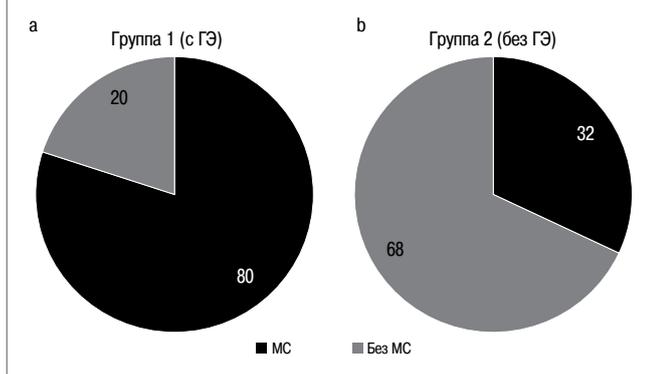


Рис. 2. Частота встречаемости МС у пациенток с ГЭ и без ГЭ с ИМТ>25 кг/м², %.

Fig. 2. The frequency of metabolic syndrome in patients with and without endometrial hyperplasia (EH) with a BMI>25 kg/m², %.



Биоимпедансный анализ состава тела проводили при помощи анализатора состава тела Tanita BC-601, включая анализ процентного содержания жира в теле и распределение по сегментам (правая и левая нога, правая и левая рука, туловище).

Наличие МС устанавливали на основании следующих унифицированных критериев МС (IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS, IASO, 2009 г.) [10]: ОТ>80 см; триглицериды (ТГ)≥1,7 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов; липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)<1,2 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)>3,0 ммоль/л; АД: систолическое АД≥130 мм рт. ст., или диастолическое АД≥85 мм рт. ст., или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии; глюкоза плазмы натощак ≥6,1 ммоль/л или прием сахароснижающих препаратов. Подтверждением МС являлось наличие 3 из 5 критериев.

Всем исследуемым пациенткам проведено оперативное лечение в объеме гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания слизистой цервикального канала и стенок полости матки с дальнейшим гистологическим анализом материала.

По результатам гистологического заключения все пациентки разделены на две группы: основную и контрольную.

В основную группу (n=30) включены женщины с гистологическим заключением ГЭ согласно классификации Все-

Таблица 1. Антропометрические характеристики, липидный профиль у пациенток основной и контрольной групп

Table 1. Anthropometric characteristics, lipid profile in patients of the main and control groups

Параметр	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=31)	p
Возраст, лет	38,6 (±5,47)	40,3 (±4,1)	0,54
Рост, см	164,5 (±5,6)	163 (±7,1)	0,67
МТ, кг	103 [72; 128]	88 [76; 113]	0,0019
ИМТ, кг/м ²	37,4 (±6,6)	32,7 (±4,3)	0,0011
Глюкоза, ммоль/л	6,8 [4,9; 10,1]	4,9 [3,2; 7,2]	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,12 [0,52; 1,69]	1,41 [0,9; 2,1]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,39 [1,95; 4,56]	3,04 [1,72; 4,17]	0,086
ТГ, ммоль/л	1,9 [0,93; 4,47]	1,39 [0,32; 2,6]	<0,001
Холестерин, ммоль/л	5,04 (±1,1)	4,78 (±0,6)	0,16
ОТ, см	116 (±14,8)	95 (±7,5)	<0,001
ОБ, см	68,5 (±4,7)	55 (±8,4)	<0,001
ОТ/ОБ	1,94 (±0,44)	1,66 (±0,22)	0,03

мирной организации здравоохранения 2014 г., имеющие ГЭ без атипии, а также атипическую ГЭ, в контрольную группу (n=31) – с гистологическим заключением «эндометрий в стадии пролиферации, секреции, с полипами эндометрия» (рис. 1).

Каждая пациентка, принявшая участие в исследовании, подписала форму информированного согласия.

В исследование не включали пациенток с ИМТ<25 кг/м², тех, кто принимал гиполипидемические препараты (статины, фибраты, секвестранты желчных кислот, никотиновую кислоту, блокаторы обратного всасывания холестерина), иммуносупрессивные, гормональные препараты, злоупотребляющих курением и алкоголем.

Статистическую обработку нормально распределенных данных проводили с помощью Т-критерия, данных с распределением, отличным от нормального, критерия Манна-Уитни. Описательная статистика представлена в виде среднего и стандартного отклонения (M [SD]) или медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]) соответственно.

Результаты

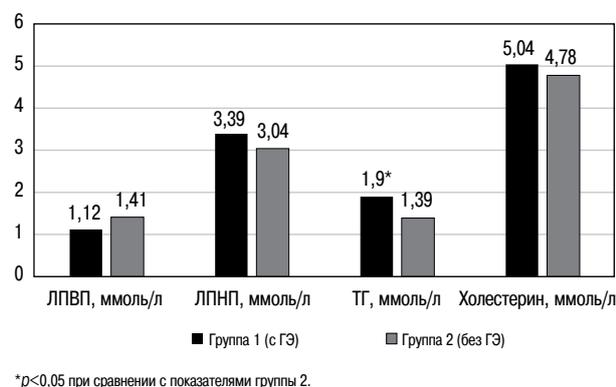
Исходные характеристики и антропометрические данные двух групп представлены в табл. 1.

Между группой с ГЭ и контрольной группой нет различий по возрасту, росту, однако отмечаются статистически значимые отличия (p<0,05) по МТ и ИМТ, соотношению ОТ к ОБ. Соответственно, не только степень ожирения, но и тип распределения ЖТ в организме имеют значение для развития ГЭ (см. табл. 1).

Согласно перечисленным критериям МС отмечается у 80% (n=24) пациенток основной группы и лишь у 32,2% (n=10) женщин в контрольной группе (рис. 2).

У подавляющего большинства пациенток основной группы (90%, n=27) ранее диагностировали гипертоническую болезнь (ГБ), все из которых регулярно получали гипотензивные препараты. У 6,66% (n=2) участниц исследования ГБ обнаружена впервые, а после дополнительного обследования у кардиолога им назначено лечение для контроля и снижения АД. У 29% (n=9) пациенток контрольной группы наблюдали ранее установленную ГБ.

Риск развития ГЭ у пациенток с МС выше в 2,4 раза по сравнению с пациентками без него: отношение шансов 8,4 (95% доверительный интервал 2,6–27,05).

Рис. 3. Сравнительный анализ биохимических показателей у пациенток с ИМТ > 25 кг/м² с ГЭ и без ГЭ.**Fig. 3. Comparative analysis of blood chemistry parameters in patients with BMI > 25 kg/m² with and without EH.**

По результатам сравнительного анализа биохимических показателей у пациенток групп 1 и 2 отмечается статистически значимое повышение уровня ТГ, а у пациенток группы 2, где частота встречаемости МС была больше, – и снижение уровня ЛПВП (рис. 3).

В основной группе у значительной части пациенток (70%, $n=21$) уровень глюкозы в крови натощак превышал 6,1 ммоль/л, а сахароснижающие препараты использовали 27% ($n=8$) женщин этой группы. В контрольной группе гипергликемия натощак зафиксирована лишь у 16% ($n=5$) пациенток.

Результаты биоимпедансного анализа состава тела на анализаторе Tanita BC-601 представлены в табл. 2.

При анализе показателей распределения ЖТ в организме пациенток в основной и контрольной группах уровень висцерального ожирения являлся статистически значимым ($p < 0,001$), тогда как при сравнении других показателей биоимпедансного анализа, а именно распределения ЖТ по верхним и нижним конечностям, массы мышечной и костной тканей, он статистически значимым не являлся ($p > 0,05$); см. табл. 2.

Обсуждение

Вопрос о взаимосвязи между типом распределения ЖТ и развитием ГЭ вызывает разногласия среди авторов. В одних исследованиях указывают на положительную связь между ожирением в верхней части тела и гиперпластическими процессами эндометрия [11, 12], в то время как в других, напротив, предполагают, что распределение ЖТ не имеет связи с ГЭ [13, 14].

Неоднородность в используемых параметрах, таких как рост, МТ, ИМТ, ОТ и ОБ, для оценки факторов риска развития ГЭ в исследованиях различных авторов может приводить к различию интерпретации результатов [12, 15].

Проведенная оценка показала статистически значимые результаты между группами по типу распределения ЖТ в висцеральной области, ОТ, ОБ, ИМТ ($p < 0,0013$).

Биоимпедансные оценки и оценки, полученные методом ДEXA, количества безжировой МТ (БМТ) и жировой МТ (ЖМТ) очень сильно коррелируют ($r^2=0,937$), расхождение интегральных оценок БМТ и ЖМТ составляет 2–5%, что принято считать хорошей и очень хорошей точностью, а величина ошибки не коррелирует с измеренным значением ЖМТ или БМТ. Важно отметить, что при повторных измерениях без заметных изменений в технике проведения и ме-

Таблица 2. Оценка биоимпедансного профиля в группах при помощи Tanita BC-601**Table 2. Evaluation of bioimpedance profile in groups using Tanita BC-601**

Параметр	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=31)	P
Суммарное содержание воды в теле, %	41,7 [31,2; 46,3]	37,3 [30,5; 54]	0,84
Мышечная масса, кг	51 [46,1; 62]	53 [41; 62]	0,32
Костная масса, кг	4,2 [2,9; 7,4]	5,1 [3,4; 8]	0,61
Уровень висцерального жира	12,3 ($\pm 2,43$)	7,7 ($\pm 4,11$)	<0,001
Содержание ЖТ в теле, %	44,01 ($\pm 7,2$)	42,2 ($\pm 4,7$)	0,04
Содержание ЖТ в туловище, %	46,2 [35; 58,5]	36,2 [30,2; 47,2]	0,36
Содержание ЖТ в правой руке, %	51,9 [34,1; 59,3]	47,3 [30; 56,2]	0,09
Содержание ЖТ в левой руке, %	52,3 [34; 58,5]	46,4 [30,5; 54,5]	0,07
Содержание ЖТ в правой ноге, %	47,1 ($\pm 3,3$)	41,2 ($\pm 2,6$)	0,1
Содержание ЖТ в левой ноге, %	43,4 [34,1; 51,3]	41,2 [34,2; 49,3]	0,1

тодических ошибок разброс значений для БМТ составляет примерно 1%, а для ЖМТ – примерно 2% [16].

В схожем исследовании F. Ozdemir и соавт. (2022 г.) не получили значимые различия в исследуемых группах по распределению ЖТ у пациенток, используя биоимпедансный анализатор Tanita BC-532, что, возможно, было связано с исключением из исследования пациенток с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом. Показатели липидного профиля статистически значимо не отличались в двух исследуемых группах [17].

В исследовании S. Kaуа и соавт. (2019 г.) отмечено, что высокий уровень холестерина и ЛПНП в сыворотке крови значительно выше в группе с ГЭ, а вероятность предраковых поражений эндометрия увеличивалась в 1,8 раза при гиперхолестеринемии [4]. Однако в нашем исследовании при оценке биохимических показателей крови отмечены статистически значимое снижение ЛПВП и повышение уровня триглицеридов ($p < 0,001$) в основной группе с ГЭ, где чаще встречался МС.

Заключение

Согласно полученным нами данным тип распределения ЖТ с превалированием висцерального ожирения, а также с наличием МС у 80% пациенток основной группы ассоциирован с развитием ГЭ, что подтверждает важность измерения ИМТ, ОТ, введения биоимпедансного анализа состава тела в комплекс диагностических мероприятий для прогнозирования развития гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с МС. В заключение стоит отметить важность комплексной оценки биохимических показателей крови, а именно критериев МС, таких как уровни ТГ, ЛПВП, ЛПНП, холестерина, которые, в свою очередь, также указывают на высокую вероятность развития гиперпластических процессов 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: Ю.Э. Доброхотова, А.Д. Фисенко, И.Ю. Ильина, С.А. Хлы-

нова, С.П. Щелькалина – концепция статьи; Ю.Э. Доброхотова, А.Д. Фисенко, И.Ю. Ильина – написание текста; А.Д. Фисенко, И.Ю. Ильина, С.А. Хлынова – сбор и обработка материала; А.Д. Фисенко, И.Ю. Ильина, С.А. Хлынова – обзор литературы; А.Д. Фисенко, И.Ю. Ильина, С.П. Щелькалина – статистическая обработка; Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, С.А. Хлынова, Д.В. Николаев – утверждение окончательного варианта статьи; С.П. Щелькалина, Д.В. Николаев – предоставление биоимпедансного оборудования; С.П. Щелькалина, Д.В. Николаев, А.Д. Фисенко – обработка результатов биоимпеданса.

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: Yu.E. Dobrokhotova, A.D. Fisenko, I.Iu. Il'yina, S.A. Khlynova, S.P. Shchelykalina – concept of the article; Yu.E. Dobrokhotova, A.D. Fisenko, I.Iu. Il'yina – writing the text; A.D. Fisenko, I.Iu. Il'yina, S.A. Khlynova – collection and processing of materials; A.D. Fisenko, I.Iu. Il'yina, S.A. Khlynova – literature review; A.D. Fisenko, I.Iu. Il'yina, S.P. Shchelykalina – statistical processing; Yu.E. Dobrokhotova, I.Iu. Il'yina, S.A. Khlynova, D.V. Nikolaev – approval of the final version of the article; S.P. Shchelykalina, D.V. Nikolaev – provision of bioimpedance equipment; S.P. Shchelykalina, D.V. Nikolaev, A.D. Fisenko – processing of bioimpedance results.

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 был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет); выписка из протокола заседания №224 от 19.12.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); extract from the protocol №224 dated 19.12.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with 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. Thakur J, Bhadada S. World NCD Federation guidelines for prevention, surveillance, and management of noncommunicable diseases at primary

and secondary health-care settings. *Int J Non-Commun Dis.* 2018;3(2):43. DOI:10.4103/jncd.jncd_26_18

2. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3). DOI:10.1210/edrev/bnaa004

3. Серов В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы. *Акушерство и гинекология.* 2006;9-10 [Serov VN. Metabolicheskiy sindrom: ginekologicheskie problemy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2006;9-10 (in Russian)].

4. Kaya S, Kaya B, Keskin HL, et al. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(2):176-83. DOI:10.1080/01443615.2018.1469606

5. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Dobrokhotova IuE, Saprykina LV. Giperplaziia endometrii. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].

6. An S, Cho S, Yoon JC. Adipose Tissue and Metabolic Health. *Diabetes Metab J.* 2023;47(5):595-611. DOI:10.4093/dmj.2023.0011

7. Cowey S, Hardy RW. The Metabolic Syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J Pathol.* 2006;169(5):1505-52. DOI:10.2353/ajpath.2006.051090

8. Lee YS, Kim JW, Osborne O, et al. Increased adipocyte O₂ consumption triggers HIF-1 α , causing inflammation and insulin resistance in obesity. *Cell.* 2014;157(6):1339-32. DOI:10.1016/j.cell.2014.05.012

9. Lu B, Huang L, Cao J, et al. Adipose tissue macrophages in aging-associated adipose tissue function. *J Physiol Sci.* 2021;71(1). DOI:10.1186/s12576-021-00820-2

10. Eckel RH, Alberti K, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet.* 2010;375(9710):181-8. DOI:10.1016/s0140-6736(09)61794-3

11. Giannella L, Cerami LB, Setti T, et al. Corrigendum to "Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding". *BioMed Res Int.* 2020;2020(1):3653414. DOI:10.1155/2020/3653414

12. Cheng Y, Wang Z, Jia X, et al. Association Between Abdominal Adipose Tissue Distribution and Risk of Endometrial Cancer: A Case-Control Study. *Clin Med Insights Oncol.* 2022;16:11795549221140776. DOI:10.1177/11795549221140776

13. van den Bosch AAS, Pijnenborg JMA, Romano A, et al. The impact of adipose tissue distribution on endometrial cancer: a systematic review. *Front Oncol.* 2023;13:1182479. DOI:10.3389/fonc.2023.1182479

14. Omiyale W, Allen NE, Sweetland S. Body size, body composition and endometrial cancer risk among postmenopausal women in UK Biobank. *Int J Cancer.* 2020;147(9):2405-45. DOI:10.1002/ijc.33023

15. Raffone A, Travaglini A, Saccone G, et al. Diabetes mellitus and responsiveness of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer to conservative treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(11):932-3. DOI:10.1080/09513590.2019.1624716

16. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009 [Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. Bioimpedantsnyi analiz sostava tela cheloveka. Moscow: Nauka, 2009 (in Russian)].

17. Özdemir F, Açmaz B, Açmaz G, et al. The Effect of Body Fat Tissue Distribution in Obese and Premenopausal Patients Complicated with Endometrial Hyperplasia. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2022;7(4):621-2. DOI:10.26453/otjhs.1168651

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 05.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Современный взгляд на диагностику полипа эндометрия

А.С. Хачатрян^{✉1}, Ю.Э. Доброхотова², И.Ю. Ильина², М.Р. Нариманова²

¹Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения;

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

Аннотация

Обоснование. Внутриматочная патология остается актуальной темой в связи с ее влиянием на реализацию репродуктивной функции и с возможными онкологическими рисками. Также актуальна оптимизация процесса диагностики и использования неинвазивных методов в связи с необходимостью уменьшения риска осложнений диагностических манипуляций.

Цель. Определение уровня точности и необходимого объема комплекса неинвазивных диагностических исследований полипов эндометрия (ПЭ) с целью снижения количества необоснованно проведенных гистероскопий в случае отсутствия патологии эндометрия, а также риска возможных осложнений.

Материалы и методы. В исследование включены истории болезни 147 пациенток с гистологически подтвержденным ПЭ. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациенток для выяснения диагностической ценности проведенных диагностических исследований. Сопоставлены результаты, полученные при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (ОМТ), соногистерографии, соноэластографии, гистероскопии и гистологического исследования.

Результаты. При проведении УЗИ ОМТ возможны диагностические неточности в контексте диагностики ПЭ. Допплерометрия значимо не повлияла на повышение диагностической ценности УЗИ в отношении визуализации ПЭ. Соногистерография повышает точность диагностики ПЭ по сравнению с УЗИ ОМТ, отношение шансов 4,5 [2,5; 8,2]. Однако недостатком этого метода считается инвазивность и риск возможных осложнений. При проведении соноэластографии точность диагностирования ПЭ по сравнению с УЗИ ОМТ значительно возросла: отношение шансов 8,7 [4,2; 17,9].

Заключение. Для повышения точности комплекса неинвазивных методов диагностики ПЭ необходимо дополнительно проводить соноэластографию, что позволит снизить количество необоснованно проведенных гистероскопий в случае отсутствия патологии эндометрия.

Ключевые слова: полип эндометрия, ультразвуковое исследование, соногистерография, соноэластография, доплерометрия, размер полипа, гистологическое исследование

Для цитирования: Хачатрян А.С., Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Нариманова М.Р. Современный взгляд на диагностику полипа эндометрия. Гинекология. 2025;27(2):134–138. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203258

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Current view of the diagnosis of endometrial polyp: A retrospective study

Aznar S. Khachatryan^{✉1}, Yulia E. Dobrokhotova², Irina Iu. Il'ina², Metanat R. Narimanova²

¹Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia;

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

Abstract

Background. Intrauterine pathology remains a relevant topic due to its impact on the reproductive function and possible oncological risks. It is also essential to optimize the diagnosis and use of non-invasive methods to reduce the risk of complications of diagnostic manipulations.

Aim. To determine the level of accuracy and the required non-invasive diagnostic tests for endometrial polyps (EP) to reduce unnecessary hysteroscopies in the absence of endometrial pathology and the risk of possible complications.

Materials and methods. The study included case histories of 147 patients with histologically confirmed EPs. Patients' case histories were retrospectively reviewed to determine the diagnostic value of the diagnostic studies. The results obtained during pelvic ultrasound (US), sonohysterography, sonoelastography, hysteroscopy, and histological examination are compared.

Results. Diagnostic inaccuracies in the context of EP diagnosis are possible when performing a pelvic US. Dopplerometry did not significantly affect the diagnostic value of EP ultrasound imaging. Sonohysterography improves the accuracy of EP diagnosis compared to pelvic US, with an odds ratio of 4.5 [2.5; 8.2]. However, the disadvantages of this method include invasiveness and the risk of complications. Using sonoelastography, the accuracy of EP diagnosis compared to pelvic US was significantly higher with an odds ratio of 8.7 [4.2; 17.9].

Conclusion. Sonoelastography is necessary to improve the accuracy of non-invasive diagnostic methods for EP and reduce unnecessary hysteroscopies in patients without endometrial pathology.

Keywords: endometrial polyp, ultrasound, sonohysterography, sonoelastography, dopplerometry, polyp size, histological examination

For citation: Khachatryan AS, Dobrokhotova YuE, Il'ina Iu, Narimanova MR. Current view of the diagnosis of endometrial polyp: A retrospective study. Gynecology. 2025;27(2):134–138. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203258

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Хачатрян Азнар Саакровна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фа-кта ЕГМУ им. М. Гераци. E-mail: aznardoc@yahoo.com

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

Ильина Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Нариманова Метанат Рафиговна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

[✉]Aznar S. Khachatryan – Cand. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi. E-mail: aznardoc@yahoo.com; ORCID: 0009-0000-2767-8995

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

Irina Iu. Il'ina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0001-8155-8775

Metanat R. Narimanova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0003-0677-2952

Введение

Внутриутробная патология остается актуальной проблемой в связи с ее влиянием на репродуктивную реализацию пациентки, возможными онкологическими рисками, особенно в период менопаузального перехода и постменопаузы [1].

Полипсы эндометрия (ПЭ) – вариант внутриматочной патологии. ПЭ рассматриваются как доброкачественные очаговые образования эндометрия, состоящие из желез, фиброзированной стромы и кровеносных сосудов. Их частота в популяции может достигать 15–35%, даже, по некоторым данным, 62% [2, 3].

На сегодняшний день, несмотря на многочисленные исследования, причины формирования ПЭ остаются до конца не изученными. Принято мнение о многофакторном происхождении ПЭ, подразумевающее генетические, воспалительные, гормональные и ятрогенные причины [4], а также дисбаланс в процессах пролиферации и апоптоза, патологический неангиогенез, нарушения иммунного статуса в эндометрии, способствующие автономному росту ПЭ [5–8].

ПЭ могут иметь бессимптомное течение и стать находкой при обследовании [9–11]. У части пациенток основной причиной обращения к врачу могут быть маточные кровотечения. Среди пациенток с аномальными маточными кровотечениями ПЭ регистрируют в 7,8–34,9% случаев [11]. При наличии ПЭ у части пациенток диагностируют бесплодие и привычное невынашивание беременности. Причинами, затрудняющими наступление беременности, считаются механическое препятствие для имплантации, нарушение рецептивности эндометрия и процессов децидуализации [3, 12–15].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (ОМТ) относится к методу 1-й линии диагностики ПЭ. Чувствительность УЗИ составляет от 50 до 96%, специфичность от 53 до 100% [16–20]. Дополнительное использование доплерометрии увеличивает вероятность постановки точного диагноза, поскольку позволяет выявить питающий ПЭ сосуд. В данном случае чувствительность метода увеличивается до 91–97%, а специфичность – до 95–100% [2, 21].

Для повышения точности, например для выявления ПЭ малого размера, рекомендуется проводить *соногистерографию* (СГГ). Средняя чувствительность СГГ составляет 90,7–100%, а специфичность – 91,1–100% [2]. Метод основан на проведении трансвагинального УЗИ с предварительным внутриматочным введением 5–15 мл физиологического раствора, что улучшает визуализацию слизистой матки и позволяет достаточно точно оценить особенности ее строения [2, 19, 22, 23]. В то же время необходимо учитывать, что методика связана с внутриматочными манипуляциями, инвазивна и ее применение может стать причиной осложнений.

Еще один метод, повышающий результативность диагностического поиска внутриматочной патологии, – *компрессионная соноэластография* (СЭГ). Методика проводится при обычном УЗИ в режиме, который дает информацию о плотности или сжимаемости исследуемого органа или ткани в режиме реального времени. Результаты оценки тканевой плотности отображаются в виде наложения сигналов цветовой карты от красного, желтого и зеленого (эластичные) до синего (несжимаемые) на обычную УЗ-картину [24–26]. СЭГ позволяет качественно и количественно оценить показатели механических свойств биологических тканей [25, 27, 28].

«Золотой стандарт» диагностики внутриматочной патологии – *гистероскопия* с последующим гистологическим исследованием полученного материала [29, 30].

Таким образом, актуален вопрос об уточнении диагностической ценности малоинвазивных манипуляций в диагностике ПЭ.

Цель исследования – определение уровня точности и необходимого объема комплекса неинвазивных диагностических исследований ПЭ с целью снижения количества необоснованно проведенных гистероскопий в случае отсутствия патологии эндометрия, а также риска возможных осложнений.

Материалы и методы

В исследование включены данные 147 пациенток репродуктивного возраста с гистологически подтвержденным ПЭ по результатам гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания (РДВ).

Тщательно изучались жалобы пациенток, уточнялось наличие болевого синдрома во время менструации, полового акта, в течение менструального цикла, а также особенности течения заболевания, данные общего и гинекологического анамнеза, физикального осмотра. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни для выяснения диагностической ценности проведенных инструментальных исследований. Результаты, полученные на этапе обследования при проведении УЗИ ОМТ, СГГ, СЭГ, сопоставлялись с результатами гистероскопии и гистологического исследования. Для выяснения диагностической ценности различных инструментальных методов ретроспективно определялась частота постановки правильного диагноза на разных этапах обследования.

УЗИ проводилось трансвагинальным (3,8–9,3 МГц) и абдоминальным датчиками (2–5 МГц). Использован аппарат Voluson P8, MyLab 15, Siemens.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1 ; Q_3]. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Результаты

Средний возраст пациенток составил 32 года [28,5–35]. Женщины обращались с жалобами главным образом на нарушения менструального цикла, бесплодие. У части пациенток течение заболевания бессимптомное; в этом случае ПЭ обнаружен при плановом обследовании.

Индекс массы тела у пациенток, включенных в исследование, в среднем составил 23,8 кг/м² [22,45; 27,25] и варьировал от 15,6 до 44,5 кг/м².

Нарушения менструального цикла на момент обращения выявлены у 77 (52,4%) пациенток. В отличие от нарушений менструального цикла, болевой синдром нельзя считать характерным проявлением ПЭ, что подтвердилось в ходе нашего исследования. Средний балл по Визуальной аналоговой шкале равен 2, колебался от 0 до 5.

Средний период наблюдения – 5 мес [3; 8]. Наиболее продолжительное время динамического наблюдения составило 2 года. Достаточно длительное время наблюдались у специалиста 18 (12,2%) пациенток с ПЭ, не решаясь на оперативное лечение, объясняя это отсутствием жалоб.

На момент обследования у 81 (55,1%) пациентки в анамнезе были беременности, у некоторых до четырех. Из них у 71 (87,7%) пациентки были роды, у 37 (45,7%) пациенток –

Рис. 1. Частота патологии эндометрия по результатам УЗИ ОМТ в исследовании (%).

Fig. 1. The rate of detected endometrial pathology according to the pelvic ultrasound results in the study (%).

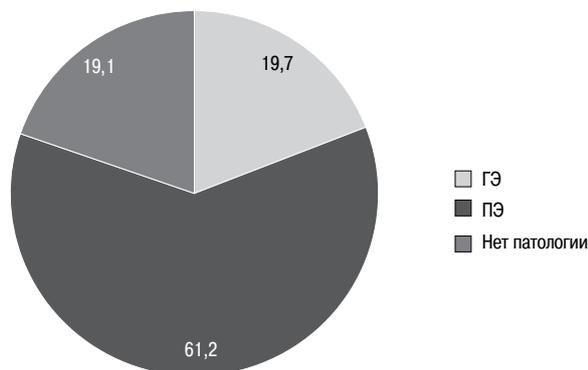
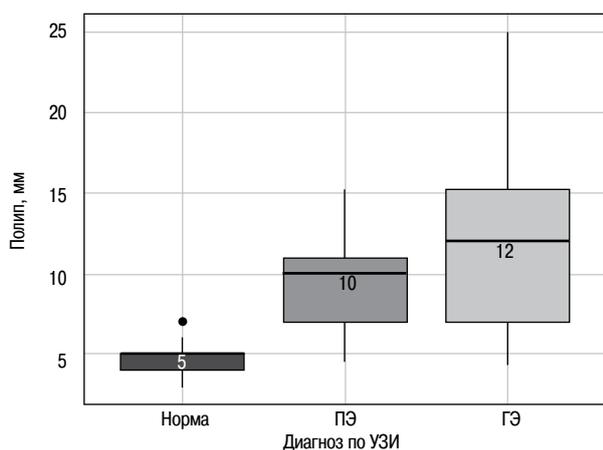


Рис. 2. Правильность диагностики ПЭ по результатам УЗИ ОМТ в зависимости от размера ПЭ.

Fig. 2. The correct diagnosis of endometrial polyp (EP) using pelvic ultrasound depending on the EP size.



самопроизвольные выкидыши. Возможно, такой высокий процент самопроизвольных прерываний беременности связан с наличием сопутствующей внутриматочной патологии.

Информативность УЗИ в диагностике ПЭ. По данным УЗИ ОМТ до проведения гистероскопии и РДВ выявлено: отсутствие патологии – у 28 (19,1%) пациенток, ПЭ – у 90 (61,2%) пациенток, подозрение на гиперплазию эндометрия (ГЭ) – у 29 (19,7%) женщин (рис. 1).

Выполнен анализ точности постановки диагноза по результатам УЗИ ОМТ в зависимости от размера ПЭ (табл. 1); выявлены статистически значимые различия в уровне точности диагностики. При полипах меньше 5 мм есть статистически значимая вероятность не диагностировать его. При полипах больших размеров есть риск диагностики другой внутриматочной патологии – ГЭ (рис. 2).

Информативность доплерометрии. Допплерометрия проводится в дополнение к УЗИ ОМТ с целью повышения точности диагностики ПЭ. В нашем исследовании принципиальных отличий по точности диагностики ПЭ от УЗИ не выявлено. В том случае, когда доплерометрия помогала в визуализации, ПЭ определяли и при УЗИ ОМТ. Допплерометрия не улучшала диагностику ПЭ размером меньше 5 мм по сравнению с УЗИ ОМТ.

Рис. 3. Точность диагностики ПЭ по результатам СГГ (%).

Fig. 3. The accuracy of EP diagnosis using sonohysterography (%).

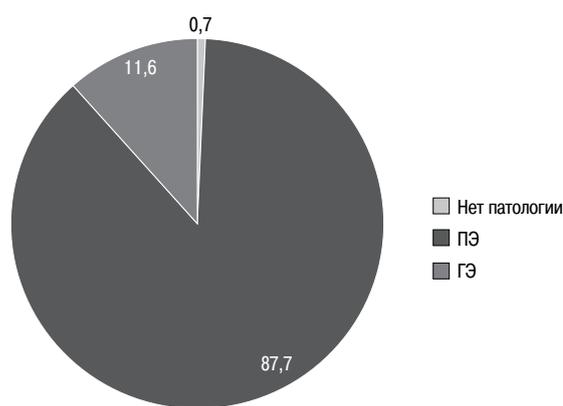


Рис. 4. Точность выявления ПЭ по результатам СЭГ.

Fig. 4. The accuracy of EP detection using sonoelastography.

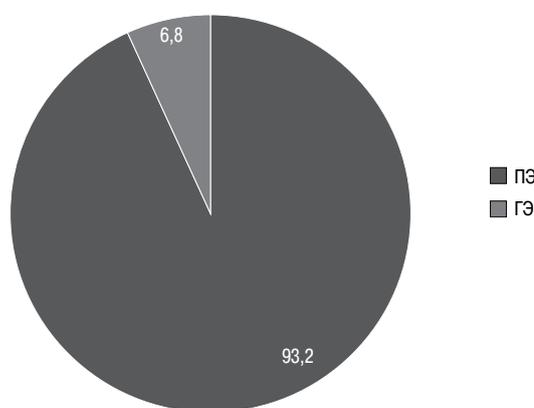


Таблица 1. Влияние размера ПЭ на точность диагностики по результатам УЗИ ОМТ

Table 1. The effect of the EP size on the diagnosis accuracy according to the pelvic ultrasound

Показатель	Категории	Размер полипа, мм			p
		Me	[Q ₁ ; Q ₃]	n	
Диагноз по УЗИ	норма	5,00	[4,0; 5,0]	28	<0,001
	ПЭ	10,00	[6,93; 11,0]	90	$p_{ПЭ-норма} < 0,001$
	ГЭ	12,00	[7,0; 15,2]	29	$p_{ГЭ-норма} < 0,001$

Примечание. Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$. Используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса.

Информативность СГГ. Результаты представлены на рис. 3.

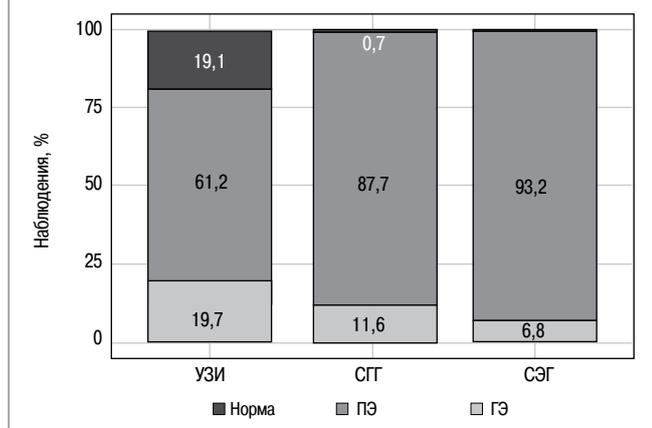
ПЭ не выявлен только у 1 (0,7%) пациентки, вероятная ГЭ – у 17 (11,6%), правильно поставлен диагноз ПЭ у 129 (87,7%).

Таким образом, данные, полученные при УЗИ ОМТ и СГГ, позволяют сделать заключение о том, что СГГ повышает точность диагностики ПЭ: ОШ 4,5 [2,5; 8,2]. Однако недостатки СГГ считаются инвазивностью и риск осложнений.

Информативность СЭГ в диагностике ПЭ. Результаты этого метода исследования представлены на рис. 4. При проведении СЭГ ПЭ выявлен у 137 (93,2%) пациенток, подозрение на ГЭ – у 10 (6,8%) пациенток. Таким образом, частота диагностирования ПЭ по результатам СЭГ по сравнению с УЗИ ОМТ значительно возросла: ОШ 8,7 [4,2; 17,9]. Важно

Рис. 5. Точность диагностики ПЭ по результатам различных методов исследования.

Fig. 5. The accuracy of EP diagnosis using various diagnostic methods.



подчеркнуть, что СЭГ относится к неинвазивным методам: он может помочь избежать проведения внутриматочной манипуляции СГТ: ОШ 1,9 [0,8; 4,2]; рис. 5.

Результаты патоморфологического исследования пациенток. Пациенткам проводились инвазивные процедуры: РДВ под контролем гистероскопии у 123 (83,7%) пациенток, гистерорезектоскопия у 24 (16,3%) пациенток.

Средний размеры полипа составил 8,5 мм [3; 25]. По результатам гистологического исследования у 10 (6,8%) пациенток выявлен железистый полип, у 126 (85,7%) – железисто-фиброзный полип, у 11 (7,5%) – фиброзный полип.

Обсуждение

Несмотря на соблюдение стандартов исследования, при постановке диагноза возможны ошибки. Это может привести к назначению избыточных инвазивных манипуляций, которые, в свою очередь, будут сопровождаться осложнениями [31, 32].

Для увеличения точности постановки диагноза в первую очередь необходимо обращать внимание на жалобы пациентки: могут отмечаться нарушения менструального цикла, бесплодие. Болевой синдром не характерен для такой патологии, что и подтвердилось в ходе нашего исследования. В то же время у части пациенток ПЭ могут не проявляться какими-либо симптомами.

УЗИ ОМТ служит 1-й линией диагностики ПЭ – обладает высокой степенью чувствительности и специфичности [16-20]. Использование доплерометрии увеличивает точность диагностики в связи с тем, что можно выявить сосуд, питающий ПЭ [2, 21]. Для снижения риска ошибочного диагноза часто рекомендуют проводить СГТ [2, 19, 22, 23].

В нашем исследовании получены результаты, указывающие на то, что при полипах меньше 5 мм есть статистически значимая вероятность не визуализировать их при УЗИ; при полипах больших размеров возможно ошибочно заподозрить гиперпластический процесс в эндометрии. Допплерометрия значимо не повлияла на повышение диагностической ценности УЗИ в отношении визуализации ПЭ. При проведении СГТ повышается точность диагностики ПЭ по сравнению с УЗИ ОМТ, однако недостатком данной манипуляции считаются ее инвазивность и риск возможных осложнений. При выполнении СЭГ частота диагностирования ПЭ по сравнению с УЗИ ОМТ значительно возрастает, при этом возможно избежать проведения внутриматочной манипуляции СГТ.

Заключение

С целью улучшения диагностики ПЭ рекомендуется дополнительно к УЗИ ОМТ проводить СЭГ. Это позволит избежать проведения инвазивной манипуляции СГТ и избыточных гистероскопий и РДВ в случае отсутствия патологии 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.

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

- Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Фролова Н.Б. Клинико-эпидемиологические аспекты рака тела матки с позиции профилактики рецидивирования гиперплазии. *Акушерство и гинекология*. 2020;1:135-40 [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Frolova NB. Clinical and epidemiological aspects of uterine cancer from the perspective of prevention of recurrence of hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;1:135-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.1.135-140
- Полипы эндометрия. Клинические рекомендации. 2023 г. Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology. Ссылка активна на 18.07.2024 [Endometrial polyps. Clinical recommendations. 2023. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology. Accessed: 18.07.2024 (in Russian)].
- Elfayomy AK, Soliman BS. Risk Factors Associated with the Malignant Changes of Symptomatic and Asymptomatic Endometrial Polyps in Premenopausal Women. *J Obstet Gynaecol India*. 2015;65(3):186-92. DOI:10.1007/s13224-014-0576-6
- Габидулина Р.И., Смирнова Г.А., Зарипова А.Ш., и др. Полипы эндометрия: состояние проблемы и предикция. *Практическая медицина*. 2023;21(2):21-5 [Gabdullina RI, Smirnova GA, Zaripova ASH, et al. Endometrial polyps: the state of the problem and the prediction. *Practical Medicine*. 2023;21(2):21-5 (in Russian)]. DOI:10.32000/2072-1757-2023-2-21-25
- Доброхотова Ю.Э., Якубова К.К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;10:14-6 [Dobrohotova YuE, Yakubova KK. Microbiota of the reproductive tract and hyperplastic processes of the endometrium (literature review). *RMJ. Medical Review*. 2018;10:14-6 (in Russian)]. EDN:VQOCME
- Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. Научный результат. *Медицина и фармация*. 2018;4(2):26-39 [Demakova NA. Molecular genetic characteristics of

- patients with endometrial hyperplasia and polyps. Scientific result. *Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):26-39 (in Russian). DOI:10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4
7. Багдасарян Л.Ю., Пономарев В.В., Карахалис Л.Ю., и др. Факторы, влияющие на развитие полипов эндометрия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):25-8 [Bagdasaryan LYu, Ponomarev VV, Karahalis LYu, et al. Factors affecting the development of endometrial polyps. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(2):25-8 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2018-25-2-25-28
 8. Пономаренко И.В., Демакова Н.А., Алтухова О.Б. Молекулярные механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. *Научные ведомости. Фармация*. 2016;19(240):17-22 [Ponomarenko IV, Demakova NA, Altuhova OB. Molecular mechanisms of development of endometrial hyperplastic processes. *Scientific Bulletin. Pharmacy*. 2016;19(240):17-22 (in Russian)]. EDN:WYUHOX
 9. 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 Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2017;(40):89-104. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005
 10. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Бурдин Д.В. Особенности течения беременности и родов у пациенток с миомой матки после лечения и без него. *Проблемы репродукции*. 2023;29(3):61-9 [Ilyina IYu, Dobrohotova YuE, Burdin DV. Features of the course of pregnancy and childbirth in patients with uterine fibroids after and without treatment. *Reproduction Problems*. 2023;29(3):61-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20232903161
 11. Ярин Г.Ю., Люфт Е.В., Вильгельми И.А. Опыт дифференцированного подхода к хирургическому лечению полипов эндометрия. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;1(121):78-83 [Yarin GYu, Lyuft EV, Vilgelmi IA. Experience of a differentiated approach to surgical treatment of endometrial polyps. *Siberian Medical Review*. 2020;1(121):78-83 (in Russian)]. DOI:10.20333/2500136-2020-1-78-83
 12. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg*. 2017;43:7-16. DOI:10.1016/j.ijsu.2017.05.012
 13. Vitale SG, Haimovich S, Lagana AS, et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:70-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.03.017
 14. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2019;111(4):629-40. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.02.008
 15. Chami A, Saridogan E. Endometrial polyps and subfertility. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67(1):9-14. DOI:10.1007/s13224-016-0929-4
 16. Данькина И.А., Данькина В.В., Чистяков А.А., и др. Проблемы ультразвуковой диагностики полипов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста, страдающих бесплодием. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2019;23(4):382-5 [Dankina IA, Dankina VV, Chistyakov AA, et al. Problems of ultrasound diagnosis of endometrial polyps in patients of reproductive age suffering from infertility. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2019;23(4):382-5 (in Russian)]. EDN:ETYMBC
 17. Герман Д.Г. Полипы эндометрия в репродуктивном возрасте: штрихи к клиническому портрету. *Репродуктивная эндокринология*. 2016;3:39-43 [German DG. Endometrial polyps in reproductive age: touches to a clinical portrait. *Reproductive Endocrinology*. 2016;3:39-43 (in Russian)]. EDN:YPZZAZ
 18. Sanin-Ramirez D, Carriles I, Graupera B, et al. Two-dimensional transvaginal sonography vs saline contrast sonohysterography for diagnosing endometrial polyps: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(4):506-15. DOI:10.1002/uog.22161
 19. 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
 20. Fadl SA, Sabry AS, Hippe DS. Diagnosing polyps on transvaginal sonography: is sonohysterography always necessary? *Ultrasound Q*. 2018;34(4):272-7. DOI:10.1097/RUQ.0000000000000384
 21. Cogendez E, Eken MK, Bakal N, et al. The role of transvaginal power Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign intrauterine focal lesions. *J Med Ultrason (2001)*. 2015;42(4):533-40. DOI:10.1007/s10396-015-0628-2
 22. Guven MA, Bese T, Demirkiran F. Comparison of hydrosoneography and transvaginal ultrasonography in the detection of intracavitary pathologies in women with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(1):57-63. DOI:10.1111/j.1048-891x.2004.14105.x
 23. Nieuwenhuis LL, Hermans FJ, Bij de Vaate AJM, et al. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD011126. DOI:10.1002/14651858.CD011126.pub2
 24. Гажонова В.Е., Белозерова И.С., Воронцова Н.А., Надольникова Т.А. Соноэластография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия. *Медицинская визуализация*. 2013;6:57-65 [Gazhonova VE, Belozerova IS, Voroncova NA, Nadolnikova TA. Sonoelastography in the diagnosis of endometrial hyperplastic processes. *Medical Imaging*. 2013;6:57-65 (in Russian)]. EDN:RYFFYT
 25. Грибова М.Р., Давыдов А.И., Лебедев В.А., Чилова Р.А. Роль трансвагинальной соноэластографии в дифференциации злокачественной и доброкачественной патологии эндометрия у женщин в постменопаузе. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(4):77-81 [Gribova MR, Davydov AI, Lebedev VA, Chilova RA. The role of transvaginal sonoelastography in the differentiation of malignant and benign endometrial pathology in postmenopausal women. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2022;21(4):77-81 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2022-4-77-81
 26. Давыдов А.И., Пашков В.М., Шахламова М.Н. Субмукозная миома матки в сочетании с аденомиозом. Принципы таргетной терапии в репродуктивном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(3):124-32 [Davydov AI, Pashkov VM, Shahlamova MN. Submucous uterine fibroids in combination with adenomyosis. Principles of targeted therapy in the reproductive period. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(3):124-32 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2019-3-124-132
 27. Диомидова В.Н., Захарова О.В., Сиордия А.А. Прогностическое значение количественного показателя модуля упругости Юнга эндометрия при вторичном бесплодии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(2):22-6 [Diomidova VN, Zaharova OV, Siordiya AA. The prognostic value of the quantitative index of the Young's modulus of elasticity of the endometrium in secondary infertility. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(2):22-6 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-2-22-26
 28. Wang XL, Lin S, Lyu GR. Advances in the clinical application of ultrasound elastography in uterine imaging. *Insights Imaging*. 2022;13(1):141. DOI:10.1186/s13244-022-01274-9
 29. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., и др. Внутриматочные синехии: век спустя. *РМЖ*. 2017;12:895-9 [Popov AA, Manannikova TN, Alieva AS, et al. Intrauterine synechiae: a century later. *RMJ*. 2017;12:895-9 (in Russian)]. EDN:ZMYNHD
 30. Привычный выкидыш. Клинические рекомендации. 2022 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/721_1. Ссылка активна на 18.07.2024 [The usual miscarriage. Clinical recommendations. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/721_1. Accessed: 18.07.2024 (in Russian)].
 31. Тихомиров А.Л., Геворкян М.А., Сарсания С.И. Риски спаечного процесса при хирургических вмешательствах в гинекологии и их профилактика. *Проблемы репродукции*. 2016;22(6):66-73 [Tikhomirov AL, Gevorkian MA, Sarsaniia SI. Riski spaechnogo protsessa pri khirurgicheskikh vmeshatelstvakh v ginekologii i ikh profilaktika. *Problemy Reproduktsii*. 2016;22(6):66-73 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201622666-73
 32. Lagana AS, Garzon S, Dababou S, et al. Prevalence of intrauterine adhesions after myomectomy: a prospective multicenter observational study. *Gynecol Obstet Invest*. 2022;87(1):62-9. DOI:10.1159/000522583



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /

The article received:

24.10.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

05.05.2025

Рандомизированное исследование эффективности энзимотерапии у женщин, перенесших оперативное лечение пролапса тазовых органов

А.М. Зиганшин^{1,2}, Э.А. Шайхиева³, Ч.Х. Валиахметова²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Россия;

³ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», Уфа, Россия

Аннотация

Обоснование. Основным методом лечения тяжелых форм пролапса тазовых органов (ПТО) является хирургическая коррекция. Значительное количество оперативных вмешательств, высокая частота осложнений и рецидивов заставляют искать новые методы оперативного лечения. Одновременно продолжается поиск лекарственных препаратов (ЛП), позволяющих улучшать процессы заживления тканей в ране, с целью снижения частоты послеоперационных осложнений и числа рецидивов.

Цель. Оценить влияние ЛП Флогэнзим® на течение послеоперационного периода у женщин, перенесших оперативное лечение ПТО.

Материалы и методы. В открытое одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование включены 124 пациентки, перенесшие оперативное лечение по поводу ПТО, которых разделили на 2 группы. В основной группе (n=64) пациентки получали в пред- и послеоперационном периоде традиционную (инфузионную, антибактериальную) терапию в сочетании с приемом ЛП Флогэнзим® по 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 30 дней, тогда как в группе сравнения (n=60) применяли только традиционную терапию. Исследование включало оценку анамнеза, ежедневную регистрацию состояния пациенток по таким клиническим параметрам, как оценка уровня боли по Визуальной аналоговой шкале, температуры, состояния раны (отека, гиперемии), продолжительности геморрагических выделений, клинический и биохимический анализы крови при поступлении и выписке из стационара.

Результаты. Возраст пациенток основной группы составил 63,0 (56,8; 69,0) года, группы сравнения – 61,0 (54,3; 68,0) года; $p=0,24$. У пациенток основной группы отмечена более благоприятная динамика в отношении абсолютно всех изучаемых показателей общего (клинического) анализа крови за исключением скорости оседания эритроцитов. Наблюдали относительную стабильность показателя скорости оседания эритроцитов, которая свидетельствовала о положительном влиянии энзимотерапии на рану. Пациентки исследуемых групп в пред- и послеоперационном периоде статистически значимо не различались по большинству параметров биохимического анализа крови. На момент выписки клиническое улучшение зарегистрировано у 60 (93,7%) пациенток основной группы и у 49 (81,7%) женщин из группы сравнения, что указывает на наличие положительной тенденции в заживлении раны (хи-квадрат Пирсона 3,19; $p=0,08$). Нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, за время наблюдения не отмечено.

Заключение. ЛП Флогэнзим® в стандартной схеме лечения в пред- и послеоперационном периоде при оперативном лечении ПТО способен благоприятно воздействовать на мобильные механизмы пролиферации морфологических элементов поврежденных тканей, стабилизировать биохимические показатели крови, что в перспективе должно сопровождаться оптимизацией репаративных процессов во влагалище. Полученные результаты и отсутствие каких-либо побочных явлений характеризуют ЛП Флогэнзим® как средство с благоприятным клиническим профилем для назначения в пред- и послеоперационном периоде.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, Флогэнзим, рецидив, послеоперационные осложнения, системная энзимотерапия, ферментная терапия в гинекологической практике

Для цитирования: Зиганшин А.М., Шайхиева Э.А., Валиахметова Ч.Х. Рандомизированное исследование эффективности энзимотерапии у женщин, перенесших оперативное лечение пролапса тазовых органов. Гинекология. 2025;27(2):139–147. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203244

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Увеличение продолжительности жизни и числа пожилых людей зачастую приводит к росту числа заболеваний. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики по состоянию на 1 января 2023 г. лица старше 65 лет в Российской Федерации составили 16,5%, а женщины, перешедшие 75-летний рубеж, – 9,6% [1]. Независимо от количества различных соматических заболеваний у 50–60% женщин пожилого и старческого возраста в России наблюдается пролапс тазовых органов (ПТО) различной степени тяжести, что требует индивидуального, персонифицированного подхода к диагностике и лечению данной патологии [2].

Ежегодно в мире проводится более 320 млн хирургических операций, значительная часть которых завершается послеоперационными осложнениями. По данным различных источников, около 15–17% пациентов, перенесших хирургическую операцию, имеют осложнения, причем около 40% случаев составляют множественные нежелательные последствия оперативных вмешательств [3]. Спектр осложнений в послеоперационном периоде весьма широк и включает выраженный болевой синдром (БС), инфицирование и нагноение раны, тромбоз, отек различной степени, длительное заживление раны и многое другое, что причиняет вред организму, снижает качество жизни, увеличивает стоимость лечения, вре-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зиганшин Айдар Миндиярович** – д-р мед. наук, проф., доц. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБУ ВО БГМУ, врач – акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова». E-mail: Zigaidar@yandex.ru

Шайхиева Элина Айдаровна – врач – акушер-гинеколог отд-ния охраны здоровья семьи и репродукции ГБУЗ РМГЦ

Валиахметова Чулпан Хусаеновна – канд. мед. наук, врач-организатор здравоохранения, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова»

✉ **Aidar M. Ziganshin** – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University, Kuvatov Republican Clinical Hospital. E-mail: Zigaidar@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5474-1080

Elina A. Shayhieva – obstetrician-gynecologist, Republican Medical Genetics Centre. ORCID: 0000-0002-8145-990X

Chulpan Kh. Valiakhmetova – Cand. Sci. (Med.), Kuvatov Republican Clinical Hospital. ORCID: 0009-0000-7156-7280

Randomized study of the efficacy of enzyme therapy in women after surgical treatment for pelvic organ prolapse: A prospective randomized study

Aidar M. Ziganshin^{✉1,2}, Elina A. Shayhieva³, Chulpan Kh. Valiakmetova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russia;

³Republican Medical Genetics Centre, Ufa, Russia

Abstract

Background. The primary method of treatment for severe pelvic organ prolapse (POP) is surgery. Despite the significant number of surgical interventions, the high incidence of complications and relapses makes it necessary to search for new methods of surgical treatment. Also, the search for drugs that improve tissue healing in the wound continues in order to reduce the incidence of postoperative complications and the number of relapses.

Aim. To evaluate the effect of Phlogenzym® on the postoperative period in women undergoing surgical treatment of POP.

Materials and methods. An open-label, single-center, prospective, comparative, randomized study enrolled 124 patients who underwent surgery for POP and divided them into two groups. In the main group (n=64), patients received traditional (infusion, antibacterial) therapy in combination with Phlogenzym® 3 tablets 3 times a day for 30 days in the pre- and postoperative period, while in the comparison group (n=60), only traditional therapy was used. The study included the assessment of medical history, daily recording of the patient's condition by such clinical parameters as pain assessment using the Visual Analog Scale, body temperature, wound condition (edema, flushing), duration of hemorrhagic discharge, and clinical and biochemical blood tests at admission and discharge from the hospital.

Results. The age of patients in the main group was 63.0 (56.8; 69.0) years versus 61.0 (54.3; 68.0) years in the comparison group; $p=0.24$. Patients of the main group showed more improvements for every single studied indicator of the complete blood count, except for the erythrocyte sedimentation rate. A relatively stable erythrocyte sedimentation rate was observed, indicating that enzyme therapy positively affected the wound. Patients in the study groups in the pre- and postoperative period did not differ significantly in most parameters of the blood chemistry tests. At the time of discharge, 60 (93.7%) patients in the main group and 49 (81.7%) patients in the comparison group had clinical improvement, which indicates a positive trend in wound healing (Pearson's chi-square 3.19; $p=0.08$). There were no adverse events associated with the drug during the observation period.

Conclusion. Phlogenzym® in the standard of care for the pre- and postoperative period in the surgical treatment of POP is able to favorably influence on the mobile mechanisms of the repair of damaged tissue and stabilize the blood chemistry parameters, which presumably should be associated with the optimization of repair processes in the vagina. The results obtained and the absence of any side effects characterize Phlogenzym® as a drug with a favorable clinical profile for use in the pre- and postoperative period.

Keywords: pelvic organ prolapse, Phlogenzym, relapse, postoperative complications, oral enzyme combination, enzyme therapy in gynecological practice

For citation: Ziganshin AM, Shayhieva EA, Valiakmetova ChKh. Randomized study of the efficacy of enzyme therapy in women after surgical treatment for pelvic organ prolapse: A prospective randomized study. *Gynecology*. 2025;27(2):139–147. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203244

мя реабилитации, количество повторных госпитализаций и оказывает неблагоприятное влияние на исход оперативного лечения [4]. Хирургические вмешательства по поводу ПТО имеют свои особенности. Важно, что процессы заживления во влагалище зависят от вагинальной среды, характеристик микробиоты, маркеров аутоиммунной агрессии, гормонов и состояния эпителия. Высокая частота травм промежности в родах, оперативных вмешательств на промежности, в том числе по поводу ПТО, способствует росту частоты рецидивов пролапса, достигающей 30–60% случаев [3, 5]. Убедительные данные приводят зарубежные авторы, которые, используя данные крупной базы системы здравоохранения США, сообщили о частоте повторных операций, равной 29,2% [5]. Микробиота оказывает неоспоримое влияние на процессы репарации тканей влагалища и имеет отдаленные результаты после операции. При нарушенной анатомии и топографии органов урогенитального тракта, а также аноректальной дисфункции (ректоцеле, энтероцеле) процессы заживления раны протекают длительно, часто персистируют вагинит, бактериальный вагиноз, наблюдаются нарушения трофики тканей влагалища и шейки матки, что требует комплексного лечения с учетом влияния микробного фактора и выраженности воспалительного процесса, особенно на фоне постменопаузальной атрофии. В условиях операционного стресса, кровопотери и механической травмы во время операции тканей при наличии дисбиоза половых путей и кишечника резко повы-

шается риск развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде, что способствует осложнениям и рецидиву ПТО [6].

Профилактическое назначение антибактериальных препаратов накануне операции, призванное улучшить результаты лечения путем профилактики гнойно-септических осложнений, существенно не влияет на исходы операции, нередко являясь причиной развития различных побочных эффектов. Несмотря на разработки исследователей, выполненные с целью диагностики результатов оперативного лечения, не существует совершенной технологии, способной обеспечить раннее выявление рецидивов и осложнений хирургического лечения*. Рецидивы заболевания ведут к неудовлетворенности пациенток и врачей результатами оперативного лечения, что свидетельствует о сложных, не до конца изученных процессах заживления раны во влагалище. Соответственно, проблема поиска новых эффективных и безопасных средств профилактики развития послеоперационных осложнений при одновременном улучшении процессов репарации раны является актуальной задачей современной гинекологии, решение которой позволит снизить количество рецидивов. Применяемые в этих целях лекарственные препараты (ЛП) должны быть безопасными, сокращать потребность в анальгетиках, антибиотиках и других средствах, обладая при этом минимальными побочными эффектами. Одним из ЛП, отвечающим данным требованиям, является комбинация высокоактивных протеолитических энзимов класса гидролаз.

*Зиганшин А.М. Способ прогнозирования акушерской травмы промежности у нерожавших женщин. Патент RU 2817495 с1. 16.04.2024; Зиганшин А.М. Способ прогнозирования степени риска формирования пролапса тазовых органов у женщин. Патент RU 2766168 С1. 08.02.2022; Зиганшин А.М. Программа оценки риска развития пролапса тазовых органов. Программа для ЭВМ RU 2021614516. 25.03.2021.

Флогэнзим® представляет собой комбинацию двух высокоактивных протеолитических энзимов (бромелаина и трипсина) и рутозида тригидрата, которые обладают синергическим взаимодействием. Экзогенный трипсин расщепляет белковые детриты, фибрин и воспалительные медиаторы, уменьшает отек, боль и воспаление [7, 8]. Бромелаин обладает протеолитической и противовоспалительной активностью, а рутозид, являющийся биофлавоноидом с антиоксидантными свойствами, усиливает действие ферментов и нормализует проницаемость сосудов. До настоящего времени не проведено клинических исследований по применению указанной комбинации для улучшения исходов оперативного лечения ПТО [9–12].

Цель исследования – оценить влияние ЛП Флогэнзим® на течение послеоперационного периода у женщин, перенесших оперативное лечение ПТО.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В открытое одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование включены 124 пациентки, перенесшие оперативное лечение по поводу ПТО, включая следующие показания: N81.1 – цистоцеле, N81.2 – неполное выпадение матки и влагалища, N81.3 – полное выпадение матки и влагалища, N81.6 – ректоцеле, а также различные сочетания форм. Исследование проводили на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО БГМУ в гинекологическом отделении ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова» в течение 2023–2024 гг.

Критерии включения: проведение оперативного лечения по поводу ПТО.

Критерии невключения: наличие декомпенсированных хронических заболеваний, перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза в анамнезе.

Критерии исключения: добровольный отказ пациентки от участия в исследовании, прием менее 80% исследуемых препаратов на курс, нарушение процедур протокола.

Рандомизация. После подписания информированного добровольного согласия пациентку включали в одну из групп наблюдения. Рандомизацию осуществляли с помощью таблицы случайных чисел. Пациентки основной группы перед оперативным лечением получали однократную антибиотикопрофилактику и ЛП Флогэнзим® (n=64), а пациентки группы сравнения (n=60) – только антибиотикопрофилактику, проведенную однократно перед оперативным лечением.

Методы лечения. Антибиотикопрофилактика включала назначение всем пациенткам противомикробного препарата цефазолин (Цефазолин-АКОС, Россия) по 1,0 г внутривенно однократно за 60 мин до оперативного вмешательства. Терапия энзимами включала назначение в пред- и послеоперационном периоде кишечнорастворимых таблеток Флогэнзим® (таблеток кишечнорастворимых, покрытых оболочкой), содержащих бромелаин 450 FIP Ед. (90,0 мг), трипсин 1440 FIP Ед. (48,0 мг), рутозида тригидрат 100,0 мг (Мукос Фарма ГмбХ и Ко, КГ, Германия), в дозе по 3 таблетки 3 раза в сутки за день до операции и далее в послеоперационном периоде в течение 4 нед. Выбранный режим дозирования имеет свое обоснование. Согласно имеющимся фармакологическим данным ЛП Флогэнзим обладает накопительным эффектом. Установлено, что в первые несколько суток концентрация энзимов в кровотоке повышается и нарастает с каждым приемом препарата [13]. Соответственно, для достижения максимального терапевтического эффекта Флогэнзим назначали за сутки до операции. Пациентки обеих групп получали наркотические и ненаркотические анальгетики (трамадол, нестероидные противовоспалительные препараты кетопрофен и кеторолак) в зависимости

Таблица 1. Сравнение пациенток исследуемых групп по ряду основных параметров

Table 1. Comparison of patients in the study groups according to a number of key parameters

Параметр исследования	Группы исследования		Тестовая статистика
	основная (n=64)	сравнения (n=60)	
Возраст, лет	63,0 (56,8; 69,0)	61,0 (54,3; 68,0)	U=2639,5; p=0,24
Менархе, лет	14,0 (13,0; 16,0)	15,0 (13,0; 16,0)	U=2798,5; p=0,63
Число беременностей	5,0 (4,0; 7,0)	5,0 (3,0; 7,0)	U=2428,5; p=0,051
Число родов	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	U=2507,0; p=0,08

от выраженности БС. Все ЛП использовали в соответствии с действующими инструкциями, опубликованными в Государственном реестре лекарств (<https://grls.minzdrav.gov.ru>).

Методы обследования. Всем пациенткам обеих групп при поступлении проводили обследование согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “Акушерство и гинекология”» (зарегистрирован в Минюсте России 12.11.2020 №60869) в полном объеме. Выполняли комплексное обследование пациенток с использованием клинических, принятых в гинекологии, и лабораторных методов диагностики. До включения пациенток в исследование и начала лечения путем опроса собирали данные и оценивали социальные показатели, общий и гинекологический анамнез. Материалом динамического наблюдения при поступлении и выписке из стационара стали клинический и биохимический анализы крови. Клиническую эффективность терапии оценивали ежедневно на протяжении всей госпитализации по следующим параметрам: температура тела, БС по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), местные изменения в зоне операции (гиперемия, гематома, отек, выделения из влагалища, нарушения мочеиспускания). Оперативные вмешательства выполняли в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Статистический анализ. Расчеты осуществляли с использованием языка программирования R version 4.1.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) и GraphPad Prism 10 (GraphPad Software Inc., Graphpad Holdings LLC, San Diego, CA, USA). Нормальность распределения признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку при нормальном распределении применяли критерий Манна–Уитни (U), при распределении, отличном от нормального, – критерий Стьюдента (t), а для сравнения значений двух зависимых групп – критерий Уилкоксона, который автоматически преобразуется в величину Z (z-score). Номинальные данные описывали с указанием процентных долей и абсолютных значений. Номинальные данные исследования сравнивали при помощи критерия хи-квадрата Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Для сравнения двух малых независимых групп номинальных данных использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность (χ^2), для сравнения нескольких малых независимых групп – хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие (χ^2), а для сравнения двух зависимых групп показателей – критерий Мак-Нимара (χ^2). Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым [14–18].

Таблица 2. Распределение категорий МТ в группах исследования
Table 2. Distribution of body weight categories in study groups

Категория МТ	Группы исследования, абс. (%)		Оценка значимости различий
	основная (n=64)	сравнения (n=60)	
Дефицит МТ	7 (10,9)	4 (6,7)	$\chi^2=1,94$, df=5; p=0,87
Нормальная МТ	15 (23,5)	14 (23,3)	
Избыточная МТ	18 (28,1)	20 (33,3)	
Ожирение			
1-й степени	14 (21,9)	12 (20,0)	
2-й степени	8 (12,5)	6 (10,0)	
3-й степени	2 (3,1)	4 (6,7)	

Таблица 3. Медико-социальная характеристика обследованных женщин
Table 3. Medical and social characteristics of the examined women

Показатели	Группы исследования, абс. (%)		Оценка значимости различий
	основная (n=64)	сравнения (n=60)	
Образование			
Среднее	10 (15,6)	8 (13,3)	$\chi^2=0,76$, df=2; p=0,68
Среднеспециальное	43 (67,2)	38 (63,3)	
Высшее	11 (17,2)	14 (23,4)	
Место проживания			
Сельская местность	31 (48,4)	18 (30,0)	$\chi^2=4,41$, df=1; p=0,04
Город	33 (51,6)	42 (70,0)	
Род деятельности			
Работающие	14 (21,9)	24 (40,0)	$\chi^2=8,59$, df=3; p=0,04
Неработающие	13 (20,3)	15 (25,0)	
Домохозяйки	13 (20,3)	11 (18,3)	
Пенсионерки	24 (37,5)	10 (16,7)	

Таблица 4. Распределение пациенток в зависимости от классификационной принадлежности ПТО в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра
Table 4. Distribution of patients depending on the classification of pelvic organ prolapse in accordance with ICD-X

Классификационная принадлежность ПТО	Группы исследования, абс. (%)		Оценка значимости различий
	основная (n=64)	сравнения (n=60)	
N81.1	46 (71,9)	41 (68,4)	$\chi^2=1,94$; p=0,67
N81.2	35 (54,7)	30 (50,0)	$\chi^2=0,27$; p=0,6
N81.3	26 (40,6)	23 (38,3)	$\chi^2=0,07$; p=0,8
N81.6	15 (23,4)	9 (15,0)	$\chi^2=2,79$; p=0,1
Сочетание форм	58 (90,6)	43 (71,7)	$\chi^2=7,37$; p=0,007

Результаты

Общие сведения о пациентках

Пациентки обследуемых групп исходно сопоставимы по основным параметрам (табл. 1).

Пациентки также сопоставимы по распределению категорий массы тела (МТ); табл. 2.

Уровень образования у пациенток обследуемых групп был сопоставим, однако в группе сравнения преобладали городские трудоспособные пациентки со среднеспециальным образованием (табл. 3).

В целом группы исследования сопоставимы по классификационной принадлежности ПТО в соответствии с Меж-

Таблица 5. Сравнительные данные о частоте и структуре соматических заболеваний в группах исследования
Table 5. Comparative data on the frequency and structure of somatic diseases in the study groups

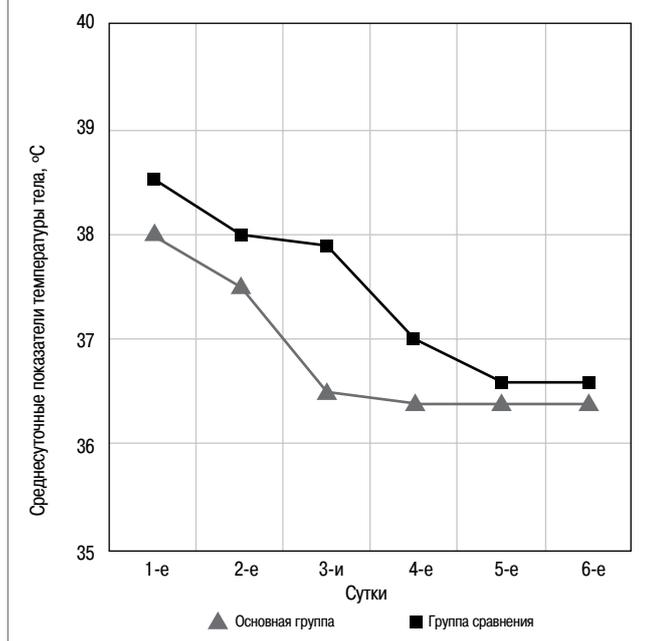
Нозология, абс. (%)	Группы исследования		Оценка значимости различий
	основная (n=64)	сравнения (n=60)	
Класс III (D50-D59). Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы (анемии, связанные с питанием)	2 (3,1)	1 (1,7)	$\chi^2=0,01$; p=0,96
Класс IV (E00-E90). Болезни эндокринной системы (ожирение, сахарный диабет)	22 (34,4)	16 (26,7)	$\chi^2=0,87$; p=0,35
Класс VI. Болезни нервной системы [G00-G99] (нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу)	5 (7,8)	3 (5,0)	$\chi^2=0,07$; p=0,79
Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата [H00-H59] (миопия, болезни хрусталика, глаукома, нарушения рефракции и аккомодации)	13 (20,3)	7 (11,7)	$\chi^2=1,71$; p=0,19
Класс IX. Болезни системы кровообращения [I00-I99] (артериальная гипертензия, болезни вен, варикозное расширение вен нижних конечностей, инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая ишемическая болезнь сердца)	45 (70,4)	32 (53,4)	$\chi^2=3,79$; p=0,052
Класс X (J00-J99). Болезни органов дыхания (хронический тонзиллит, хронический трахеобронхит, хроническая обструктивная легочная болезнь, астма)	24 (37,5)	15 (25,0)	$\chi^2=2,24$; p=0,14
Класс XI. Болезни органов пищеварения [K00-K93] (дискинезия желчевыводящих путей, гастрит и дуоденит, болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, запоры, хроническая трещина заднего прохода, заболевания ротовой полости, аппендэктомия, холецистэктомия, геморрой и перипростатический венозный тромбоз, грыжи)	49 (76,6)	37 (61,7)	$\chi^2=3,23$; p=0,07
XIII (M00-M99). Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (артропатии, артрозы, деформирующие дорсопатии, плоскостопие, поражение межпозвоночных дисков, остеохондроз позвоночника)	13 (20,3)	16 (26,7)	$\chi^2=0,7$; p=0,4
Класс XIV (N00-N99). Болезни мочеполовой системы (мочекаменная болезнь, инфекция мочевыводящих путей)	10 (15,6)	5 (8,3)	$\chi^2=1,58$; p=0,21
XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин [S00-T98] (травмы области тазобедренного сустава и бедра)	2 (3,1)	0 (0,0)	$\chi^2=0,45$; p=0,51
Количество соматических заболеваний/среднее количество случаев на 1 пациентку	3,55±0,36	2,78±0,24	t=1,78, df=122; p=0,08

дународной классификацией болезней 10-го пересмотра, однако в основной группе более часто встречались сочетанные формы, что увеличивало риски как послеоперационных осложнений, так и рецидива (табл. 4).

Исследуемые группы сопоставимы между собой как по частоте, так и по структуре соматической патологии. Среднее количество соматических заболеваний составило 3,55±0,36 и 2,78±0,24 в основной и группе сравнения соответственно (табл. 5).

Оценка эффективности лечения

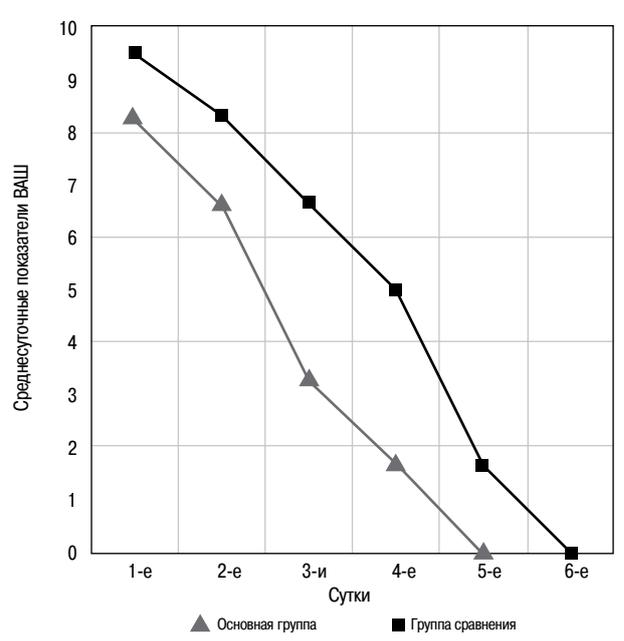
Мониторинг температуры тела пациенток проводили 2 раза в день ежедневно, что позволило выявить значимые отличия температурной кривой в группах исследования.

Рис. 1. Динамика температуры тела у пациенток исследуемых групп.**Fig. 1. Dynamics of body temperature in patients of the study groups.**

В основной группе максимальная среднесуточная температура в первые сутки составила 38°C, в группе сравнения – 38,5°C. У большинства пациенток основной группы нормализация среднесуточной температуры произошла на 3-е сутки, группы сравнения – на 5-е сутки (рис. 1).

Ежедневную оценку боли по ВАШ выполняли каждые 3 ч в покое, что позволило выявить особенности динамики снижения выраженности БС в группах исследования (рис. 2).

В 1-е сутки после операции результат 10 баллов наблюдали у всех пациенток, что требовало назначения наркотических и ненаркотических анальгетиков (внутримышечных инъекций трамадола по 100 мг каждые 6 ч и кеторолака по 30 мг каждые 8 ч). Через 15 мин после выполнения анальгезии в основной группе интенсивность БС снизилась у 20 (31,2%) пациенток с исходных 6–7 до 1–2 баллов. Полностью БС купирован с исходных 5–6 баллов у 44 (68,7%) женщин. В группе сравнения у 15 (25%) пациенток интенсивность БС снизилась с исходных 6–7 баллов до 1–2. У 9 (15,0%) пациенток выраженность БС снизилась с исходных 7 до 4 баллов. У 36 (60,0%) пациенток боль купирована полностью с исходных 5–6 баллов. Соответственно, интенсивность БС в группе сравнения снизилась в среднем на 4 балла. Однако при оценке состояния пациенток через 60 и 95 мин после выполнения анальгезии выявлено, что у 8 (13,3%) пациенток группы сравнения произошел рецидив БС, что потребовало повторного внутривенного введения трамадола в дозе 100 мг. На 2-е сутки послеоперационного периода интенсивность боли в основной группе снизилась, что позволило перейти на ненаркотические анальгетики, в отличие от группы сравнения, где БС сохранялся на прежнем уровне и потребовал применения наркотических анальгетиков еще в течение суток. БС у пациенток основной группы значительно регрессировал уже на 3-и сутки в сравнении с пациентками группы сравнения. Несмотря на то что объем оперативных вмешательств у пациенток обеих групп был сопоставимым, у пациенток основной группы удалось сократить сроки и

Рис. 2. Динамика интенсивности боли по ВАШ у пациенток исследуемых групп.**Fig. 2. Dynamics of pain intensity according to VAS in patients of the study groups.**

кратность введения наркотических анальгетиков в течение 1-х суток, затем перейти на ненаркотические и полностью отказаться от них уже на 5-е сутки, при этом в группе сравнения БС сохранялся в течение 6 дней.

Клиническое течение послеоперационного периода при сопоставлении результатов на 1-е сутки и при выписке статистически значимо не различалось в группах исследования. Однако следует обратить внимание, что в основной группе отек и гиперемия в области зоны операции исчезли на 3-и сутки, в то время как в группе сравнения – только на 5-е сутки. У пациенток, принимавших Флогэнзим®, отмечена более выраженная положительная динамика в отношении снижения частоты встречаемости геморрагических выделений из влагалища (табл. 6).

На момент выписки клиническое улучшение, которое включало полностью удовлетворительное состояние операционной раны, температуру тела, отсутствие жалоб, восстановление самостоятельного мочеиспускания и дефекации, зарегистрировано у 93,7% (n=60) пациенток основной группы и у 81,7% (n=49) женщин группы сравнения, что указывает на наличие значительной положительной тенденции, хотя и не является статистически значимым ($\chi^2=3,19; p=0,08$).

У пациенток, принимавших Флогэнзим®, отмечена более благоприятная динамика в отношении абсолютно всех изучаемых показателей общего (клинического) анализа крови, за исключением скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Относительная стабильность СОЭ свидетельствует о положительном влиянии препарата Флогэнзим на процессы заживления раны во влагалище (табл. 7).

Пациентки исследуемых групп в пред- и послеоперационном периоде статистически значимо не различались по большинству параметров биохимического анализа крови, что не позволяет сделать выводы о значимости применения Флогэнзим® при первичном анализе данных. Однако пациентки исследуемых групп различались по уровню креатинина при госпитализации и выписке, что не изменило клиническую картину биохимических показателей, т.к. зна-

Таблица 6. Клиническое течение послеоперационного периода у пациенток в группах исследования
Table 6. Clinical manifestations of the postoperative period

Показатели	Группы исследования, абс. (%)						Статистическая значимость различий между исследуемыми группами	
	основная (n=64)			сравнения (n=60)			1-е сутки	при выписке
	1-е сутки	при выписке	значимость динамических изменений	1-е сутки	при выписке	значимость динамических изменений		
Отек	5 (7,8)	0 (0,0)	$\chi^2=58,0; p<0,001$	8 (13,3)	2 (3,3)	$\chi^2=45,4; p<0,001$	$\chi^2=0,5; p=0,48$	$\chi^2=0,58; p=0,45$
Гиперемия	4 (6,2)	0 (0,0)	$\chi^2=59,0; p<0,001$	8 (13,3)	0 (0,0)	$\chi^2=51,0; p<0,001$	$\chi^2=1,06; p=0,3$	NaN; p=1,0
Гематома	1 (1,6)	0 (0,0)	$\chi^2=62,0; p<0,001$	6 (10,0)	0 (0,0)	$\chi^2=53,0; p<0,001$	$\chi^2=2,71; p=0,1$	NaN; p=1,0
Геморрагические выделения из влагалища	16 (25,0)	3 (4,7)	$\chi^2=47,0; p<0,001$	21 (35,0)	6 (10,0)	$\chi^2=235; p<0,001$	$\chi^2=0,37; p=0,54$	$\chi^2=0,63; p=0,43$
Катетеризация мочевого пузыря	64 (100,0)	0 (0,0)	NaN; p<0,001	60 (100,0)	0 (0,0)	NaN; p<0,001	NaN; p=1,0	NaN; p=1,0
Нарушения мочеиспускания	8 (12,5)	0 (0,0)	$\chi^2=55,0; p<0,001$	15 (25,0)	3 (5,0)	$\chi^2=35,9; p<0,001$	$\chi^2=3,2; p=0,07$	$\chi^2=1,5; p=0,22$

Таблица 7. Сравнение показателей клинического анализа крови у пациенток исследуемых групп
Table 7. Dynamics of general blood analysis in patients of the study groups

Показатели	Основная (n=64)			Сравнения (n=60)			Статистическая значимость различий между исследуемыми группами	
	перед операцией	при выписке	значимость динамических изменений	перед операцией	при выписке	значимость динамических изменений	перед операцией	при выписке
Гемоглобин, г/л	128,0 (118,0; 135,0)	117,0 (107,8; 128,0)	Z=-4,2; p<0,001	134,0 (128,0; 139,0)	125,0 (115,0; 132,0)	Z=-6,8; p<0,001	U=2022,5; p<0,001	U=2503,0; p=0,007
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,5 (4,2; 4,8)	4,2 (3,8; 4,5)	Z=-5,5; p<0,001	4,5 (4,3; 4,9)	4,2 (3,9; 4,5)	Z=-6,2; p<0,001	U=2994,0; p=0,43	U=3039,5; p=0,41
Гематокрит, %	36,9 (32,3; 39,8)	36,0 (31,9; 39,1)	Z=-2,4; p=0,02	40,0 (38,2; 41,4)	37,3 (35,3; 40,2)	Z=-4,0; p<0,001	U=697,5; p=0,002	U=2563,0; p=0,012
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	277,5 (240,3; 373,2)	265,0 (227,0; 316,5)	Z=-2,3; p=0,02	243,0 (209,0; 296,0)	290,0 (241,0; 332,0)	Z=-5,8; p<0,001	U=2200,5; p<0,001	U=2747,5; p=0,06
СО ₂ , мм/ч	14,5 (10,0; 20,0)	14,3 (9,0; 16,0)	Z=-1,7; p=0,09	11,0 (8,0; 16,0)	13,2 (9,0; 15,0)	Z=-2,3; p=0,02	U=1826,5; p=0,03	U=2630,5; p=0,05
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,5 (5,5; 7,9)	7,3 (5,8; 8,9)	Z=-2,4; p=0,02	5,6 (4,7; 6,9)	6,5 (5,2; 7,8)	Z=-4,6; p<0,001	U=2161,5; p<0,001	U=2478,5; p=0,005

чения креатинина в обеих исследуемых группах не выходили за пределы референсных значений.

Обсуждение

До настоящего времени профилактика и лечение послеоперационных осложнений у хирургических больных остаются актуальной задачей. По мнению академика В.И. Стручкова (1949 г.), снижение послеоперационных осложнений, улучшение послеоперационного периода определяются комплексным методом терапии, «а не только местным» лечением раны, каким бы полезным оно ни было. В настоящее время борьба с послеоперационными осложнениями и их профилактика в основном осуществляются применением антибиотиков. Однако негативным последствием оперативного лечения ПТО является высокая частота рецидивов, что не удовлетворяет хирургов и пациенток ввиду сохраняющихся в послеоперационном периоде расстройств функции тазовых органов.

Системная энзимотерапия (СЭТ) – это современный метод лечения, основанный на применении комбинации высокоактивных гидролитических ферментов. СЭТ способна оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее, тромبو- и фибринолитическое, антиагрегантное, противоотечное действие, а также повышать эффективность антибиотикотерапии, которая оценивается в способности оказывать разрушающее действие на биопленки, повышать концентрацию антибиотика в очаге воспаления и снижать побочные эффекты противомикробных препаратов. Согласно И.А. Аполихиной (2023 г.) проведение СЭТ можно расценивать как дополнение к традиционному лечению в до- и послеопера-

ционном периоде, что позволяет уменьшить отек тканей, предупредить избыточное образование спаек и развитие фиброза [4]. При использовании СЭТ сокращаются сроки всех стадий репаративной регенерации на фоне уменьшения воспалительной реакции. Все это влияет на результаты оперативного лечения, способствует нормализации функционального состояния стенки влагалища, мочевого пузыря и прямой кишки, улучшает мочеиспускание, дефекацию и сексуальную функцию. Достигнутые в исследовании клинические эффекты при применении СЭТ в послеоперационном периоде позволяют улучшить результаты как в моменте, так и в долгосрочной перспективе, что подтверждается в работе А.Ж. Нурмакова и соавт. (2019 г.). В исследовании с участием 1327 хирургических пациентов установлено, что применение Флогэнзим® более чем в 2 раза снижает частоту возникновения местных и общих осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде [19].

Различные ферменты в организме человека необходимы для улучшения процессов, гидролиза белков в клетках и тканях, включая ангиогенез, морфогенез и восстановление тканей, благодаря которым уменьшаются боль, отек и время заживления тканей. Данные фармакологические эффекты подтверждены нашей клинической практикой и схожи с результатами метаанализа на основании 6 рандомизированных клинических исследований с участием 774 пациентов. При оценке БС и признаков воспалительного процесса у травматологических пациентов Флогэнзим® показал сопоставимую эффективность с нестероидными противовоспалительными препаратами и превосходный профиль переносимости/безопасности, выражающийся значительно

более низким риском возникновения нежелательных явлений, связанных с лечением [20]. Ускорение заживления тканей прямо и косвенно продемонстрировано в исследованиях А.Ж. Нурмакова и соавт. (2009, 2016 гг.). Доказано, что дополнительное назначение Флогэнзим® в раннем послеоперационном периоде способствовало заживлению тканей первичным натяжением и на 2 суток сокращало сроки пребывания в стационаре [19, 21].

По результатам исследования показано, что дополнение традиционного лечения препаратами, содержащими энзимы, повышает репаративный эффект, защищает ткани от окислительного стресса, улучшает клеточную передачу сигналов и иммунную функцию организма [9]. В результате СЭТ ослабляется чрезмерная физиологическая реакция организма на болезни и повреждения, что позволяет более эффективно использовать механизмы, способствующие восстановлению поврежденных структур. Значимая положительная тенденция маркеров воспалительного процесса (СОЭ и лейкоцитоза) установлена в результатах данного исследования и в плацебо-контролируемом исследовании И.Г. Трухановой, в котором Флогэнзим® применяли для коррекции иммунных нарушений у больных с травматической болезнью [22]. Основным структурным компонентом Флогэнзима® является трипсин, представляющий собой эндопептидазу, которая избирательно гидролизует пептидные цепи по остаткам аргинина и лизина. Он также может гидролизовать натуральные или денатурированные белки, фибронектин и муцин до более мелких пептидов или аминокислот [10]. Данный избирательный гидролитический эффект трипсина, который в основном связан со структурой белка, способен гидролизовать денатурированный белок, возникающий при воздействии внешних физических или химических факторов, что позволяет усилить обезболивающий эффект при назначении анальгетиков. После денатурации структура белков-субстратов становится более рыхлой, обнажаются специфические участки гидролиза, что позволяет трипсину расщеплять их на более короткие аминокислотные цепочки [11].

Отличительными особенностями трипсина при терапевтическом применении являются усиление способности проникновения ЛП и антибиотиков в пораженный участок и способность оказывать вспомогательное воздействие на всасывание лекарств [12]. Таким образом, трипсин, входящий в состав Флогэнзим®, способен оказывать противовоспалительное, противоотечное, ранозаживляющее и противомикробное действие как прямым, так и непрямым способом. Он непосредственно воздействует на область поражения, расщепляя денатурированные белки, а также вследствие тромбо- и фибринолитических, антиагрегантных, противовоспалительных и противомикробных свойств способствует ускоренному заживлению послеоперационной раны. Бромелайн, входящий в состав препарата Флогэнзим®, обеспечивает дополнительное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие в условиях воспалительного процесса в послеоперационной ране. Так, согласно актуальному систематическому обзору (2024 г.) бромелайн в дополнение к ускорению процесса заживления снижает сверхпроизводство интерлейкина-1 β , 6 и фактора некроза опухоли α , вызывая модуляцию воспалительной реакции за счет снижения простагландинов и активации каскадных реакций, которые запускают нейтрофилы и макрофаги [23].

Заключение

Препарат Флогэнзим® в стандартной схеме лечения в пред- и послеоперационном периоде при оперативном

лечении ПТО способен благоприятно воздействовать на мобильные механизмы пролиферации морфологических элементов поврежденных тканей и стабилизировать биохимические показатели. Все это улучшает репаративные процессы при заживлении послеоперационной раны во влагалище, позволяет снизить количество осложнений и рецидивов в долгосрочной перспективе.

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 был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ (протокол №54 от 2019 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Bashkir State Medical University (protocol №54 dated 2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with 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. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru>. Ссылка активна на 30.12.2024 [Federal'naia sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Available at: <https://rosstat.gov.ru>. Accessed: 30.12.2024 (in Russian)].
2. Зиганшин А.М. Пролапс гениталий: персонифицированная тактика прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Уфа, 2023 [Ziganshin AM. Prolaps genitali: personifitsirovannaia taktika prognozirovaniia, diagnostiki, lecheniia i profilaktiki. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Ufa, 2023 (in Russian)].
3. Tevis SE, Cobian AG, Truong HP, et al. Implications of Multiple Complications on the Postoperative Recovery of General Surgery Patients. *Ann Surg*. 2016;263(6):1213-8. DOI:10.1097/SLA.0000000000001390
4. Аполихина И.А. Роль системной энзимотерапии препаратом Флогэнзим в профилактике послеоперационных осложнений в гинекологической практике. *Фарматека*. 2023;4-5:133-7 [Apolikhina IA. The role of systemic enzyme therapy with the drug Phlogenzym in the prevention of postoperative complications in

- gynecological practice. *Pharmateka*. 2023;4-5:133-7 (in Russian). DOI:10.18565/pharmateca.2023.4-5.133-137
5. Попандопуло В.А., Тарабанова О.В., Ордокова А.Н. Проллапс тазовых органов у женщин: причины, патогенез, хирургическое лечение: учебно-методическое пособие. Майкоп. 2024 [Popandopulo VA, Tarabanova OV, Ordokova AN. Prolaps tazovykh organov u zhenshchin: prichiny, patogenez, khirurgicheskoe lechenie: uchebno-metodicheskoe posobie. Maikop. 2024 (in Russian)].
 6. Каюмова Д.Т. Важность санации кишечника перед пластической операцией влагалища и промежности. Режим доступа: <http://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/72>. Ссылка активна на 30.12.2024 [Kaiumova DT. Vazhnost' sanatsii kishchnika pered plasticheskoi operatsiei vlagalishcha i promezhnosti. Available at: <http://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/72>. Accessed: 30.12.2024 (in Russian)].
 7. Asano-Kato N, Fukagawa K, Okada N, et al. Trypsin increases proliferative activity of human conjunctival fibroblasts through protease-activated receptor-2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4622-6. DOI:10.1167/iovs.05-0388
 8. Ohlsson B, Yusa T, Rehfeld JF, et al. Effects of intraluminal trypsin and bile on the exocrine and endocrine pancreas after pancreaticobiliary diversion and biliodigestive shunt. *Pancreas*. 2000;20(2):170-6. DOI:10.1097/00006676-200003000-00010
 9. Kerkhoffs GM, Struijs PA, de Wit C, et al. A double blind, randomised, parallel group study on the efficacy and safety of treating acute lateral ankle sprain with oral hydrolytic enzymes. *Br J Sports Med*. 2004;38(4):431-5. DOI:10.1136/bjsm.2002.004150
 10. Huijghebaert S, Vanham G, Van Winckel M, Allegaert K. Does Trypsin Oral Spray (Viruprotect®)/ColdZyme®) Protect against COVID-19 and Common Colds or Induce Mutation? Caveats in Medical Device Regulations in the European Union. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5066. DOI:10.3390/ijerph18105066
 11. Henrotin YE, Michlmayr C, Rau SM, et al. Combination of Enzymes and Rutin to Manage Osteoarthritis Symptoms: Lessons from a Narrative Review of the Literature. *Rheumatol Ther*. 2022;9(5):1305-37. DOI:10.1007/s40744-022-00472-7
 12. Yu RL, Chen SW, Li LQ, et al. Drug treatment and prognosis of community-acquired pneumonia in the elderly. *Medical Frontier*. 2019;9(27):2.
 13. Lorkowski G. Gastrointestinal absorption and biological activities of serine and cysteine proteases of animal and plant origin: review on absorption of serine and cysteine proteases. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2012;4(1):10-27.
 14. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа данных биомедицинских исследований с помощью пакета программ SPSS (доступным языком). М.: Логосфера, 2022 [Mudrov VA. Algoritmy statisticheskogo analiza dannykh biomeditsinskikh issledovaniy s pomoshch'iu paketa program SPSS (dostupnym iazykom). Moscow: Logosfera, 2022 (in Russian)].
 15. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:140-50 [Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabajkalskij medicinskij vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;1:140-50 (in Russian)]. DOI:10.52485/19986173_2020_1_140
 16. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:151-63 [Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabajkalskij medicinskij vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;1:151-63 (in Russian)]. DOI:10.52485/19986173_2020_1_151
 17. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;2:169-76 [Mudrov VA. Algorithms for performing data correlation analysis in biomedical research using the SPSS software package. *Zabajkalskij medicinskij vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;2:169-76 (in Russian)]. DOI:10.52485/19986173_2020_2_169
 18. Мудров В.А. Алгоритмы регрессионного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;2:177-90 [Mudrov VA. Regression analysis algorithms in biomedical research using the spss software package. *Zabajkalskij medicinskij vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;2:177-90 (in Russian)]. DOI:10.52485/19986173_2020_2_177
 19. 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. *Meditcina*. 2016;6:22-8 (in Russian)].
 20. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH, Wigand R, Essner U. Efficacy, tolerability, and safety of an oral enzyme combination vs diclofenac in osteoarthritis of the knee: results of an individual patient-level pooled reanalysis of data from six randomized controlled trials. *J Pain Res*. 2016;9:941-61. DOI:10.2147/JPR.S108563
 21. Нурмаков А.Ж., Надыров М.Т., Калиев А.К. Применение системной энзимотерапии в комплексе профилактики послеоперационных осложнений. *Вестник хирургии Казахстана*. 2009;1(17):54-5 [Nurmakov AZh, Nadyrov MT, Kaliev AK. Primenenie sistemnoi enzimoterapii v komplekse profilaktiki posleoperatsionnykh oslozhnenii. *Vestnik khirurgii Kazakhstana*. 2009;1(17):54-5 (in Russian)].
 22. Труханова И.Г. Использование энзимотерапии в коррекции иммунных нарушений при травматической болезни. *Медицинская иммунология*. 2003;(3-4):407-8 [Trukhanova IG. Ispol'zovanie enzimoterapii v korrektsii immunnykh narushenii pri travmaticheskoi bolezni. *Meditinskaiia immunologiya*. 2003;(3-4):407-8 (in Russian)].
 23. Alves Nobre T, de Sousa AA, Pereira IC, et al. Bromelain as a natural anti-inflammatory drug: a systematic review. *Nat Prod Res*. 2025;39(5):1258-21. DOI:10.1080/14786419.2024.2342553

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 05.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Гибридная реконструкция тазового дна с применением влагалищного лоскута с унилатеральной апикальной фиксацией в коррекции постгистерэктомического пролапса

Д.Д. Шкарупа, Р.А. Шахалиев[✉], Н.Д. Кубин, А.С. Шульгин, З.И. Мульдаров, Ф.П. Султонов

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить анатомическую эффективность и безопасность гибридной реконструкции тазового дна с использованием влагалищного лоскута и унилатеральной апикальной фиксации у женщин с постгистерэктомическим пролапсом.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 62 пациентки с пролапсом купола культы влагалища II–IV степени (по классификации POP-Q – Pelvic Organ Prolapse Quantifications System), которым сделана хирургическая коррекция по оригинальной методике. Первичной конечной точкой считали анатомическую эффективность, вторичными – изменение качества жизни (опросники PFDI-20, ICIQ-SF) и удовлетворенность результатами лечения.

Результаты. Средняя продолжительность наблюдения – 14,86 мес. Анатомическая эффективность метода составила 93,5%, случаев эрозии импланта и хронической тазовой боли не зафиксировано. Значимое улучшение симптомов дисфункции тазового дна достигнуто по всем субшкалам опросника PFDI-20 ($p < 0,001$). Длина влагалища статистически значимо увеличилась. В 6,5% случаев зарегистрирован рецидив пролапса, потребовавший повторной коррекции. В ходе операции отмечено 2 случая повреждения мочевого пузыря, не повлиявшие на конечный результат.

Заключение. Гибридная реконструкция тазового дна с применением влагалищного лоскута с унилатеральной апикальной фиксацией продемонстрировала высокую анатомическую эффективность и безопасность в коррекции постгистерэктомического пролапса. Тем не менее необходимы дальнейшие проспективные исследования с включением контрольных групп и более длительным периодом наблюдения.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, влагалищный лоскут, постгистерэктомический пролапс, коррекция постгистерэктомического пролапса

Для цитирования: Шкарупа Д.Д., Шахалиев Р.А., Кубин Н.Д., Шульгин А.С., Мульдаров З.И., Султонов Ф.П. Гибридная реконструкция тазового дна с применением влагалищного лоскута с унилатеральной апикальной фиксацией в коррекции постгистерэктомического пролапса. Гинекология. 2025;27(2):148–152. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203281

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Hybrid pelvic floor reconstruction using a vaginal flap with unilateral apical fixation in the management of post-hysterectomy prolapse: A retrospective study

Dmitry D. Shkarupa, Rustam A. Shakhaliyev[✉], Nikita D. Kubin, Andrei S. Shulgin, Zaynulabid I. Muldarov, Firdavskhuja P. Sultonov
Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the anatomical effectiveness and safety of hybrid pelvic floor reconstruction using a vaginal flap with unilateral apical fixation in women with post-hysterectomy prolapse.
Materials and methods. This retrospective study included 62 female patients with stage II–IV vaginal vault prolapse (according to the POP-Q classification) who underwent a novel surgical technique. The primary endpoint was anatomical success; secondary endpoints included changes in quality of life (PFDI-20, ICIQ-SF questionnaires) and patient satisfaction with treatment outcomes.

Results. The mean follow-up period was 14.86 months. Anatomical success was achieved in 93.5% of cases. No cases of implant erosion or chronic pelvic pain were reported. Significant improvement in pelvic floor dysfunction symptoms was observed across all PFDI-20 subscales ($p < 0.001$). Vaginal length significantly increased postoperatively. Recurrence of prolapse occurred in 6.5% of cases and required reoperation. Two cases of intraoperative bladder injury were noted, which did not affect the final outcomes.

Conclusion. Hybrid pelvic floor reconstruction using a vaginal flap with unilateral apical fixation demonstrated high anatomical efficacy and safety in the correction of post-hysterectomy prolapse. However, further prospective studies with control groups and longer follow-up are needed to confirm these findings.

Keywords: pelvic organ prolapse, vaginal flap, post-hysterectomy prolapse, correction of post-hysterectomy prolapse

For citation: Shkarupa DD, Shakhaliyev RA, Kubin ND, Shulgin AS, Muldarov ZI, Sultonov FP. Hybrid pelvic floor reconstruction using a vaginal flap with unilateral apical fixation in the management of post-hysterectomy prolapse: A retrospective study. Gynecology. 2025;27(2):148–152. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203281

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шахалиев Рустам Алигиметович – врач-гинеколог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ.
E-mail: rustam.shahaliyev@gmail.com

Шкарупа Дмитрий Дмитриевич – д-р мед. наук, дир. Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Кубин Никита Дмитриевич – д-р мед. наук, врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Шульгин Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе – глав. врач Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Мульдаров Зайнулалит Исламович – врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

Султонов Фирдавсхужа Пулотхужаевич – врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

[✉]Rustam A. Shakhaliyev – gynecologist, Saint Petersburg State University.
E-mail: rustam.shahaliyev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2450-7044

Dmitry D. Shkarupa – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University.
ORCID: 0000-0003-0489-3451

Nikita D. Kubin – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University.
ORCID: 0000-0001-5189-4639

Andrei S. Shulgin – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University.
ORCID: 0000-0002-8655-7234

Zaynulabid I. Muldarov – urologist, Saint Petersburg State University.
ORCID: 0009-0006-8898-8851

Firdavskhuja P. Sultonov – urologist, Saint Petersburg State University.
ORCID: 0000-0002-9796-1435

Введение

Постгистерэктомический пролапс (ППП) определяется как опущение купола влагалища (свода влагалища или рубца купола культи влагалища). Такое состояние по определению может развиваться только вследствие утраты апикальной поддержки после выполнения гистерэктомии [1].

Согласно отечественным данным гистерэктомия занимает до 38% в структуре гинекологических операций [2]. Только в США ежегодно выполняется более 400 тыс. подобных вмешательств [3]. Впоследствии у 11% прооперированных женщин может развиться ППП, а 8% пациенткам потребуются хирургическая коррекция по поводу опущения купола культи влагалища [1]. Ключевое звено, приводящее к формированию ППП, – повреждение крестцово-маточных и кардинальных связок, которые отвечают за 1-й уровень поддержки структур тазового дна (ТД), согласно концепции DeLancey [4]. Неудивительно, что риск развития опущения купола влагалища будет в 4,7 раза выше, если экстирпация матки выполнена по поводу пролапса тазовых органов (ПТО), и в 8 раз выше, если стадия ПТО соответствовала II или более [5]. Согласно международным и отечественным рекомендациям существует множество методов коррекции опущения купола культи влагалища с применением как синтетических имплантов (сакроагинопексия, сакроспинальная фиксация, латеральные суспензии), так и нативной реконструкции, в том числе кольпоклеизис [6]. Однако используемые методы хирургической коррекции ППП имеют свои недостатки. Отсутствие шейки матки и снижение кровоснабжения верхней трети влагалища лишают хирурга надежной точки фиксации для синтетического импланта и шовного материала, что, в свою очередь, повышает риск развития рецидива ПТО, который составляет от 0 до 65% согласно данным различных авторов [1, 7–9]. Еще одна сложная задача – изоляция перманентного материала, особенно при трансвагинальном доступе. Так, риск эрозии при коррекции ППП составляет 3–10% [10–13].

Для решения описанных проблем разработана методика гибридной реконструкции ТД, где точкой фиксации служит васкуляризированный лоскут из передней стенки влагалища. Ранее эта методика описана для пациенток с сохранной маткой и показала высокую эффективность и безопасность в коррекции апикального ПТО [14]. Однако очевиден потенциал применения влагалищного лоскута для пациенток именно с выпадением купола культи влагалища. Ранее получен патент на разработанную методику коррекции пролапса тазовых органов с применением влагалищного лоскута*.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность гибридной реконструкции ТД с применением влагалищного лоскута с унилатеральной апикальной фиксацией в коррекции ППП.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены пациентки, которым проведена гибридная реконструкция ТД с применением влагалищного лоскута с унилатеральной апикальной фиксацией в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. Ввиду ретроспективного характера исследования одобрения локального этического комитета не требовалось. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие у пациентки пролапса купола культи влагалища II и более стадии по системе POP-Q

(точка C_≥-1) после проведенной ранее экстирпации матки, согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения – наличие активного воспалительного процесса в области малого таза, активного онкологического заболевания, невозможность амбулаторного наблюдения пациентки, психоэмоциональные заболевания, препятствующие заполнению анкет и опросников.

Методы оценки

Первичная конечная точка – оценка анатомической эффективности в апикальном отделе с использованием системы POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification).

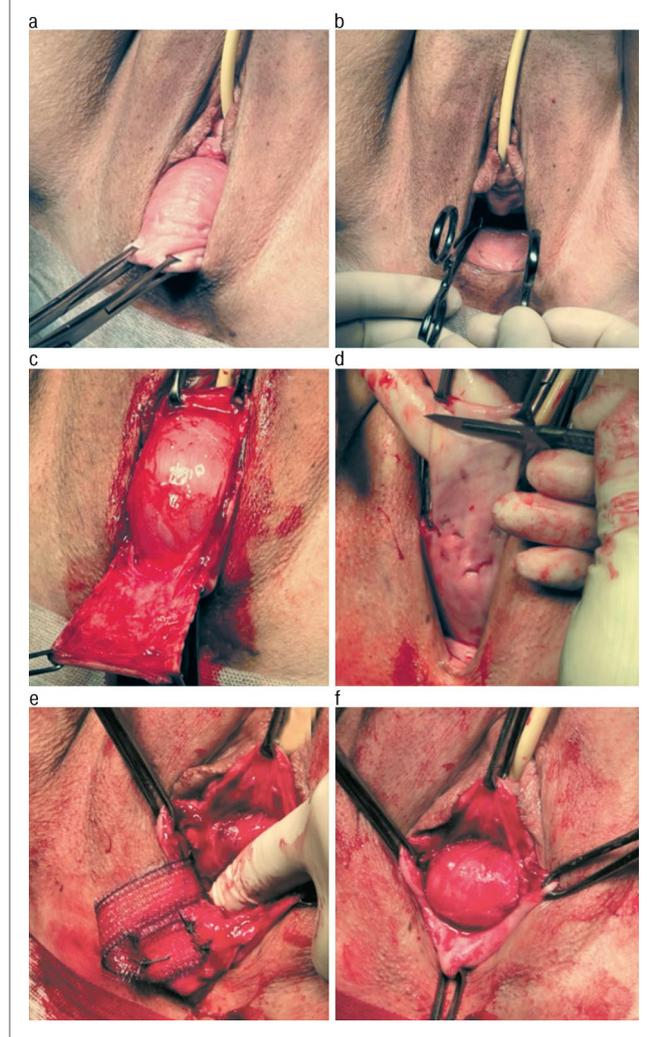
Вторичные конечные точки – субъективная оценка улучшения качества жизни согласно русскоязычным версиям опросников: опросник нарушения функции ТД PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory), состоящий из субшкал POPDI-6 (Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6), CRADI-8 (Colorectal-Anal Distress Inventory 8), UDI – 6 (Urinary Distress Inventory 6), опросник для оценки тяжести степени недержания мочи ICIQ-SF. Удовлетворенность проведенным лечением оценивалась согласно опросникам IMPSS и PGI-I.

Все пациентки прошли стандартный гинекологический осмотр и заполнили специально разработанную для исследования анкету, которая включала социодемографическую информацию, информацию о предшествующем лечении, гинекологическом и акушерском анамнезе.

Описание хирургического вмешательства. Пациентку располагают на операционном столе в литотомической позиции. Производится обработка операционного поля раствором антисептика. В мочевого пузырь устанавливается катетер Фолея №18, баллон наполняется жидкостью до 10 мл. Первым этапом определяется верхушка влагалища. Для этого выполняется наложение зажимов на предполагаемый будущий «апекс» с последующей его репозицией (рис. 1, *a*). В случае правильного подбора влагалище должно быть расправлено и не иметь выраженной деформации в каком-либо отделе (рис. 1, *b*). Далее производится разметка стенки влагалища в месте расположения лоскута размерами не менее 2,5×4 см с основанием в области будущего «апекса» влагалища, далее выполняется гидропрепаровка передней/задней стенки влагалища 20 мл физиологического раствора NaCl 0,9%. Затем производится П-образный разрез в апикальной зоне влагалища по ранее нанесенной разметке (рис. 1, *c*). Осуществляется диссекция паравагинальных тканей в направлении левой или правой сакроспинальной связки, мобилизация и деэпителизация влагалищного лоскута (рис. 1, *d*). Эндопротез УроСлинг-1 (ООО «Линтекс», Санкт-Петербург) проводится через левую или правую крестцово-остистую связку инструментом Урофикс ПЛ (ООО «Линтекс», Санкт-Петербург) по технике «изнутри – наружу», далее протез фиксируется к деэпителизованному лоскуту нитью ПГА 2, Фторэкс 1 (рис. 1, *e*). Выполняется контроль гемостаза, целостности прямой кишки и мочевого пузыря. Производится первичное позиционирование лоскута в апикальном направлении путем тракции за имплант (рис. 1, *f*). Следующим этапом осуществляется передняя/задняя субфасциальная кольпорафия узловыми или непрерывными швами нитью ПГА 2. Слизистая влагалища ушивается непрерывным швом нитью ПГА 0.

Далее при необходимости выполняется задняя кольпорафия и перинеопластика. Операция завершается тампонированием влагалища.

*Шкарупа Д.Д., Шульгин А.С., Кубин Н.Д., Лабетов И.А. Патент № 2760887 С1. Российская Федерация, МПК А61В 17/42. Способ хирургического лечения пролапса органов малого таза у женщин: №2021111642; заявл. 22.04.2021; опубл. 01.12.2021.

Рис. 1. Этапы формирования лоскута, имплантации и фиксации сетчатого эндопротеза (описание в тексте).**Fig. 1. Stages of flap formation, implantation, and fixation of the mesh endoprosthesis (description in text).****Таблица 1. Социодемографическая характеристика пациенток, включенных в исследование****Table 1. Socio-demographic characteristics of the patients included in the study**

Параметр	Значение (n=62)
Возраст, лет	
среднее (ст. откл.)	64,6 (7,3)
диапазон (мин-макс)	49–80
Место проживания, абс. (%)	
город	54 (87)
поселок городского типа	4 (6,5)
село	4 (6,5)
Семейное положение, абс. (%)	
замужем или гражданский брак	41 (66,1)
не замужем	2 (3,2)
разведена	7 (11,3)
вдова	12 (19,4)
Занятость, абс. (%)	
работает	17 (27,5)
не работает	3 (4,8)
на пенсии	42 (67,7)
Индекс коморбидности	
среднее (ст. откл.)	3,87 (1,89)
медiana [Q ₁ ; Q ₃]	4 [2,75; 5]
диапазон (мин-макс)	0–8
ИМТ	
среднее (ст. откл.)	28,91 (4,12)
диапазон (мин-макс)	19,81–39,26
Нет избыточного веса (ИМТ < 25), n (%)	9 (14,52)
Избыточный вес или ожирение (ИМТ ≥ 25), n (%)	53 (85,48)
Уровень физической активности, абс. (%)	
высокий	7 (11,3)
средний	33 (53,2)
низкий	22 (35,5)
Занятия спортом, абс. (%)	
нет	44 (71)
да	7 (11,3)
занималась в прошлом	11 (17,7)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовали программное обеспечение SPSS 27.0. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Количественные данные представляли как среднее значение (стандартное отклонение) и медиану (межквартильный интервал – [Q₁; Q₃]). Качественные данные описывали абсолютными и относительными частотами встречаемости, абс. (%). Сравнение количественных показателей в 2 связанных группах с учетом характера распределения данных проводили с использованием знаково-рангового критерия Вилкоксона. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p=0,05$.

Результаты

Выполнен анализ 62 медицинских карт пациенток с постгистерэктомическим апикальным ПТО, которым проведена хирургическая реконструкция ТД. Срок наблюдения составил $14,86 \pm 5,94$ мес. Структура стадий ПТО согласно классификации POP-Q: у 7 (11,3%) пациенток имелась II стадия, у 42 (67,8%) пациенток – III стадия, у 13 (20,9%) пациенток – IV стадия. Интересен тот факт, что 39 (62,9%) пациенткам, с

их слов, экстирпация выполнена по поводу ПТО, 14 (22,6%) пациенткам ранее выполнялась реконструкция ТД по поводу ПТО после экстирпации матки. Половую жизнь к моменту операции вела 21 (33,9%) пациентка.

Общая информация о пациентках, социодемографический портрет представлены в табл. 1, акушерский анамнез пациенток – в табл. 2.

Средняя продолжительность операции составила $65,48 \pm 23,35$ мин. Хирургические вмешательства включали переднюю кольпорафию у 58 (93,5%) пациенток. Задняя кольпорафия выполнена 53 (85,5%) пациенткам, 49 (79%) также выполнена перинеопластика. В 2 (3,2%) случаях интраоперационно при диссекции передней стенки влагалища поврежден мочевой пузырь, что потребовало дальнейшей катетеризации мочевого пузыря в течение 10 дней. Осложнение не помешало выполнению полного объема запланированного оперативного вмешательства. На контрольной цистографии при удалении уретрального катетера случаев затека контрастного вещества не отмечалось. Повреждений прямой кишки, петель тонкого кишечника не было.

У 4 (6,5%) пациенток при последующем наблюдении отмечался рецидив выпадения купола культы влагалища, потребовавший хирургического лечения, 3 пациенткам выполнена

Таблица 2. Акушерский анамнез пациенток**Table 2. Obstetric history of the patients**

Параметр	Значение (n=62)
<i>Количество беременностей</i>	
медиана [Q ₁ ; Q ₃]	3 (2; 5)
диапазон (мин-макс)	1–9
нет данных (абс., %)	12 (19,4)
<i>Количество родов</i>	
медиана [Q ₁ ; Q ₃]	2 (1; 2)
диапазон (мин-макс)	1–4
<i>Возраст на момент первых родов, лет</i>	
среднее (ст. откл)	23,26 (3,33)
медиана [Q ₁ ; Q ₃]	22,5 [21; 24]
диапазон (мин-макс)	18–34
<i>Осложнения после родов, абс. (%)</i>	
не были	42 (67,7)
были	12 (19,4)
нет данных	8 (12,9)
<i>Акушерский анамнез, абс. (%)</i>	
роды естественные	53 (85,5)
роды кесаревым сечением	2 (3,2)
аборты	15 (24,2)
выкидыши	8 (12,9)
нет данных	6 (9,7)
<i>Возраст на начало менопаузы, лет</i>	
среднее (ст. откл.)	48,63 (5,68)
медиана [Q ₁ ; Q ₃]	50 [47,75; 52]
диапазон (мин-макс)	26–57
нет данных (абс., %)	4 (6,5)

повторная унилатеральная гибридная реконструкция ТД с применением влагалищного лоскута, однако имплант установлен в противоположную сакроспинальную связку. Одной пациентке выполнен тотальный кольпоклеизис ввиду выбора пациентки и отсутствия половой жизни. Развития хронической тазовой боли, эрозии импланта, случаев формирования мукоцеле не наблюдалось. Анатомические результаты лечения согласно классификации POP-Q описаны в табл. 3. После хирургической коррекции ПТО 7 (11,3%) пациенткам выполнена имплантация субуретрального слинга по поводу недержания мочи при напряжении. Оценка качества жизни в до- и послеоперационном периоде представлена в табл. 4.

Обсуждение

Идея разработанной нами методики базировалась на технологии Plastron, описанной в 2000 г. М. Casson и соавт. [15]. Такой подход направлен на устранение дефекта в переднем отделе влагалища и показал высокую анатомическую эффективность (93,48%), однако описаны случаи ранения мочеочника и значимого кровотечения. В нашем исследовании не наблюдалось случаев ранения мочеочника, однако у 2 пациенток интраоперационно отмечены случаи перфорации мочевого пузыря. Данный факт, вероятно, связан с особенностями анатомии ППП, а именно спаечного процесса в области малого таза.

Анатомическая эффективность разработанного метода достигла 93,5% при отсутствии серьезных послеоперационных осложнений, таких как эрозия сетчатого импланта и хроническая газовая боль. Основные методы коррекции ППП – сакроспинальная лигатурная фиксация, сакрокольпопексия и кольпоклеизис. Риск рецидива при сакроспинальной фиксации, согласно данным литературы, составляет 10,3% (95% доверительный интервал 4,4–16,2%) [16]. Однако важно учитывать тот факт, что лигатурная фиксация в клас-

Таблица 3. Точки POP-Q до и после операции**Table 3. POP-Q points before and after surgery**

POP-Q	До операции (n=62) Me [Q ₁ ; Q ₃]	После операции (n=62) Me [Q ₁ ; Q ₃]	p*
Va	3,00 [1,75; 4,00]	-2,00 [-3,00; -1,00]	<0,001
C	2,00 [0,00; 4,00]	-6,00 [-7,00; -5,00]	<0,001
Bp	1,00 [0,00; 3,00]	-2,00 [-3,00; -2,00]	<0,001
tvI	7,00 [6,00; 8,00]	7,50 [6,00; 8,25]	0,004

*Критерий знаковых рангов Вилкоксона.

Таблица 4. До- и послеоперационные данные о качестве жизни**Table 4. Preoperative and postoperative quality of life data**

Опросник	До операции (n=62) Me [Q ₁ ; Q ₃]	После операции (n=62) Me [Q ₁ ; Q ₃]	p*
POPDI-6	50,00 [33,33; 70,83]	0,00 [0,00; 8,33]	<0,001
CRADI-8	31,25 [14,85; 40,63]	3,13 [0,00; 12,50]	<0,001
UDI-6	41,67 [23,96; 58,33]	4,16 [0,00; 16,67]	<0,001
PFDI-20	130,21 [79,43; 160,68]	17,19 [0,00; 34,90]	<0,001
ICIQ-SF	6,00 [0,00; 10,75]	5,00 [1,00; 9,00]	0,391
IMPSS	–	5,00 [5,00; 5,00]	–
PGI-I	–	1,00 [1,00; 1,00]	–

*Критерий знаковых рангов Вилкоксона.

сическом исполнении подразумевает обширную диссекцию сакроспинальной связки, что сопряжено с риском интраоперационных осложнений. В свою очередь, эффективность сакрокольпопексии хорошо задокументирована и составляет от 78 до 100% в срок от 6 мес до 3 лет, а частота повторных операций – 4,4% [17]. Эффективность лапароскопической сакрокольпопексии согласно метаанализу составляет 92% [18]. Сообщаемые осложнения включают повреждение мочеочника – в 1%, значительное кровотечение из пресакральных вен – в 2,6–4,4%, а также эрозию сетчатого импланта на длительном сроке наблюдения – 3,4%. Кроме того, в редких случаях отмечается долгосрочный риск развития дисцита и остеомиелита [19, 20]. Также важно отметить, что лапароскопическая сакрокольпопексия требует лучших хирургических навыков и технического оснащения операционной в сравнении с трансвагинальными методиками.

Ввиду частичного запрета применения трансвагинальных сетчатых имплантов в последнее время новую волну популярности набирают методы нативной коррекции, в том числе и облитерирующие [21]. Эффективность кольпоклеизиса достигает 100%, однако такой метод подходит не всем пациенткам. Согласно международному исследованию, включающему опрос более 13 тыс. пациенток, до 1/3 женщин старшей возрастной группы отмечают важность ведения половой жизни [22]. Гибридная реконструкция ТД с применением влагалищного лоскута с унилатеральной апиальной фиксацией сохраняет возможность ведения половой жизни, кроме того, согласно полученным данным, длина влагалища статистически значимо увеличилась (Me=7,50 см). Согласно данным опросника PFDI-20, пациентки отметили значимое улучшение симптомов дисфункции ТД по всем 3 субшкалам. Кульдопластика по МакКоллу также один из распространенных методов как коррекции ППП, так и его профилактики. Известно, что выполнение кульдопластики при экстирпации матки значимо снижает риск развития ППП, однако, согласно опросу специалистов, 51,2% опрошенных гинекологов не проводят никаких профилактических мер при выполнении гистерэктомии [23–25]. Однако важно отметить, что риск повреждения мочеочника при пликациях кардинальных связок может достигать 11% [1]. В нашем исследовании случаев повреждения мочеочника не отмечалось. Таким образом, по

сравнению с общепринятыми методами (сакроспинальная фиксация, сакрокольпопексия, кольпоклеизис), гибридный подход демонстрирует более высокую безопасность, особенно в отношении частоты повреждений мочеточников и эрозий синтетических имплантов. Дополнительное преимущество метода – сохранение возможности половой жизни, что важно для значительной доли пациенток.

Несмотря на положительные результаты, данное исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь ретроспективный характер исследования, также отсутствие контрольной группы затрудняют проведение прямого сравнения эффективности. Кроме того, наблюдательный период ограничен, что не позволяет оценить долгосрочную анатомическую эффективность и частоту отдаленных осложнений, включая возможные эрозии импланта, формирование мукоцеле или развитие хронической тазовой боли.

Заключение

Гибридная реконструкция ТД с применением влагалищного лоскута с унилатеральной апикальной фиксацией продемонстрировала высокую анатомическую эффективность и безопасность в коррекции ППП. Тем не менее необходимы дальнейшие проспективные исследования с включением контрольных групп и более длительным периодом 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.

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.

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.

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

- Robinson D, Thiagamoorthy G, Cardozo L. Post-hysterectomy vaginal vault prolapse. *Maturitas*. 2018;107:39-43. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.07.011
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология. М.: МЕДпресс-информ, 2010 [Krasnopolskii VI, Buianova SN, Shchukina NA, Popov AA. Operativnaia ginekologiya. Moscow: MEDpress-inform, 2010 (in Russian)].
- Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt. 1):233-41. DOI:10.1097/AOG.0b013e318299a6cf
- DeLancey JO. Anatomy and biomechanics of genital prolapse. *Clin Obstet Gynecol*. 1993;36(4):897-909. DOI:10.1097/00003081-199312000-00015

- Dällenbach P, Kaelin-Gambirasio I, Jacob S, et al. Incidence rate and risk factors for vaginal vault prolapse repair after hysterectomy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(12):1623-9. DOI:10.1007/s00192-008-0718-4
- Developed by the Joint Writing Group of the American Urogynecologic Society and the International Urogynecological Association. Joint report on terminology for surgical procedures to treat pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2020;31(3):429-63. DOI:10.1007/s00192-020-04236-1
- Coolen AWM, Bui BN, Dietz V, et al. The treatment of post-hysterectomy vaginal vault prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2017;28(12):1767-83. DOI:10.1007/s00192-017-3493-2
- Zhang W, Cheon WC, Zhang L, et al. Comparison of the effectiveness of sacrospinous ligament fixation and sacrocolpopexy: a meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2022;33(1):3-13. DOI:10.1007/s00192-017-3493-2
- Noé GK. Genital Prolapse Surgery: What Options Do We Have in the Age of Mesh Issues? *J Clin Med*. 2021;10(2):267. DOI:10.3390/jcm10020267
- Abhari RE, Izett-Kay ML, Morris HL, et al. Host-biomaterial interactions in mesh complications after pelvic floor reconstructive surgery. *Nat Rev Urol*. 2021;18(12):725-38.
- Takacs EB, Kreder KJ. Sacrocolpopexy: surgical technique, out-comes, and complications. *Curr Urol Rep*. 2016;17(12):90. DOI:10.1007/s11934-016-0643-x
- Nygaard I, Brubaker L, Zyczynski HM, et al. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse. *JAMA*. 2013;309(19):2016-24. DOI:10.1001/jama.2013.4919
- Tan-Kim J, Menefee SA, Lubner KM, et al. Prevalence and risk factors for mesh erosion after laparoscopic-assisted sacrocolpopexy. *Int Urogynecol J*. 2011;22(2):205-12. DOI:10.1007/s00192-010-1265-3
- Сучков Д.А., Шахалиев Р.А., Шульгин А.С., и др. Унилатеральная гибридная хирургическая реконструкция тазового дна. Модифицированная лоскутная методика. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024;23(1):16-23 [Suchkov DA, Shakhaliyev RA, Shulgin AS, et al. Unilateral hybrid pelvic floor surgical reconstruction. Modified flap technique. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2024;23(1):16-23 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2024-1-16-23
- Cosson M, Collinet P, Ocellini B, et al. The vaginal patch plastron for vaginal cure of cystocele. Preliminary results for 47 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;95(1):73-80. DOI:10.1016/s0301-2115(00)00341-9
- Morgan MM, Rogers DA, Huebner M, et al. Heterogeneity in anatomic outcome of a sacrospinous fixation for prolapse. A systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007;109:1424-33. DOI:10.1097/01.AOG.0000264066.89094.21
- Nygaard IE, McCreery, Brubaker L, et al. Abdominal Sacrocolpopexy: A comprehensive review. *Obstet Gynaecol*. 2004;104:805-23. DOI:10.1097/01.AOG.0000139514.90897.07
- Maher C, Yeung E, Haya N, et al. Surgery for women with apical vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD012376. DOI:10.1002/14651858.CD012376.pub2
- Qu DC, Chen HB, Yang MM, Zhou HG. Management of lumbar spondylodiscitis developing after laparoscopic sacrohysteropexy with a mesh: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(49):e18252. DOI:10.1097/MD.00000000000018252
- Tinelli A, Yassa M, Marzo G, et al. Spondylodiscitis after sacral colpopexy: diagnose early to treat earlier. *Int J Clin Exp Pathol*. 2024;17(3):90-5. DOI:10.62347/RERC7901
- Jones KA, Zhuo Y, Solak S, Harmanli O. Hysterectomy at the time of colpocleisis: a decision analysis. *Int Urogynecol J*. 2016;27(5):805-10. DOI:10.1007/s00192-015-2903-6
- Laumann EO, Paik A, Glasser DB, et al. A cross-national study of subjective sexual well-being among older women and men: findings from the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Arch Sex Behav*. 2006;35(2):145-61. DOI:10.1007/s10508-005-9005-3
- Gencdal S, Demirel E, Soyman Z, Kelekci S. Prophylactic McCall Culdoplasty by a Vaginal Approach during Mini-Laparoscopic Hysterectomy. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8047924. DOI:10.1155/2019/8047924
- Chene G, Tardieu AS, Savary D, et al. Anatomical and functional results of McCall culdoplasty in the prevention of enteroceles and vaginal vault prolapse after vaginal hysterectomy. *Int J Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19:1007-11. DOI:10.1007/s00192-007-0549-8
- Romanova A, Sifri Y, Gaigbe-Togbe B, et al. Trends in Apical Suspension at the Time of Hysterectomy for Pelvic Organ Prolapse: Impact of American College of Obstetricians and Gynecologists Recommendations. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2022;28(3):e66-72. DOI:10.1097/SPV.0000000000001143



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received:

12.03.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

05.05.2025

Миома матки гигантских размеров: клинический случай

М.В. Коваль^{✉1}, А.М. Богданова^{1,2}, Г.П. Светлаков², И.Ю. Ковалева², В.И. Чащина¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7» Минздрава Свердловской области, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Миома матки (ММ) – наиболее распространенная доброкачественная опухоль в структуре гинекологических заболеваний органов женской репродуктивной системы: составляет 45–70% от общего числа. Отдельного внимания заслуживают редкие случаи, когда ММ достигает гигантских размеров. Тактика ведения пациенток с ММ огромных размеров определяется такими аспектами, как возраст пациентки, ее желание вынашивания беременности и реализации репродуктивной функции, а также наличие коморбидных состояний. Вышеизложенное требует индивидуального подхода. В статье представлен опыт ведения пациентки с ММ, достигшей гигантских размеров вследствие отсутствия надлежащего медицинского наблюдения в течение длительного времени. Пациентке была выполнена пангистерэктомия, резекция большого сальника и перевязка внутренних подвздошных артерий. Этот случай – наглядный пример вынужденного расширения объема оперативной помощи в связи с размерами опухоли, что сопряжено с повышенным риском хирургических осложнений.

Ключевые слова: миома матки гигантских размеров, факторы риска, оперативное лечение, гистерэктомия

Для цитирования: Коваль М.В., Богданова А.М., Светлаков Г.П., Ковалева И.Ю., Чащина В.И. Миома матки гигантских размеров: клинический случай. Гинекология. 2025;27(2):153–156. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203241

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

Uterine fibroids of gigantic size: a clinical case

Marina V. Koval^{✉1}, Anna M. Bogdanova^{1,2}, Georgy P. Svetlakov², Irina Yu. Kovaleva², Vilena I. Chashchina¹

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²Central City Hospital №7, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Uterine fibroid (UF) is the most common benign tumor in the structure of gynecological diseases of the female reproductive system, accounting for 45–70% of the total cases. Special attention should be paid to the rare cases with gigantic UFs. The management approach to patients with gigantic UFs is determined by the age of the patient, her desire to bear a pregnancy and realize reproductive function, as well as the presence of comorbidities. Therefore, an individualized approach is essential. The paper describes a clinical case of a patient with a gigantic UF that grew due to the lack of proper medical care for a long time. The patient underwent panhysterectomy, resection of the greater omentum, and ligation of the internal iliac arteries. This case is a clear example of the forced extension of the surgical procedure due to the tumor size, which is associated with an increased risk of surgical complications

Keywords: giant uterine myoma, risk factors, surgical treatment, hysterectomy

For citation: Koval MV, Bogdanova AM, Svetlakov GP, Kovaleva IYu, Chashchina VI. Uterine fibroids of gigantic size: a clinical case. Gynecology. 2025;27(2):153–156. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203241

Введение

Миома матки (ММ) – наиболее распространенная доброкачественная опухоль женской репродуктивной системы, на долю которой приходится 45–70% в структуре всех гинекологических заболеваний [1–3]. Частота ее выявления может быть занижена, поскольку заболевание нередко протекает бессимптомно в течение длительного времени, что существенно осложняет своевременную диагностику [4]. Размер ММ не всегда коррелирует со степенью выраженности симптомов, таких как объем менструации или

сдавление соседних органов. Случайное выявление ММ при ультразвуковом исследовании зарегистрировано у 30–35% пациенток. При этом инцидентальная находка миоматозных узлов нередко становится I этапом в диагностике данного заболевания [5].

Хотя ММ относится к доброкачественным опухолям, она часто становится причиной различных расстройств репродуктивной функции, включая обильные менструальные кровотечения, боли в области таза, бесплодие, преждевременные роды и даже потери беременности [6–8]. К факто-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Коваль Марина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: marinakoval1203@gmail.com; SPIN-код: 1571-6545

Богданова Анна Михайловна – канд. мед. наук, ассистент каф. анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО УГМУ, акушер-гинеколог ГБУЗ СО ЦГБ №7. SPIN-код: 6850-0363

Светлаков Георгий Петрович – зам. глав. врача по хирургии ГБУЗ СО ЦГБ №7

Ковалева Ирина Юрьевна – врач-хирург хирургического отделения ГБУЗ СО ЦГБ №7

Чащина Вилена Игоревна – студентка IV курса ФГБОУ ВО УГМУ

[✉]Marina V. Koval – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: marinakoval1203@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1321-6583

Anna M. Bogdanova – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University, Central City Hospital №7. ORCID: 0009-0006-2819-2659

Georgy P. Svetlakov – Deputy Chief doctor, Central City Hospital №7. ORCID: 0009-0009-1408-3349

Irina Yu. Kovaleva – surgeon, Central City Hospital №7. ORCID: 0009-0001-3208-6510

Vilena I. Chashchina – student, Ural State Medical University. ORCID: 0009-0007-3770-5089

рам риска, которые способствуют развитию ММ, относятся: возраст начала менархе, ожирение, гипертония, беременность, отягощенная наследственность, а также расовая принадлежность [9]. Среди модифицируемых факторов можно выделить незарегистрированные браки, физически тяжелую работу и воспалительные заболевания, немодифицируемый фактор – поздний возраст первых родов. К факторам, повышающим риск развития ММ с высоким пролиферативным потенциалом, относится использование барьерных методов контрацепции, варикозное расширение вен нижних конечностей и оперативные вмешательства на органах малого таза [10]. Также существует высокая склонность к возникновению гормонозависимых опухолей у женщин с нарушениями обмена веществ или с родами крупным плодом в анамнезе. Важные предрасполагающие эндогенные факторы – гипергликемия и гиперинсулинемия, которые играют роль в формировании макросомии, а также повышенные уровни эстрогенов, особенно в период беременности [11]. Современные исследования показали, что основные причины ММ – генетические мутации, способствующие пролиферации мышечных клеток. Более 100 генов участвуют в различных метаболических процессах и связаны с этим заболеванием [12, 13].

В зависимости от расположения ММ делятся на субсерозные, интрамуральные и субмукозные. Размеры ММ варьируются от малых до гигантских узлов, деформирующих полость матки и сдавливающих смежные органы. ММ меньшего размера встречаются чаще, тем не менее они могут увеличиваться до гигантских миом (весом 11,4 кг и более) [14, 15]. Отдельного внимания заслуживают редкие случаи, когда ММ достигает гигантских размеров. При массе миомы >11 кг и/или ее обобщенном диаметре не менее 35 см ее относят к категории гигантских [16, 17]. Проблема ММ сохраняет высокую актуальность, особенно среди молодых, нерожавших женщин, которые составляют около 40% от общего числа женщин репродуктивного возраста [17]. В этом контексте важно отметить, что увеличение общего объема матки вместе с опухолью у этого контингента может составлять 9% каждые 6 мес [16]. Прогрессирующий рост миоматозных узлов усложняет проведение хирургического вмешательства и в большинстве случаев требует тотальной или субтотальной гистерэктомии. Библиографические данные свидетельствуют о значительном риске летального исхода (14,8–16,7%) в периоперационный период у пациенток с ММ, превышающей 11,34 кг [14, 16].

Тактика ведения пациентов с ММ значительных размеров определяется такими аспектами, как возраст пациентки, ее желание вынашивания беременности и реализации репродуктивной функции, а также наличие коморбидных состояний. Объем и подходы к хирургическому лечению в подобных случаях определяются индивидуально, с учетом размера и расположения миоматозных узлов, а также репродуктивных намерений женщины.

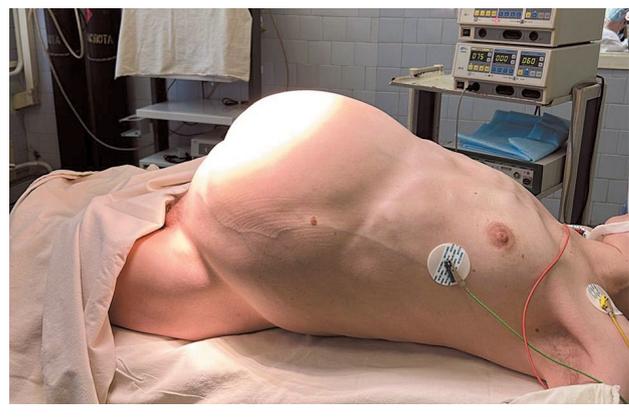
Цель работы – представить клинический случай пациентки с ММ гигантского размера, сопровождающейся сдавлением кишечника, при длительном отсутствии надлежащего медицинского наблюдения.

Клинический случай

Пациентка Б., 44 года, работающая в должности менеджера по рекламе, доставлена в экстренном порядке в приемное отделение ГБУЗ СО ЦГБ №7 г. Екатеринбурга с жалобами на одышку при физической нагрузке, увеличение объема живота, диффузные абдоминальные боли, выраженную общую слабость, эпизоды рвоты съеденной пищей, тошноту, а так-

Рис. 1. Внешний вид живота пациентки с гигантской ММ.

Fig. 1. Appearance of the abdomen of a patient with a giant uterine fibroid.



же значительное снижение массы тела (на 15 кг за 4 мес). Из анамнеза известно, что пациентка не обращалась за гинекологической помощью в течение последних 10 лет. В течение последних 5 лет отмечала постепенное увеличение живота, периодические запоры, одышку при физической нагрузке, нарушение менструаций: удлинение до 7–10 дней, наличие множественных кровяных сгустков. Усиление симптомов и стремительное снижение массы тела начались около 6 мес назад. Ранее медицинская помощь не оказывалась, обследование не проводилось. Соматический анамнез не отягощен. Семейный анамнез по гинекологической патологии: у матери наблюдалась ММ, находилась под диспансерным наблюдением. Гинекологический анамнез: менархе с 14 лет, менструации регулярные, продолжительность 7 дней, обильные, умеренно болезненные. Беременностей не было, не планировалось. Половая жизнь регулярная. Использовала комбинированные оральные контрацептивы в прошлом, в последние 10 лет – барьерные методы. При объективном осмотре: рост 170 см, масса тела 62 кг, индекс массы тела – 21,5 кг/м². Состояние пациентки средней степени тяжести, обусловлено предполагаемой основной патологией. Живот значительно увеличен в размерах из-за объемного образования в брюшной полости, асимметричный. При пальпации живот напряжен, болезненный в латеральных отделах, симптомы раздражения брюшины не выявлены. В брюшной полости определяется плотное, безболезненное опухолевидное образование размерами приблизительно 35×35×30 см. Перистальтика кишечника не выслушивается (рис. 1).

При осмотре в зеркалах слизистая влагалища и шейки матки визуально без патологических процессов. Отмечаются умеренные, темно-красные выделения, соответствующие 5-му дню менструального цикла. При бимануальной пальпации определяется матка, увеличенная до размеров, соответствующих сроку беременности 30 нед; плотной консистенции, неподвижная, безболезненная. Придатки с обеих сторон не пальпируются вследствие наличия объемного образования.

Проведенные трансабдоминальное и трансагинальное ультразвуковые исследования оказались малоинформативными. Описано образование гигантских размеров миоматозной структуры, занимающее всю брюшную полость. Небольшое количество свободной жидкости (не исключается онкологическая патология яичников). Согласно данным компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастным усилением выявлено объемное образование малого таза и брюшной

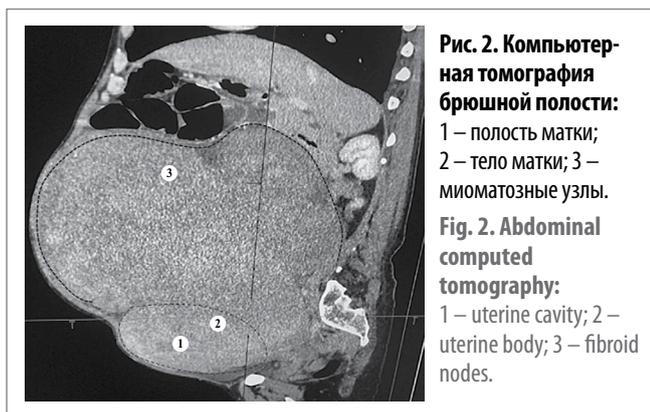
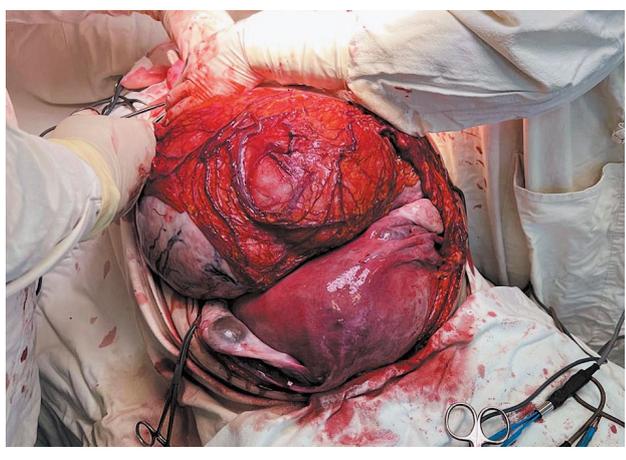


Рис. 3. Интраоперационная картина – ММ гигантских размеров.
Fig. 3. Intraoperative view of the gigantic uterine fibroid.



полости значительных размеров. Дифференциально-диагностический ряд включал саркому, рак яичника с канцероматозом. Отмечены асцит, признаки дислокационного синдрома и тонкокишечной непроходимости (рис. 2).

Результаты лабораторных исследований показали признаки гипохромной анемии легкой степени: уровень гемоглобина 115 г/л, среднее содержание гемоглобина в эритроците – 23 пг. Гематокрит – 38%. Уровень С-реактивного белка – 5 мг/л, лабораторные признаки острого воспалительного процесса отсутствуют.

С учетом клинических и анамнестических данных, результатов инструментальных и лабораторных исследований, возраста пациентки, размеров образования, подозрение на онкологическое заболевание, принято решение о выполнении хирургического вмешательства в объеме тотальной гистерэктомии с удалением придатков, большого сальника и перевязкой внутренних подвздошных артерий с обеих сторон. Операция выполнена под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Проведена срединная лапаротомия. В брюшной полости выявлено гигантское солидное образование, исходящее из тела матки, размером 50×50×40 см (рис. 3). Опухоль окутана большим сальником, с выраженными неоангиоэктазиями разрастаниями из сальника к опухолевому конгломерату. Брюшина, печень и органы верхнего и нижнего этажа брюшной полости без визуальных патологических изменений. Тонкая кишка оттеснена в верхний этаж брюшной полости, умеренно расширена (до 4 см), заполнена жидким содержимым. После мобилизации опухоли проведено выделение и перевязка внутренних подвздошных сосудов для снижения интраоперационной кровопотери. Выпол-

нена экстирпация матки с опухолью, придатками и большим сальником единым блоком. Культи влагалища ушита непрерывным швом. Ревизия тонкой кишки не выявила зон, предрасполагающих к кишечной непроходимости. Продолжительность оперативного вмешательства составила 2 ч 55 мин, объем интраоперационной кровопотери – 500 мл. Масса удаленного опухолевого образования составила 15 кг. На разрезе – миоматозные узлы с выраженной капсулярной структурой. Макропрепарат направлен на гистологическое и иммуногистохимическое исследование с предварительным диагнозом: миосаркома тела матки.

Гистологическое исследование удаленного операционного материала выявило гигантскую интрамуральную лейомиому матки с признаками нарушения трофики и наличием кальцинатов. Иммуногистохимический анализ показал выраженную экспрессию рецепторов к прогестерону во всех (100%) гладкомышечных клетках опухолевого узла; при этом в клетках стромы экспрессия прогестероновых рецепторов не определялась. Экспрессия эстрогеновых рецепторов выраженная у 20% опухолевых клеток и умеренная у 65%, что свидетельствует о гормональной чувствительности новообразования. Умеренная экспрессия маркера апоптоза bcl-2 выявлена в 100% опухолевых клеток. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) составил менее 5%, что указывает на низкий уровень клеточной пролиферации.

Пациентка выписана на 14-е сутки после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по амбулаторному наблюдению. При осмотре на момент выписки отмечено благоприятное течение послеоперационного периода: швы без признаков воспаления, заживление происходило первичным натяжением. Пациентка не предъявляла жалоб, выразила полное удовлетворение результатами лечения, сроками его проведения и существенным улучшением качества жизни.

Таким образом, у пациентки 44 лет выполнена экстирпация матки с придатками по поводу множественной миомы, что позволило радикально устранить основное заболевание и избежать его прогрессирования. В послеоперационном периоде основное внимание необходимо уделять компенсации последствий хирургической менопаузы, включая коррекцию климактерического синдрома, профилактику остеопороза и атрофических изменений урогенитального тракта. С этой целью пациентке рекомендовано назначение менопаузальной гормональной терапии при отсутствии противопоказаний, а также проведение регулярного динамического наблюдения.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует особенности хирургического лечения пациентки с гигантской ММ, усугубленной рядом осложняющих факторов, включая выраженные анатомические изменения органов брюшной полости и малого таза, тонкокишечную непроходимость и гипохромную анемию. Эти состояния значительно повышали риск оперативного вмешательства и требовали комплексного подхода к лечению.

К факторам риска развития ММ у пациентки относятся отягощенный семейный анамнез, отсутствие беременностей и родов, использование барьерных методов контрацепции. Этот случай подчеркивает важность раннего обращения за медицинской помощью и своевременного прохождения диспансерного наблюдения. При адекватной профилактике и ранней диагностике можно избежать тяжелых осложнений, сократить объем хирургического вмешательства и снизить риски, связанные с лечением.

ММ характеризуется длительным бессимптомным течением, что требует повышенного внимания к оценке индивидуальных рисков, позволяющих своевременно проводить коррекционные мероприятия и сохранять репродуктивное здоровье женщин.

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. М.В. Коваль – концепция статьи, редактирование; В.И. Чашина – обзор литературы; А.М. Богданова – гистологическое исследование; Г.П. Светлаков, И.Ю. Ковалева – лечащие врачи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.V. Koval – article concept, final editing; V.I. Chashchina – literature review; A.M. Bogdanova – tissue histology; G.P. Svetla- kov, I.Yu. Kovaleva – treating physicians.

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. Пациентка подписала 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. Eyang E, Okon OA. Large Uterine Fibroids in Pregnancy with Successful Caesarean Myomectomy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2020;8880296. DOI:10.1155/2020/8880296
2. Sulaimani R, Machado L, Al Salmi M. Do Large Uterine Fibroids Impact Pregnancy Outcomes? *Oman Med J.* 2021;36(4):e292. DOI:10.5001/omj.2021.93
3. Миома матки. Клинические рекомендации Минздрава России №257_2 от 25.09.2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/257_2. Ссылка активна на 10.02.2025 [Uterine fibroids. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation №257_2 dated 09.25.2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/257_2. Accessed: 02.10.2025 (in Russian)].
4. Ahmad A, Kumar M, Bhoi NR, et al. Diagnosis and management of uterine fibroids: current trends and future strategies. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2023;34(3):291-310. DOI:10.1515/jbcpp-2022-0219
5. Aninye IO, Laitner MH. Uterine Fibroids: Assessing Unmet Needs from Bench to Bedside. *J Women's Health (Larchmt).* 2021;30(8):1060-7. DOI:10.1089/jwh.2021.0280
6. Бахмудова Е.А., Амирханова Ч.Р. Миома матки в современных реалиях: комплексный обзор. *Вестник науки.* 2024;1(70):670-3 [Bakhmudova EA, Amirkhanova CR. Uterine fibroids in modern realities: a comprehensive review. *Bulletin of Science.* 2024;1(70):670-3 (in Russian)]. EDN: JOAJGU
7. Абдикамалова К.М. Современное хирургическое лечение миомы матки. *Endless Light in Science.* 2024;21:8-11 [Abdikamalova KM. Modern surgical treatment of uterine fibroids. *Endless Light in Science.* 2024;21:8-11 (in Russian)].
8. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678-719. DOI:10.1210/endo/bnab039
9. Малышкина Д.А., Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н., и др. Клинико-анамнестические факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Гинекология.* 2023;2:170-6 [Malyskhina DA, Sotnikova NYu, Voronin DN, et al. Clinical and anamnestic risk factors for the development of uterine leiomyoma in women of reproductive age. *Gynecology.* 2023;2:170-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.2.202209
10. Цхай В.Б., Бадмаева С.Ж., Наркевич А.Н., и др. Прогностическая модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после оперативного вмешательства. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2021;6(3):64-70 [Tskhai VB, Badmaeva SZ, Narkevich AN, et al. A prognostic model for calculating the probability of recurrence of uterine fibroids after surgery. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2021;6(3):64-70 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2021-6-3-64-70
11. Дикарева Л.В., Уханова Ю.Ю., Малышева И.П., и др. Значение фетальной макросомии, ожирения и маркера апоптоза TRAIL как ранних предикторов формирования миомы матки. *Астраханский медицинский журнал.* 2021;1:66-72 [Dikareva LV, Ukhanova YuY, Malysheva IP, Belyavskaya SA, et al. The importance of fetal macrosomia, obesity, and the TRAIL marker of apoptosis as early predictors of uterine fibroids. *Astrakhan Medical Journal.* 2021;1:66-72 (in Russian)]. DOI:10.17021/2021.16.1.66.72
12. Коваль М.В., Кудрявцева Е.В., Кондрашова Ю.К., Тагоев Ю.Ш. Генетика миомы матки. *Сибирское медицинское обозрение.* 2023;6(144):16-24 [Koval MV, Kudryavtseva EV, Kondrashova YK, Tagoev YS. Genetics of uterine fibroids. *Siberian Medical Review.* 2023;6(144):16-24 (in Russian)]. DOI:10.20333/25000136-2023-6-16-24
13. Исанбаева Л.М. Некоторые иммунологические аспекты патогенеза миомы матки. *Российский иммунологический журнал.* 2021;1:53-5 [Isanbayeva LM. Some immunological aspects of the pathogenesis of uterine fibroids. *Russian Journal of Immunology.* 2021;1:53-5 (in Russian)].
14. Mongan S, Wibowo A. Giant Uterine Leiomyoma With Surgical Difficulty. *J Med Cases.* 2021;12(10):386-90. DOI:10.14740/jmc3764
15. Lim PT, Tan CH, Chia HL, Phoon J. Management of a giant uterine leiomyoma. *BMJ Case Reports.* 2018;2018:bcr2017224052. DOI:10.1136/bcr-2017-224052
16. Ищенко А.И., Ищенко А.А., Хохлова И.Д., и др. Хирургическая тактика при лечении пациентки репродуктивного возраста с гигантской миомой матки. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2024;11(2):213-20 [Ishchenko AI, Ishchenko AA, Khokhlova ID, et al. Surgical tactics in the treatment of a female patient of reproductive age with a giant uterine fibroid. *V.F. Snegirev Archive of Obstetrics and Gynecology.* 2024;11(2):213-20 (in Russian)]. DOI:10.17816/aog626391
17. Ikechebelu JI, Okpala BC, Eleje GU, et al. Delayed presentation of giant uterine fibroids in a Nigerian private specialist health facility. *SAGE Open Med Case Rep.* 2021;9:2050313X211063137. DOI:10.1177/2050313X211063137

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 05.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

Гиалуроновая кислота и гиалуронидаза: от молекулярных механизмов к клиническому применению

Е.Н. Карева^{✉1,2}, С.В. Донсков³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ООО «НПО Петровакс Фарм», Москва, Россия

Аннотация

Гиалуроновая кислота (ГК) – ключевой компонент внеклеточного матрикса, участвующий в регуляции процессов воспаления, фиброза и репарации тканей. Ее биологические свойства зависят от молекулярной массы: высокомолекулярная ГК обладает противовоспалительным действием, тогда как низкомолекулярные фрагменты индуцируют воспаление и фиброз через активацию рецепторов CD44, Toll-like рецепторы, RHAMM (Receptor for Hyaluronic Acid-Mediated Motility) и др. Дисбаланс между этими формами может способствовать развитию хронических воспалительных и фибротических процессов. Метаболизм ГК контролируется гиалуронансинтазами (HAS) и гиалуронидазами (HYAL). При хроническом воспалении HYAL-2 расщепляет высокомолекулярную ГК до низкомолекулярной ГК, которая накапливается и поддерживает воспалительный ответ. Препараты нативной гиалуронидазы имеют ограниченную эффективность из-за быстрой инактивации. Конъюгация фермента с азоксимером повышает его устойчивость к ингибиторам и протеазам, а также пролонгирует действие препарата. Бовгиалуронидазы азоксимер (Лонгидаза) разрушает провоспалительную низкомолекулярную ГК до безопасных ультранизкомолекулярных фрагментов, подавляя воспаление и фиброз. Препарат активен в кислой среде очага воспаления, не повреждает здоровые ткани. Противофиброзные и противовоспалительные свойства препарата показаны в экспериментальных работах и клинических исследованиях. Результаты клинических исследований подтверждают эффективность препарата в различных областях в виде профилактики формирования спаек после хирургических вмешательств, снижения выраженности фиброзных изменений.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, метаболизм, биосинтез, деградация, гиалуронидаза, внеклеточный матрикс, бовгиалуронидаза азоксимер, Лонгидаза

Для цитирования: Карева Е.Н., Донсков С.В. Гиалуроновая кислота и гиалуронидаза: от молекулярных механизмов к клиническому применению. Гинекология. 2025;27(2):157–171. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203308

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Pharmacological aspects of hyaluronic acid metabolism: A review

Elena N. Kareva^{✉1,2}, Sergey V. Donskov³

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³NPO Petrovax Pharm LLC, Moscow, Russia

Abstract

Hyaluronic acid (HA) is a key component of the extracellular matrix involved in regulating inflammation, fibrosis, and tissue repair. Its biological properties depend on molecular weight: high-molecular-weight HA (HMW-HA) exhibits anti-inflammatory effects, whereas low-molecular-weight fragments (LMW-HA) induce inflammation and fibrosis by activating CD44, TLR, and RHAMM receptors. An imbalance between these forms may contribute to chronic inflammatory and fibrotic processes. HA metabolism is regulated by synthases (HAS) and hyaluronidases (HYAL). During chronic inflammation, HYAL-2 degrades HMW-HA into LMW-HA, which accumulates and sustains the inflammatory response. Native hyaluronidase preparations have limited efficacy due to rapid inactivation. Conjugation of the enzyme with azoximer enhances its resistance to inhibitors and proteases while prolonging its action. Bovhyaluronidase azoximer (Longidaza) breaks down pro-inflammatory LMW-HA into safe ultra-low-molecular-weight fragments, suppressing inflammation and fibrosis. The drug is active in the acidic environment of inflamed tissues without damaging healthy tissue. Its anti-fibrotic and anti-adhesive properties have been confirmed experimentally and clinically. Clinical studies demonstrate the drug's efficacy in various fields: preventing postoperative adhesions, treating fibrotic changes in pulmonology, and correcting scars in dermatology. Thus, modulation of HA metabolism using conjugated hyaluronidase represents a promising approach for managing chronic inflammatory and fibrotic conditions.

Keywords: hyaluronic acid, metabolism, biosynthesis, degradation, hyaluronidase, extracellular matrix, bovhyaluronidase azoximer, Longidaza

For citation: Kareva EN, Donskov SV. Pharmacological aspects of hyaluronic acid metabolism: A review. Gynecology. 2025;27(2): 157–171.

DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203308

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Карева Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)», проф. каф. фармакологии Института биодизайна и моделирования живых систем Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: kareva_e_n@staff.sechenov.ru

Донсков Сергей Владимирович – врач-хирург, мед. советник ООО «НПО Петровакс Фарм»

✉ **Elena N. Kareva** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kareva_e_n@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-9441-3468

Sergey V. Donskov – surgeon, Medical Adviser, NPO Petrovax Pharm LLC. ORCID: 0009-0004-8909-8805

Введение

Гиалуроновая кислота (ГК) является основным компонентом внеклеточного матрикса (ВКМ) всех тканей позвоночных и в наибольшем количестве содержится в хряще, коже, головном мозге, стекловидном теле, пуповине и синовиальной жидкости. ГК представляет собой линейный неразветвленный полимер, состоящий из повторяющегося дисахарида молекулярной массой (ММ) 400 Да: D-глюкуроновой кислоты (GlcA), связанной с N-ацетил-D-глюкозамином (GlcNAc) глюкоуроновой β (1–3) связью и гексозамиnidной β (1–4) связью.

ГК – самый крупный полисахарид позвоночных, который может достигать ММ более 10 млн Да и длины цепи 25 мкм (около 25 тыс. дисахаридных мономеров); рис. 1 [1, 2]. Благодаря широкому диапазону размеров ГК обладает множеством физиологических свойств, зависящих от ее ММ и концентрации, которые регулируются балансом биосинтеза и деградации ГК [3]. У позвоночных динамический метаболизм ГК жестко контролируется тремя синтазами и несколькими гиалуронидазами.

Свойства ГК

ГК обладает уникальными физико-химическими и биологическими свойствами, которые отличают этот полисахарид от других гликозаминогликанов, благодаря чему она является одной из важных регуляторных молекул в организме. ГК играет ключевую роль в таких физиологических процессах, как дифференцировка, миграция, пролиферация клеток, формирование ВКМ и заживление ран [4]. Содержание ГК в ткани и ее ММ варьируют при различных процессах и патологиях, таких как воспаление [5], фиброз и образование спаек, рак [6], диабет и вирусные инфекции [7]. ГК обладает замечательной способностью к гидратации – каждая дисахаридная единица может связывать до 15 молекул воды, что помогает удерживать воду в тканях [8]. Высокомолекулярная ГК (ВМГК) отличается значительной вязкоупругостью и относительно низкой диффузионной способностью. Помимо выполнения функции структурообразующего каркаса ВКМ, ГК активирует внутриклеточную передачу сигналов от рецепторов клеточной поверхности и регулирует пролиферацию, адгезию и миграцию клеток, определяющих морфогенез ВКМ и процессы заживления ран [9].

Рецепторы ГК

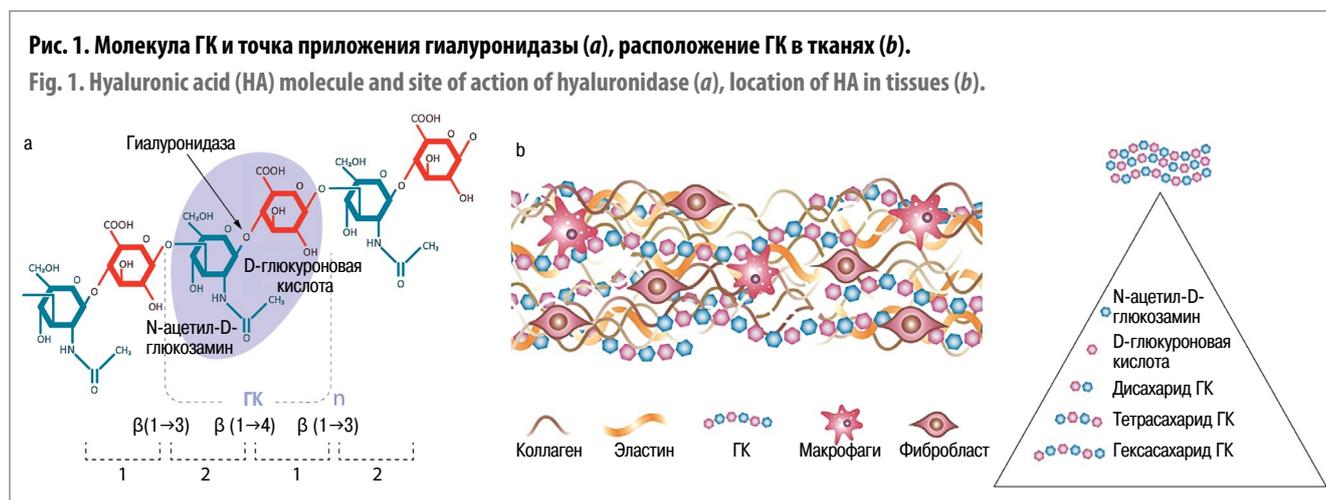
Лигандами, взаимодействующими с ГК и называемыми гиаладгеринами, являются рецепторы CD44, LYVE-1 (LYmphatic VEssel endothelial receptor 1), Layilin, Stablin 1,

Stabiin 2 (Hyaluronic Acid Receptor for Endocytosis – HARE), RHAMM, Toll-like рецепторы (TLR)-2 и 4, которые запускают специфическую внутриклеточную передачу сигналов или опосредуют эндоцитоз ГК и ее деградацию [1]. Наиболее распространенным рецептором ГК является CD44, который представляет собой трансмембранный гликопротеин. Взаимодействие CD44 с ГК зависит от размера молекулы: ВМГК приводит к блокирующей кластеризации данного рецептора, в то время как низкомолекулярная ГК (НМГК) активирует рецептор с последующей индукцией специфических сигнальных путей и клеточных функций (рис. 2) [10], таких как дифференцировка и миграция миофибробластов, выработка провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ-6, 8, фактора некроза опухоли α – TNF-α) [11, 12]. Минимальная длина цепи, способная вызывать провоспалительную и профибротическую активацию клеток, – гексасахарид ГК (3 дисахарида) [13].

Рецепторы ГК TLR-2 и 4 отвечают за активацию синтеза и секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов клетками [14]. Установлено, что НМГК (менее 250 дисахаридов) приводит к стойкой TLR-зависимой активации сигнального пути ядерного фактора каппа-би (NF-κB) и высвобождению медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6, 1β и TNF-α [10]. При этом тетрасахарид ГК (2 дисахарида) способен блокировать TLR-2, 4 и, соответственно, подавлять выработку ИЛ-1β, оказывая противовоспалительное действие [15]. Аналогичную активность в отношении TLR-4 продемонстрировала ВМГК (6300 дисахаридов), которая предотвращает липополисахарид-зависимую активацию макрофагов путем прямого связывания с рецептором [16].

Другим важным рецептором ГК является RHAMM (Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility), также известный как CD168 или HMMR, который отвечает за трансформацию, пролиферацию и подвижность различных типов клеток. В частности, активация макрофагов под действием гексасахарида ГК (как и в случае с CD44) через стимуляцию RHAMM приводит к пролонгированному воспалению и последующему фиброзу ткани [17]. Данный рецептор на клеточной поверхности функционирует как корецептор, влияя на передачу сигналов факторов роста [18]. Отмечено, что комплекс ГК и RHAMM способен активировать трансформирующий фактор роста β (TGF-β)/Smad2-сигнальный путь и индуцировать эпителиально-мезенхимальную трансформацию клеток эпителия [1, 19].

Рецептор LYVE-1 структурно близок к CD44, влияет на миграцию иммунных клеток в лимфатические узлы, а также отвечает за метаболизм ГК в лимфе [20]. Рецептор HARE



обнаружен на эндотелиальных клетках лимфатических узлов, селезенки, печени и связывает ГК, гепарин, хондроитинсульфат, способствуя выведению их из кровотока [21].

Из перечисленных рецепторов ГК наиболее вовлечены в процессы контроля воспаления и фиброза (включая образование спаек) являются CD44, TLR-2 и 4, RHAMM, результаты взаимодействия с которыми напрямую зависят от размера молекулы ГК.

Классификация полимеров ГК по длине полимерной цепи

Полимеры ГК можно классифицировать в зависимости от их ММ, которая и определяет направление про- или противовоспалительного клеточного ответа. Различают следующие виды ГК:

- 1) ВМГК (масса более 100 кДа, длина цепи – 250–25 тыс. дисахаридов), которая проявляет противовоспалительное действие;
- 2) НМГК (масса – 1,2–100 кДа, длина цепи – 3–250 дисахаридов), проявляющая провоспалительное и профиброгенное действие;
- 3) ультра-НМГК – уНМГК (масса – менее 1,2 кДа, длина цепи – менее 3 дисахаридов), не проявляющая/утратившая провоспалительное действие.

Изменение длины полимера ГК парадоксальным образом меняет направление сигнала на противоположное: если высокомолекулярные фрагменты поддерживают противовоспалительный ответ ткани, то деполимеризация молекулы на низкомолекулярные фрагменты провоцирует и поддерживает воспалительную реакцию, и, наконец, ультракороткие (тетра- и дисахариды) могут блокировать воспалительные сигналы, тем самым создавая условия для полноценной репарации ткани.

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту своей линейной структуры, ГК способна выполнять разнообразные функции, которые включают не только каноническую роль в формировании структуры ВКМ, но и регулирующее влияние ГК на клеточный метаболизм. В свою очередь количественное содержание ГК в тканях и длина ее цепи определяются ее локальным метаболизмом.

Метаболизм ГК

Обмен ГК – весьма динамичный процесс. Так, показано, что ежедневно 30% ГК подвергается распаду и ресинтезу [22].

ГК синтезируется из внутриклеточного пула UDP-глюкуроновой кислоты (UDP-GlcUA) и UDP-N-ацетил-D-глюкозамина (UDP-GlcNAc) с помощью трех изоформ трансмембранной гиалуронансинтазы (Hyaluronic Acid Synthase – HAS): HAS1, HAS2 и HAS3, которые синтезируют ГК непосредственно в ВКМ [23, 24]. Изоформы HAS различаются по активности, скорости удлинения продукта и стабильности. Длина цепи ГК, синтезируемой каждым ферментом *in vitro* и *in vivo*, также варьирует. HAS1 и HAS2 отвечают за синтез цепей с ММ около 2000 кДа, в то время как HAS3 синтезирует цепь ГК с меньшей ММ (>100 кДа). Эндогенно синтезируется исключительно ВМГК. Различные изоформы HAS функционально дополняют друг друга. Активность ферментов регулируется некоторыми цитокинами, в частности ТФР-β, который повышает экспрессию HAS и, как следствие, синтез ВМГК [25].

ГК расщепляется специфическими эндогликозидазами, называемыми гиалуронидазами (HYAL), или неспецифически разлагается в результате окислительного повреждения, вызванного активными формами кислорода (АФК).

В настоящее время у человека идентифицировано шесть типов гиалуронидаз: HAYAL-1, HYAL-2, HYAL-3, HYAL-4,

HYAL-P1, PH20 (человеческая тестикулярная гиалуронидаза). Так называемые кислые гиалуронидазы – HYAL-1, HYAL-2, HYAL-3 и HYAL-4 – активны при уровне кислотности (рН) 3–4. PH20 является «нейтральной гиалуронидазой», активной при рН 5–8 [8]. Развитие локального тканевого ацидоза в очаге воспаления повышает активность местных гиалуронидаз, что вызывает распад ВМГК на НМГК, поддерживая воспалительный ответ ткани.

Другая гиалуронидаза – PH20, известная как тестикулярная гиалуронидаза (HYAL-5, Sperm Adhesion Molecule-1 – SPAM-1, молекула адгезии сперматозоидов-1), выполняет специфическую функцию. Она расположена в мембране акросомы головки сперматозоидов и необходима для разрушения богатой ГК оболочки яйцеклетки и проникновения сперматозоидов [26, 27] в яйцеклетку в процессе оплодотворения [28]. HYAL-1 и HYAL-2 являются основными гиалуронидазами, присутствующими в тканях.

Метаболизм ГК происходит главным образом внутриклеточно. Транспорт больших молекул ВМГК внутрь клетки невозможен, поэтому сначала HYAL-2, локализованная на поверхности клетки, расщепляет ВМГК до НМГК. Важно, что HYAL-2 производит фрагменты ГК с ММ около 20 кДа (или приблизительно 50 дисахаридных единиц), которые, накапливаясь во внеклеточной среде, способны провоцировать воспалительные и профибротические клеточные реакции через связывание со своими рецепторами. Механизмы этих эффектов будут рассмотрены далее. После транспорта НМГК внутрь клетки дальнейшая ее деполимеризация осуществляется гиалуронидазой HYAL-1 в лизосомах, в результате чего образуются ди- и тетрасахариды ГК [29]. В дальнейшем катаболизм ГК происходит при участии внутриклеточной лизосомальной глюкуронидазы и N-ацетилглюкозаминидазы, которые расщепляют ди- и тетрасахариды до моносахаридов, снова вступающих в клеточный метаболизм.

Помимо деградации ГК под влиянием ферментов, она может расщепляться АФК (Reactive Oxygen Species – ROS, супероксидным анионом, пероксидом водорода и гидроксильным радикалом) с образованием фрагментов с неопределенной ММ и измененной структурой [30], что имеет важное значение в условиях патологического воспаления.

Свойства ГК в зависимости от ее ММ

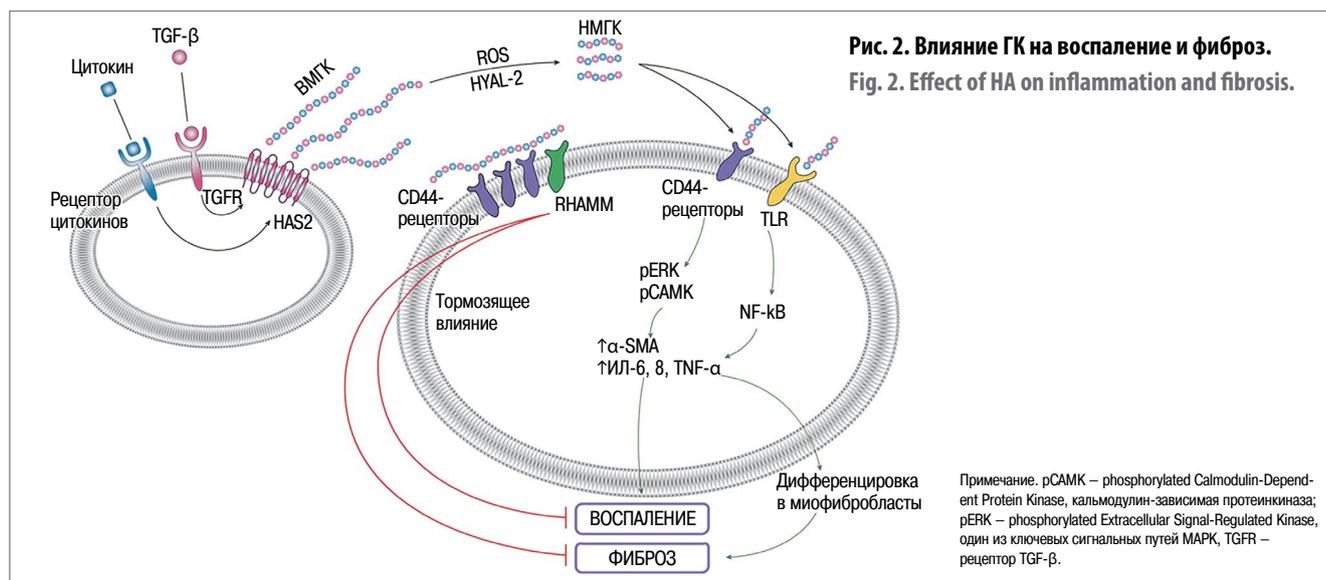
Многообразие физиологических и патологических функций ГК основано на том, что реакция рецепторов клеточной поверхности различается в зависимости от длины цепи и ММ взаимодействующего с ними фрагмента ГК.

ВМГК обладает противовоспалительным действием благодаря следующим механизмам [16, 31, 32]:

1) лигандное регулирование: ВМГК, в отличие от НМГК, формирует блокирующий комплекс нескольких рецепторов CD44 (кластеризацию), что маскирует их от связывания с активирующими лигандами и препятствует проведению воспалительного/профибротического сигнала внутрь клетки. В результате происходит:

- блокада рекрутинга нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления за счет снижения уровня воспалительных цитокинов (TNF-α, ИЛ-1β и 6, CCL2);
- снижение ангиогенеза;
- стимуляция «альтернативного» перехода макрофагов к фенотипу M2, что способствует разрешению воспаления и сопровождается повышением уровня противовоспалительных цитокинов (TGF-β1, ИЛ-10, 11);

2) структурное регулирование: механически заполняет межклеточное пространство, удерживает воду, препятствует ангиогенезу.



НМГК, напротив, обладает провоспалительным действием. Это связано с тем, что молекула меньшего размера не блокирует, а стимулирует воспалительные рецепторы (CD44, RHAMM и TLR-2, 4). НМГК участвует в контроле клеточной пролиферации, миграции, дифференцировке, ангиогенезе, фиброгенезе за счет таких механизмов, как:

- повышение продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, в частности TNF- α и RANTES [33], ИЛ-8 и MCP-1 [Monocyte Chemoattractant Protein 1] (в мезотелиальных клетках [МК] брюшины через NF- κ B, протеинкиназу C [PKC] и сигнальный путь MAPK);
- увеличение уровня TGF- β 1 – ключевого фактора фиброгенеза, образования спаек за счет повышения продукции PAI-1 и накопления коллагена [34];
- стимуляция «классического» пути активации макрофагов в воспалительный фенотип M1, что сопровождается повышением количества провоспалительных цитокинов: TNF- α , ИЛ-1 β , 6, CCL2 [16];
- активация циклооксигеназы-2, повышение продукции простагландина-E2 в моноцитах и макрофагах человека через сигнальный путь TLR4/MYD88 [35].

Как отмечалось ранее, НМГК образуется при расщеплении ВМГК тканевыми гиалуронидазами (HYAL) и в норме быстро поглощается клетками для дальнейшего метаболизма. Однако при хроническом воспалении повышенная активность HYAL и АФК приводит к накоплению НМГК, которая запускает воспалительные и фибротические процессы. Основную роль в формировании воспаления и фиброза играет HYAL-2, которая, расщепляя ВМГК в ВКМ, не может производить фрагменты с длиной цепи менее чем 50 дисахаридных мономеров [36]. Это приводит к стойкой TLR-зависимой активации сигнального пути NF- κ B и продолжающему высвобождению медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1 β , 6 и TNF- α [10], что сопровождается продолжающимся воспалением и фиброзом. Понимание этого факта крайне важно для объяснения механизма провоспалительных эффектов НМГК, которая, по сути, относится к так называемым DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns) – «молекулам паттерна, ассоциированного с повреждением», образующимся при повреждении тканей и способным через стимуляцию выработки медиаторов воспаления, АФК и ферментов, усиливать воспалительную реакцию [36]. Интенсивность воспалительного процесса зависит от количества высвобождаемых поврежденными клетками молекул

DAMPs. Существуют две категории DAMPs: IA (или алармины) и IIA. DAMPs IA – молекулы внутриклеточного происхождения: ДНК, гистоны, белок группы высокой мобильности В1, белки теплового шока, АТФ, ИЛ-1 α и пр. [37, 38]. DAMPs IIA – индуцированные TGF- β 1 молекулы ВКМ: фрагменты ГК (НМГК), бигликан, декорин, версикан, тенасцин С, фибронектин с экстрадоменом А (FnEDA) [39–43].

Основной механизм влияния различных видов ГК на процессы воспаления и фиброза приведен на рис. 2. Результат активации сигнальных путей при связывании ГК с ее рецепторами зависит от ММ фрагмента ГК.

Сигнал, полученный от TGF- β и других цитокинов, влияет на экспрессию и активность гиалуронансинтазы (HAS2), производящей ВМГК, которая в условиях неэффективного воспаления (когда повреждающий фактор не элиминирован) расщепляется при участии HYAL-2 и ROS (АФК) на мелкие фрагменты НМГК. Впоследствии НМГК способна влиять на профиброзную конверсию мезотелиоцитов и связанные с ними воспалительные процессы посредством взаимодействия с рецепторами CD44 и TLR-2. Связывание НМГК с CD44 приводит к активации pERK и pCAM-киназы, которые регулируют экспрессию α -SMA и дифференровку миофибробластов, выработку провоспалительных цитокинов. Связывание НМГК и CD44 также способствует TLR-зависимой индукции NF- κ B-зависимых провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, 8 и TNF- α . Минимальная длина цепи, способная вызывать провоспалительную и профибротическую активацию клеток, активировать CD44-рецепторы, – гексасахарид ГК (3 дисахарида, 6 мономеров, ММ 1,2 кДа) [13].

Следует отметить, что уНМГК с длиной цепи менее 6 мономеров (тетра- и дисахариды) оказывает противовоспалительное действие, которое связано с тем, что уНМГК не может активировать CD44-рецепторы. Тетрасахарид (2 дисахарида), как конечный субстрат работы бычьей тестикулярной гиалуронидазы, способен блокировать TLR и связанную с этим выработку провоспалительных цитокинов, купируя воспаление и предотвращая фиброз. В частности, тетрасахарид ГК способен блокировать TLR-2, 4 и, соответственно, подавлять воспалительный сигнал NF- κ B и последующую выработку ИЛ-1 β [15].

Таким образом, разнообразие эффектов ГК определяется специфической регуляцией разноразмерными фрагментами ГК собственных рецепторов: в одном случае – стиму-

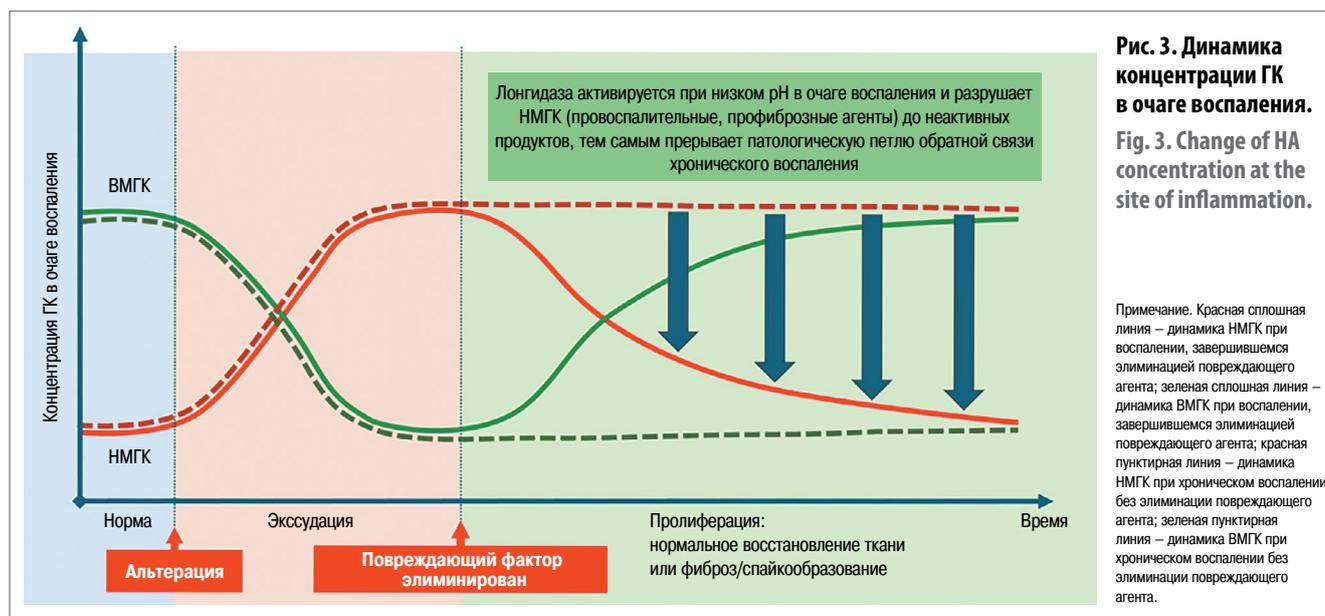


Рис. 3. Динамика концентрации ГК в очаге воспаления.
Fig. 3. Change of HA concentration at the site of inflammation.

Примечание. Красная сплошная линия – динамика НМГК при воспалении, завершившемся элиминацией повреждающего агента; зеленая сплошная линия – динамика ВМГК при воспалении, завершившемся элиминацией повреждающего агента; красная пунктирная линия – динамика НМГК при хроническом воспалении без элиминации повреждающего агента; зеленая пунктирная линия – динамика ВМГК при хроническом воспалении без элиминации повреждающего агента.

ляцией (НМГК), в другом – блокадой провоспалительных сигналов (ВМГК и уНМГК).

Баланс ВМГК/НМГК и воспалительный процесс

В тканях имеет место динамическое равновесие ВМГК и НМГК, которое определяется стадией воспаления. Динамика концентрации ГК в очаге воспаления представлена на рис. 3. Воспаление протекает в виде последовательной смены трех фаз: альтерации, экссудации и пролиферации. В фазу экссудации происходит активное разрушение ВМГК под действием АФК и собственных тканевых гиалуронидаз (активирующихся в кислой воспалительной среде) до провоспалительных фрагментов НМГК. В условиях нормальной элиминации повреждающего агента, в завершение фазы экссудации, разрушение ВМГК и образование НМГК прекращаются за счет снижения содержания АФК и активности собственных гиалуронидаз (при нормализации pH). Фибробласты синтезируют ВМГК, коллаген и эластин. Накопление ВМГК приводит к кластеризации и блокированию рецепторов CD44 на поверхности фибробластов, что является сигналом для прекращения синтеза ВМГК, в результате чего происходит нормальная репарация тканей. При нарушении элиминации повреждающего агента (например, при неэффективности антибиотиков, разрастании эндометриоидных гетеротопий с продолжающимся перифокальным повреждением тканей или вследствие других причин) накапливается НМГК, которая активирует CD44-рецепторы фибробластов, что является сигналом к продолжению синтеза коллагена и эластина, создается петля обратной связи, в результате чего усиливается процесс фиброобразования, формируются спайки.

В норме при разрешении процесса воспаления НМГК подвергается деградации внутри макрофагов под действием лизосомальных ферментов. Однако при хроническом воспалении может иметь место нарушение гомеостаза ГК как важного компонента его регуляции. ГК описывается как ключевая молекула в профибротической триаде наряду с TGF-β и фибронектином [12].

В воспалительный ответ вовлечены воспалительные индукторы (инфекция или повреждение тканей), воспалительные сенсоры (тучные клетки и макрофаги) и воспалительные медиаторы (цитокины, хемокины и др.) [44]. Хронические воспалительные состояния, при которых

индуктор не определен, становятся все более распространенными, а по биохимическим параметрам они совпадают с такими заболеваниями, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, рак [45]. НМГК может рассматриваться как ключевой медиатор, уровень которого коррелирует с активностью воспаления – увеличивается параллельно с интенсивностью воспаления, персистирует при хронизации и снижается при затухании процесса.

Образование перитонеальных спаек

Заживление повреждений брюшины происходит в непрерывном чередовании перекрывающихся фаз – воспаления/коагуляции и фибринолиза/репарации. Результаты заживления определяются процессами синтеза, накопления, реорганизации и деградации компонентов ВКМ в месте повреждения за счет активированных МК, резидентных фибробластов и рекрутированных перидцитов. Нарушение этих процессов может повлечь за собой чрезмерное спайкообразование [46].

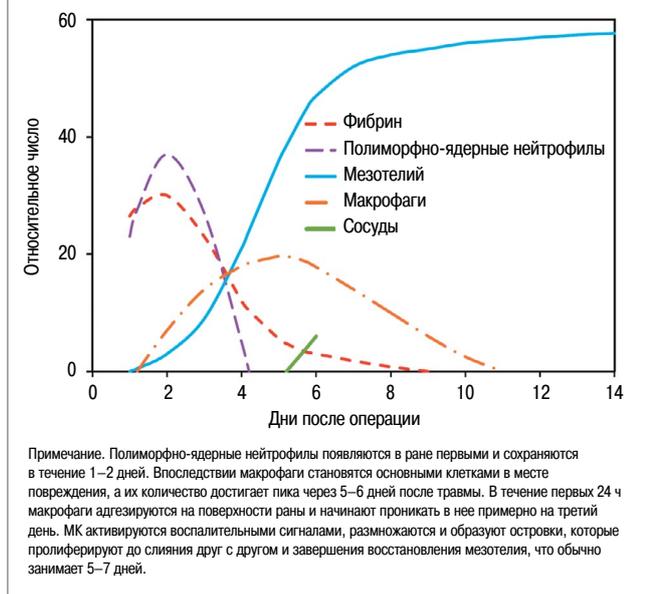
Решающую роль в профиброзных процессах в брюшине играют МК, синтезирующие молекулы ВКМ, формирующие гидрофильный защитный барьер «гликокаликс», состоящий в основном из гликозаминогликанов, включая ВМГК [47–50]. Профибротическая активация МК и перитонеальных фибробластов реципрокно связана с воспалительными процессами в брюшине и с метаболизмом ГК [51]. МК модулируют воспаление за счет синтеза и высвобождения ВМГК, которая способна инициировать реакцию восстановления тканей [52]. Однако ВМГК под действием макрофагальных ферментов и ROS фрагментируется на НМГК, которая проявляет свойства DAMPs, т.е. способна сама вызывать воспаление [34].

Накопление НМГК в месте повреждения приводит к незавершенному воспалению за счет активации CD44- и TLR-сигнальных путей, стимуляции NF-κB и продолжающегося высвобождения медиаторов воспаления – ИЛ-1β, 6 и TNF-α [53, 54]. Поскольку НМГК участвует в инициации воспалительной реакции, удаление НМГК из мест повреждения тканей имеет решающее значение для начала репаративного процесса [53].

Еще один участник процесса, влияющий на ограничение распространения инфекции и восстановления поврежден-

Рис. 4. Динамика клеточного состава и уровня фибрина в месте повреждения брюшины у крыс во время повторной эпителизации [54].

Fig. 4. Change of cellular composition and fibrin level at the site of peritoneal injury in rats during re-epithelialization [54].



ной ткани, – фибрин, которым богат экссудат брюшины. Чрезмерное отложение фибрина может инициировать формирование перитонеальных спаек [54] (рис. 4).

Сразу после повреждения брюшины активируются процессы воспаления и коагуляции. Гистамин и другие сигнальные молекулы расширяют кровеносные сосуды и повышают их проницаемость, что приводит к инфильтрации тканей фибриногеном, нейтрофилами и макрофагами. Тромбин, образующийся из тромбиногена, вызывает агрегацию тромбоцитов и превращение фибриногена в фибрин, формируя сгустки. Цитокины (например, ИЛ-6) и продукты распада тромбов привлекают дополнительные иммунные клетки, включая макрофаги, моноциты, нейтрофилы, Т-клетки, тучные клетки и МК [55]. Отложения фибрина служат основой для развития избыточного ВКМ. Даже после разрушения фибрина ВКМ и главный его компонент коллаген могут остаться на месте первоначального образования фибринозного сгустка.

Моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги (более 60% в первые 24 ч), секретируют провоспалительные цитокины (TNF- α , ИЛ-1, 6), тканевый активатор плазминогена, напрямую связанные со степенью спайкообразования [56]. Различают два функциональных фенотипа макрофагов: M1 и M2. Макрофаги фенотипа M1 (классические макрофаги) усиливают воспаление через секрецию ИЛ-1 α , 1 β , 6 и TNF- α , активируют синтазу оксида азота (NOS) и вызывают окислительный стресс. Избыточные анионы перекиси водорода и супероксида, образующиеся при окислительном стрессе, участвуют в разрушении ГК и могут повреждать эндотелиоциты, фибробласты, тромбоциты и другие клетки [57]. Цитолиз и перекисное окисление липидов клеточных мембран приводят к дальнейшему повышению проницаемости сосудов и утечке экссудата, тем самым ускоряя процесс спайкообразования [58]. Известно, что секретируемые макрофагами M1 провоспалительные факторы через собственные рецепторы на МК активируют сигнальный путь NF- κ B и способствуют усилению воспаления. В то же время активируется сигнальный путь Rho-киназы, что приводит к

увеличению экспрессии ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), который подавляет активность системы перитонеального фибринолиза [59]. Макрофаги M2, известные и как альтернативно активированные макрофаги, играют противовоспалительную роль на поздних стадиях воспаления, способствуя заживлению ран и фиброгенезу.

ГК и ее метаболиты регулируют функциональную активность макрофагов. Так, НМГК стимулирует дифференцировку макрофагов в провоспалительный фенотип M1, а ВМГК активирует альтернативный путь активации макрофагов, переводя их в противовоспалительный фенотип M2.

Фибринолиз. Поддержание равновесия между фибрин-образующей и фибрин-растворяющей системами (т.е. коагуляцией и фибринолизом) имеет решающее значение для нормального восстановления перитонеальной ткани, без образования перитонеальных спаек. В норме фибрин на короткое время накапливается в месте повреждения и растворяется после заживления. Если фибринолиз нарушен, миофибробласты начинают вырабатывать коллаген и депонировать его внутри фибриновой матрицы, образуя постоянные спайки. Соответственно, активация плазмينا (основного фибринолитического фермента) необходима для профилактики формирования постоянных спаек.

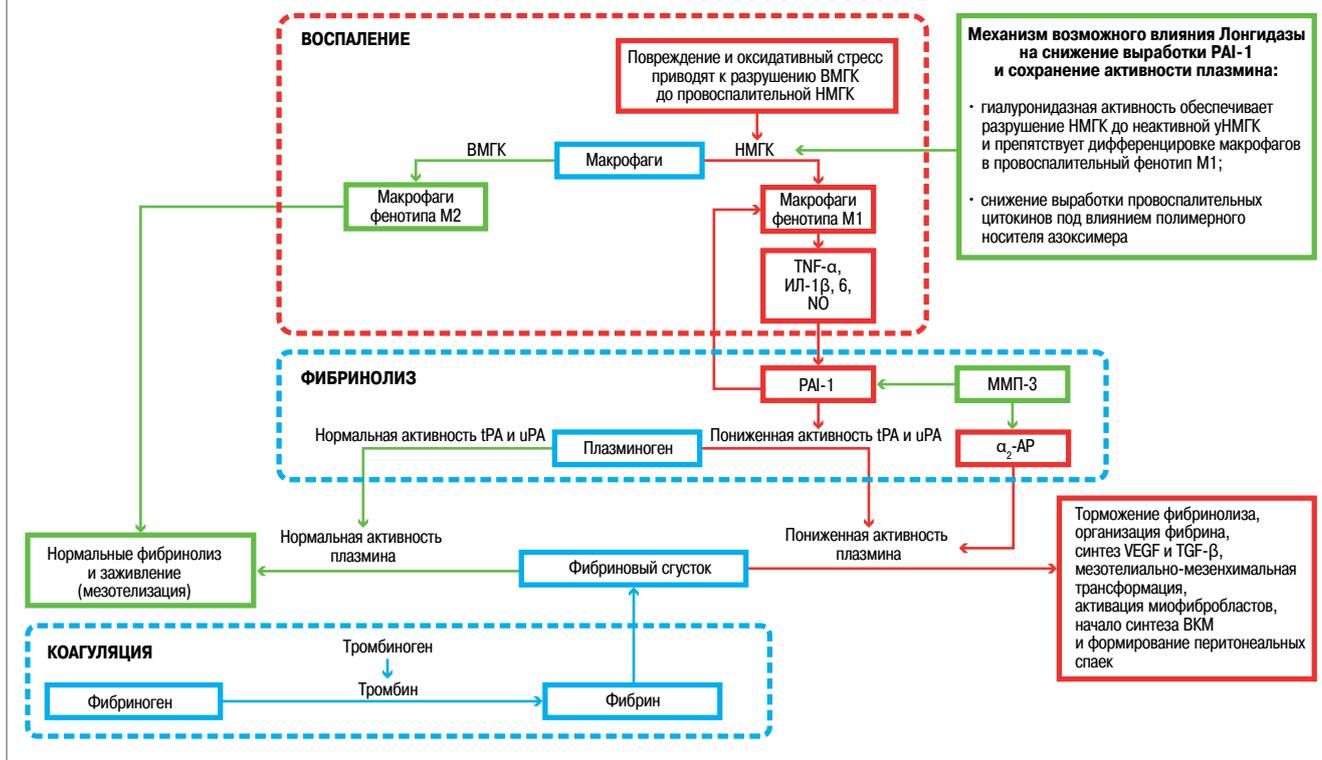
Важным периодом для формирования постоянных спаек и, следовательно, для профилактики спайкообразования считаются 5–7-е сутки после травмы [60]. Система фибринолиза активируется через сутки после травмы [54]. Фибринолитическая система состоит из самого плазминогена, активаторов плазминогена (tPA, uPA), ингибиторов фибринолиза (PAI-1, α 2-AP); рис. 5. Плазмин гидролизует пептидную связь между аргинином и лизином в фибриногене и фибрине. Неактивный предшественник плазминоген превращается в плазмин под действием tPA и uPA. Источником tPA служат эндотелий, МК, тромбоциты и макрофаги [61]. Обладая высоким родством к фибрину, tPA образует с ним комплекс (фибрин-tPA) и быстро активирует плазминоген в фибриновом сгустке. Активация плазминогена в брюшной полости на 95% зависит от tPA. Основная функция плазмينا – деградация фибрина в сгустке. Активность плазмينا может быть подавлена альфа-2-антиплазмином (α 2-AP), вырабатываемым в печени, и ингибитором tPA (PAI-1), который высвобождается из МК и эндотелиальных клеток под действием провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 β). Кроме того, PAI-1 стимулирует макрофаги с усилением воспаления в зоне повреждения, что усиливает образование спаек [62].

Существует синергизм между системой фибринолиза и матриксными металлопротеиназами (ММП), основной функцией которых является разрушение ВКМ. ММП-3 может блокировать PAI-1 и α 2-AP, поддерживая активность плазмينا. В свою очередь плазмин активирует ММП-9, действующий в ремоделировании ВКМ [59, 64]. Предполагается, что фрагменты ГК также влияют на фибринолиз, подтверждением чего является повышенная экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) фрагментами ГК при перитонеальном диализе.

Роль МК брюшины в формировании спаек. МК обладают эпителиальными и мезенхимальными свойствами и могут трансформироваться в миофибробласты (фибробласты к профиброзному фенотипом) в физиологических и патологических условиях, что может приводить к образованию перитонеальных спаек. Профибротическая конверсия МК связана с изменением клеточного метаболизма и завершается интенсификацией отложения ВКМ в виде фиброзной ткани в поврежденных участках брюшины. Подобный типо-

Рис. 5. Схема взаимодействия между системами воспаления, коагуляции и фибринолиза, мишени действия гиалуронидазы (препарат Лонгидаз).

Fig. 5. The scheme of interaction between the inflammation, coagulation, and fibrinolysis systems, the target of hyaluronidase (Longidase).



вой патологический процесс протекает в условиях повреждения ткани и хронического воспаления (рис. 6) [66].

Для обеспечения адекватной репарации ткани без формирования спаек абсолютно необходимо нормальное функционирование МК, которые поставляют нужное количество tPA. Любые факторы, нарушающие функции мезотелия с чрезмерным отложением фибрина и несбалансированным фибринолизом, увеличивают риск развития спаек.

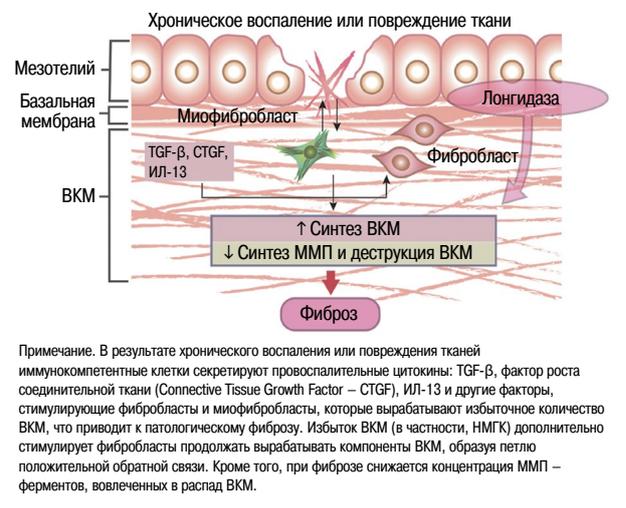
Дисфункция МК. Для поддержания баланса фибринолитической системы и предотвращения образования постоянных спаек в физиологических условиях МК секретируют активирующие и ингибирующие фибринолитическую систему молекулы, такие как активатор плазминогена тканевого типа (tPA), активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), ингибитор активатора плазминогена 2-го типа (PAI-2) и плазмин [52].

При дисфункции МК происходит снижение активации плазминогена с недостаточной выработкой плазмина, соответственно, уменьшается фибринолиз и образуются спайки [66] (рис. 7). Дисфункция МК приводит к чрезмерному отложению фибрина, который может индуцировать экспрессию ИЛ-1, 6, TNF-α и фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A), способствуя воспалению брюшины и образованию спаек [47]. Локальная продукция VEGF МК играет центральную роль в перитонеальном ангиогенезе, который создает условия для врастания в спайку нервов [67]. В экспериментальных исследованиях показано, что потеря мезотелием исходной фибринолитической активности после повреждения может вызвать образование спаек [68].

ВМГК может инициировать программы репарации [52], реализуя свою противовоспалительную активность. Однако при деградации до НМГК происходит индукция продолжающейся воспалительной реакции [34, 52], повышается

Рис. 6. Фиброгенез как результат хронического воспаления [66].

Fig. 6. Fibrogenesis resulting from chronic inflammation [66].

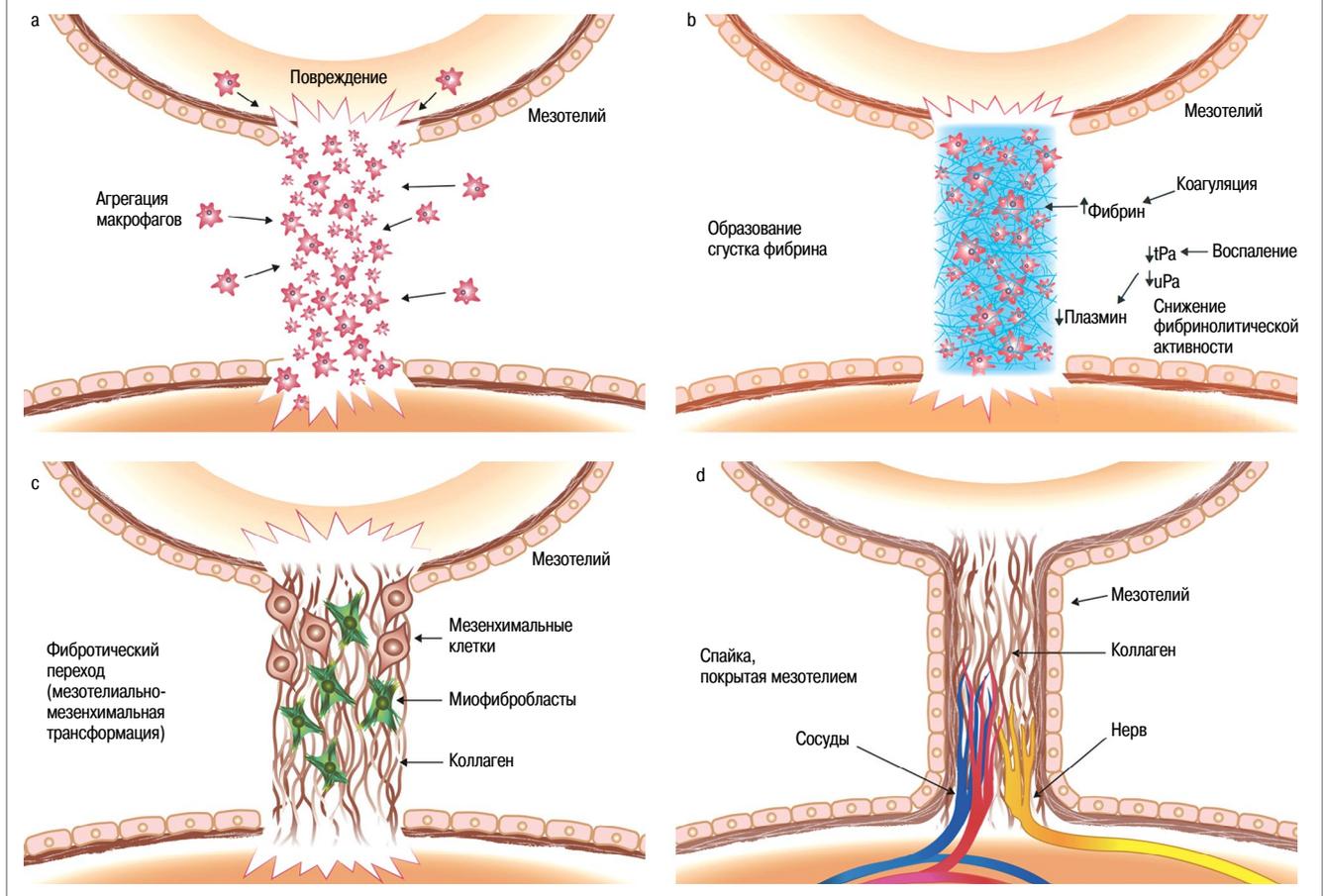


экспрессия TGF-β и TNF-α, что приводит к нарушению репарации и усилению воспаления [33]. Факторы воспаления и медиаторы фиброза, такие как TGF-β1 и ИЛ-β1, могут снижать секрецию декорина МК путем увеличения активации p38 MAPK и АКТ/PI3K сигнальных путей, приводящих к избыточному отложению фибронектина, секретируемого МК, вызывая фиброз [69].

Таким образом, дисфункция МК в условиях воспалительной среды может стимулировать воспалительную реакцию и ускорять образование спаек, высвобождая медиаторы воспаления, продуцируя хемокины и ГК, которая, распада-

Рис. 7. Формирование послеоперационной спайки: *a* – повреждение мезотелия во время операции приводит к агрегации перитонеальных макрофагов в очаге и отложению фибринового сгустка; *b* – воспаление, коагуляция и дисфункция фибринолиза способствуют чрезмерному накоплению фибрина; *c* – мезотелиоциты подвергаются мезотелиально-мезенхимальному переходу с образованием миофибробластов, которые накапливаются в зоне повреждения, а также внутри фибринового сгустка и начинают интенсивно синтезировать компоненты ВКМ (коллаген, ВМГК и иные) с образованием фиброза (спаек, рубцовой ткани); *d* – формирование спайки завершается, когда рубцовая ткань покрывается мезотелием. Очаг поражения может стать полностью перфузированным и чувствительным к боли из-за врастания в толщу спайки кровеносных сосудов и нервов.

Fig. 7. Formation of postoperative adhesion: *a* – mesothelium injury during surgery leads to the aggregation of peritoneal macrophages at the lesion and the fibrin clot deposition; *b* – inflammation, coagulation, and fibrinolysis dysfunction contribute to excessive fibrin deposition; *c* – mesotheliocytes undergo a mesothelial-mesenchymal transition to produce myofibroblasts that accumulate in the injury area and inside the fibrin clot, and begin to intensively synthesize the components of the extracellular matrix (collagen, high molecular weigh HA, etc.) to develop fibrosis (adhesions, scar tissue); *d* – formation of the adhesion is completed when the scar tissue is covered with mesothelium. The lesion may become fully perfused and sensitive to pain due to the ingrowth of blood vessels and nerves into the adhesion.



ясь на фрагменты НМГК, становится DAMPs и активирует поверхностные рецепторы и пути дифференровки клеток в провоспалительный фенотип.

Роль эндогенной ГК в перитонеальном фиброзе. ГК регулирует активность клеток, участвующих в развитии спаек – МК, фибробластов и лейкоцитов. Эндогенная продукция ГК в брюшине может влиять на большинство процессов, участвующих в перитонеальном фиброзе и регуляции развития перитонеальных спаек. Очевидно, что синтез ГК и фиброз являются взаимозависимыми процессами. Влияние ГК на регуляцию воспаления и пролиферацию клеток имеет фундаментальное значение в образовании перитонеальных спаек [10]. Механизмы такой регуляции включают дисбаланс между ВМГК (с противовоспалительным эффектом) и НМГК (с профибротической активностью), что является движущим фактором в патологическом заживлении повреждений брюшины. Как описано ранее, неспособность организма удалить НМГК из зоны повреждения приводит

к стойкой TLR-зависимой активации сигнального пути NF- κ B и продолжающемуся высвобождению медиаторов воспаления [10].

Большинство исследований, связанных с регуляторной ролью ГК в образовании перитонеальных спаек, посвящено применению экзогенной ВМГК и ее производных в качестве компонентов антиадгезионных барьеров благодаря антиангиогенным свойствам [70]. Экзогенная ВМГК способствует правильному заживлению ран без образования фиброзной ткани, полностью воспроизводя свойства эндогенной ВМГК [71]. В физиологических условиях в течение суток после повреждения ключевой профиброзный медиатор мезотелия TGF- β усиливает синтез ВМГК за счет повышения экспрессии гиалуронсинтазы HAS2 в мезотелиальных и перитонеальных фибробластах [72]. Однако в условиях патологического заживления брюшины ВМГК разрушается до НМГК, которая демонстрирует провоспалительную/профибротическую активность, являющуюся причиной последу-

ющего избыточного образования спаек. В частности, НМГК через стимуляцию CD44-рецепторов индуцирует синтез провоспалительных и профибротических цитокинов, таких как ИЛ-1 β , 6, 8, 12, TNF- α , MIP-1 α , MCP-1 в перитонеальных МК человека [14].

Препараты гиалуронидазы

Приведенные данные открывают перспективы новой терапевтической стратегии, основанной на нормализации баланса ГК за счет разрушения присутствующей в очаге воспаления и фиброза провоспалительной фракции НМГК. Для этого используются лекарственные средства на основе гиалуронидазы.

ГК и ее фрагменты с различной длиной цепи обладают разнообразными физиологическими свойствами, регулируют многие процессы, обеспечивая механические характеристики ткани, гидратацию и старение, оплодотворение и эмбриогенез, пролиферацию, дифференцировку и заживление ран, а также играют роль в контроле воспаления с последующим фиброзом и спайкообразованием [8].

В настоящее время гиалуронидазы животного происхождения, а также синтетические, конъюгированные и иммобилизованные применяются в клинической практике в качестве средств улучшения биодоступности или доставки лекарственных средств, включая местные анестетики, противомикробные препараты, иммуноглобулины. Положительное влияние гиалуронидазы на процессы раневого заживления подтверждается экспериментальными данными. Так, установлено, что гиалуронидаза бычьих семенников (HYAL) демонстрирует выраженную биологическую активность на различных этапах репаративного процесса: увеличивает скорость реэпителизации в 2–2,4 раза (16–32 ЕД *in vivo*; $p < 0,05$), стимулирует пролиферацию фибробластов, усиливает коллагеногенез [73].

Как описано ранее, в условиях продолжающегося воспаления ВМГК разрушается до НМГК под действием собственных гиалуронидаз (с оптимумом pH 3–4, что характерно для ацидоза в очаге воспаления), АФК и свободных радикалов. Важно подчеркнуть, что тканевая гиалуронидаза HYAL-2, расщепляющая ВМГК в ВКМ, производит фрагменты ГК с длиной цепи не короче 50 дисахаридных мономеров и не способна расщеплять их на более мелкие фрагменты. Приведенная особенность HYAL-2 приводит к накоплению в очаге повреждения НМГК, которая поддерживает воспаление и способствует образованию фиброза и спаек. Понимание этих механизмов открывает возможности воздействия на процесс формирования спаек за счет разрушения провоспалительных фрагментов НМГК до ультра-низкомолекулярных фрагментов (тетра- и дисахариды) уНМГК, не обладающих провоспалительной активностью. Такой способностью обладает бычья тестикулярная гиалуронидаза (bovine testicular hyaluronidase). Минимальным субстратом, который она способна расщеплять, является гексасахарид ГК (который одновременно является минимальным лигандом, активирующим провоспалительные сигнальные пути CD44-рецептора), в результате образуются «безопасные» тетра- и дисахаридные фрагменты [74].

Как и все белковые препараты, гиалуронидаза довольно быстро разрушается тканевыми протеазами, поэтому для защиты фермента от разрушения и повышения его биодоступности создан конъюгат бычьей тестикулярной гиалуронидазы и полимерного носителя (азоксимер), который

получил МНН «бовгиалуронидаза азоксимер» (Лонгидаза). Азоксимер обеспечивает пролонгированное действие и придает дополнительные антиоксидантные, хелатирующие, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства (рис. 8). Клинический эффект бовгиалуронидазы азоксимера превосходит эффект нативной гиалуронидазы. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов. Ферментативная активность бовгиалуронидазы азоксимера сохраняется при нагревании 37°C в течение 20 дней, в то время как нативная гиалуронидаза в этих же условиях утрачивает свою активность в течение суток. Полимерный носитель в составе препарата Лонгидаза способен связывать ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза коллагена (ионы железа, меди, гепарин и иные), тем самым подавляя синтез компонентов соединительной ткани. Бовгиалуронидаза азоксимер регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1 и TNF- α), позволяет ослаблять течение острой фазы воспаления, повышать гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции. Противофиброзные свойства препарата экспериментально доказаны биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями на модели пневмофиброза. При этом препарат, демонстрируя оптимум активности в кислой среде, характерной для зоны воспаления, не повреждает нормальную соединительную ткань (с нейтральным pH), вызывает деструкцию измененной по составу и структуре соединительной ткани в области фиброза.

Применение препарата бовгиалуронидазы азоксимера для профилактики и лечения спаечного процесса в брюшной полости и органах МТ

Спаечный процесс органов малого таза (МТ) – одна из важнейших нерешенных проблем оперативной гинекологии [75]. Брюшина обладает способностью реагировать на любое повреждение спайкообразованием, биологический смысл которого заключается в ограничении очага, препятствии распространению патологического процесса по брюшной полости. Результатом этого, по сути, защитного механизма в случае чрезмерного фиброгенеза могут явиться трубно-перитонеальное бесплодие, синдром хронической тазовой боли, нарушение анатомо-топографического расположения органов МТ с нарушением их функции вплоть до спаечной непроходимости кишечника. Соответственно, применение противофиброзной терапии, наравне со стандартной хирургической стратегией предупреждения образования спаек, важно в рутинной практике, особенно при операциях с высоким риском образования спаек, таких как операции на яичниках, эндометриоз, операции на маточных трубах и миомэктомиа [76].

Эффективность бовгиалуронидазы азоксимера в профилактике спаечных процессов доказана в ряде клинических исследований у пациенток после хирургических вмешательств. Так, частота образования спаек снижалась в среднем в 4,4 раза (1,5–6,0) по сравнению с контрольной группой [77–80] и в среднем в 2,8 раза по сравнению с пациентками, получавшими неконъюгированный фермент (гиалуронидазу) [81, 82].

В проспективном исследовании (2016 г.) участвовали 126 пациенток, получивших терапию по поводу эндометриоза. В послеоперационном периоде пациентки основной группы дополнительно получали бовгиалуронидазу азокси-

¹Бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза). Общая характеристика лекарственного препарата. Режим доступа: <https://pharma.eaunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/67062fde30dcf8b865f57236>. Ссылка активна на 14.04.2025.

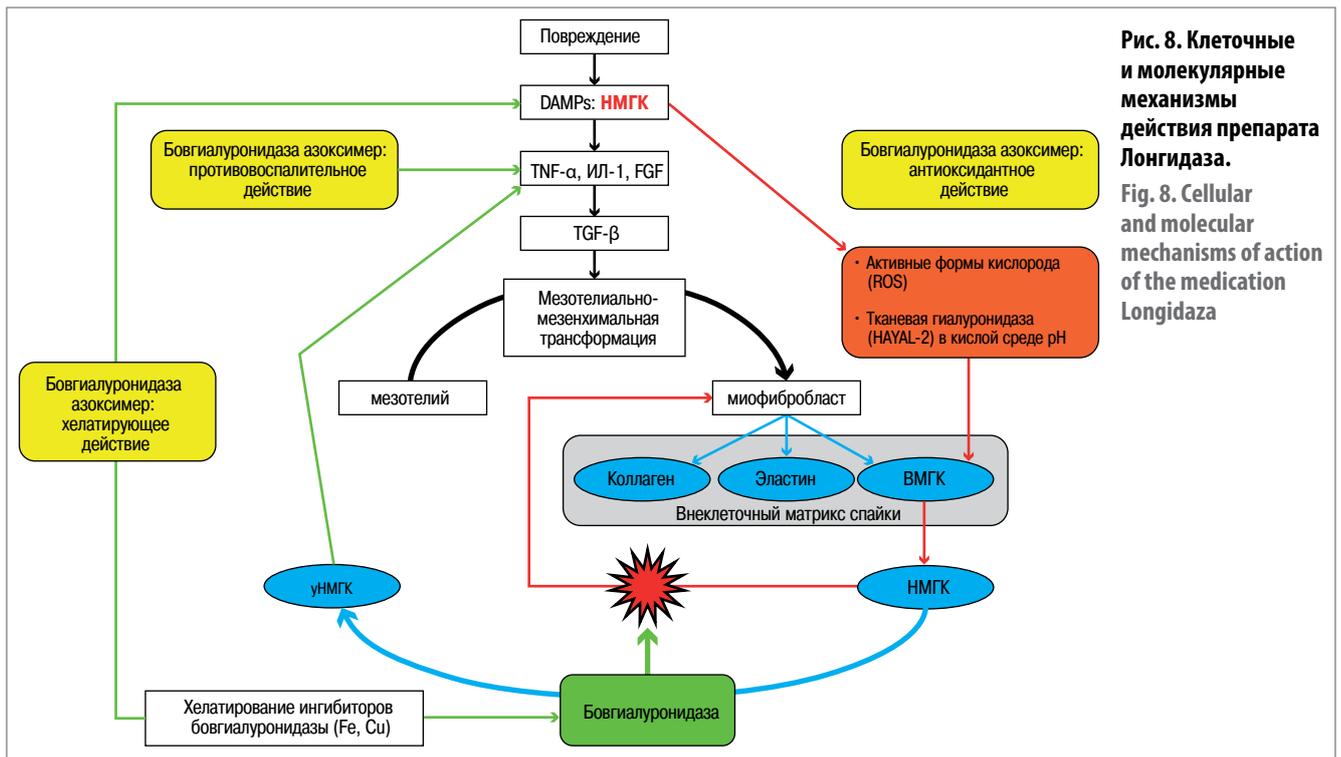


Рис. 8. Клеточные и молекулярные механизмы действия препарата Лонгидаза.
Fig. 8. Cellular and molecular mechanisms of action of the medication Longidaza

мер (Лонгидаза), а пациентки контрольной группы – только стандартную терапию. В основной группе зафиксированы улучшение переносимости терапии, снижение болевого синдрома, уменьшение выраженности пролиферации рубцовой ткани, профилактика спаечного процесса по данным ультразвукового исследования. Полученные результаты подтверждают клиническую эффективность ферментной терапии в предотвращении послеоперационных осложнений [83].

Противовоспалительная активность препарата Лонгидаза продемонстрирована в ряде исследований лечения пациенток с воспалительными заболеваниями органов МТ. Отмечены повышение частоты элиминации возбудителей, включая инфекции, передаваемые половым путем, из полости матки и шеечной слизи в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой, уменьшение частоты рецидивов воспалительных заболеваний органов МТ в течение 1 года после окончания терапии – в 5 раз по сравнению с пациентками, получавшими базисную терапию [84, 85].

Клиническая эффективность бовгиалуридазы азоксимера коррелирует с улучшением лабораторных показателей пациенток. Выявлено снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в плазме крови, что отражает торможение ангиогенеза, необходимого для формирования спаек [86]. Кроме того, отмечены улучшение соотношения TGF-β/VEGF – показателя профибротической направленности цитокиновых реакций [63], нормализация содержания ИЛ-4, 6, 8, 10, IP-10, MIG, MCP-1, RANTES, интерферона γ, TNF-α в периферической крови, что является проявлением снижения выраженности воспалительной реакции, подавления патологического неоангиогенеза и подтверждает предупредительное действие препарата в отношении фиброза и спайкообразования [87, 88]. Перечисленные процессы – неотъемлемая часть патогенеза бесплодия, и данные исследований, демонстрирующие рост числа беременностей в среднем в 2,15 раза у пациенток, получивших терапию бовгиалуридазы азоксимером, по сравнению с пациентками на базовой терапии, также подтверждают его

противовоспалительный и противофибротический эффекты, а также положительное влияние препарата на проходимость маточных труб [63, 79, 85].

В проспективном мультицентровом исследовании с участием 202 пациентов, перенесших трансуретральную резекцию простаты, выявлено, что применение препарата Лонгидаза достоверно снижает частоту повторной лейкоцитурии и бактериурии, что отражается в тенденции к снижению частоты инфекционных осложнений и дополнительного назначения антибактериальных препаратов [89].

Результаты рандомизированного клинического исследования с участием 120 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ПЖ) [90] продемонстрировали преимущества комбинированной терапии тамсулозином с препаратом Лонгидаза (3000 ME) по сравнению с монотерапией α-адреноблокатором. В ходе 162-дневного наблюдения установлено, что добавление бовгиалуридазы азоксимера приводит к более выраженной положительной динамике клинических показателей. Уже через 50 дней терапии в основной группе зафиксировано статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей по шкалам IPSS и QoL, а также увеличение максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) по данным урофлоуметрии. В группе комбинированной терапии отмечено достоверное уменьшение размеров простаты ($p = 0,001$), тогда как в группе сравнения наблюдали тенденцию к увеличению объема органа. Последующие контрольные исследования подтвердили сохранение этой положительной динамики на протяжении всего периода наблюдения. При этом важно отметить, что терапия характеризовалась высокой безопасностью – все пациенты завершили исследование, случаев отказа от лечения или серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Полученные данные свидетельствуют о том, что включение бовгиалуридазы азоксимера в схему лечения доброкачественной гиперплазии ПЖ не только позволяет добиться более быстрого и выраженного улучшения мочеиспускания и качества жизни пациентов, но и потенциально влияет на прогрессирование самого заболевания за счет уменьшения

объема гиперплазированной ткани ПЖ. Приведенные результаты открывают новые перспективы в лечении доброкачественной гиперплазии простаты, хотя для окончательных выводов требуются дополнительные исследования с более длительным сроком наблюдения.

В рандомизированном исследовании с участием 60 пациентов с хроническим абактериальным простатитом (категория IIIa) оценивали влияние антисклеротической терапии на уродинамику и микроциркуляцию в простате. Основная группа (n=31) получала базовую терапию с добавлением ректальных суппозиторий гиалуронидазы, а группа сравнения (n=29) – базовую терапию с Метилурацилом. В основной группе достигнуты статистически значимые улучшения микроциркуляции, снижение баллов по шкале NIH-CPSI. Применение гиалуронидазы в составе комплексной терапии достоверно уменьшает симптоматику простатита, улучшает уродинамику и микроциркуляцию, демонстрируя преимущество перед стандартной терапией [91].

Таким образом, результаты многочисленных исследований подтверждают, что включение препарата в комплексную терапию позволяет достичь значимого снижения частоты образования послеоперационных спаек и других осложнений при хорошем профиле безопасности и переносимости. Приведенные данные позволяют рассматривать бовгиалуронидазу азоксимер как перспективное средство патогенетической терапии, способное не только предотвращать развитие спаечного процесса, но и влиять на уже сформированные фиброзные изменения.

Препараты гиалуронидазы в пульмонологии

Гиалуронидаза приобретает особую значимость в пульмонологической практике благодаря своей способности воздействовать на ключевые патогенетические механизмы легочного фиброза. Учитывая патогенетическую роль ГК в повреждении легочного альвеолярного пространства у больных новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, она может рассматриваться как биологическая мишень для терапевтического применения гиалуронидазы [92].

В работе А.Г. Чучалина и соавт. (2023 г.) у пациентов с постковидным синдромом при терапии бовгиалуронидазой азоксимером отмечено улучшение показателей форсированной жизненной емкости легких, пульсоксиметрии, переносимости физических нагрузок, оценки одышки по шкале mMRC. Проведено открытое проспективное контролируемое сравнительное многоцентровое исследование с участием 160 человек (группа лечения – n=81, группа контроля – n=79). В группе лечения отмечены статистически значимое уменьшение остаточных легочных изменений к 75 и 180-му дню наблюдения, стабильное улучшение показателей форсированной жизненной емкости легких, сатурации и толерантности к физической нагрузке, снижение выраженности одышки по шкале mMRC в первые 75 дней лечения [93].

В работе Л.Н. Новиковой и соавт. (2011 г.) включение препарата Лонгидаза в комплексную терапию идиопатического фиброзирующего альвеолита демонстрирует положительную динамику в виде уменьшения основных клинических симптомов, улучшения функциональных, рентгенологических показателей. В исследовании приняли участие 45 человек. В основной группе (n=30) отмечены уменьшение кашля, слабости ($p<0,05$), а положительную динамику по данным компьютерной томографии в основной группе определяли с большей частотой (23%), чем в группе сравнения (13%). Кроме того, отмечены улучшение основных функциональных показателей функции внешнего дыхания, положитель-

ная динамика показателей эхокардиографии у пациентов основной группы [94].

Полученные результаты позволяют рассматривать гиалуронидазу как перспективное средство для патогенетической терапии постковидных осложнений и идиопатического фиброзирующего альвеолита. Дальнейшие исследования могут расширить показания к применению фермента в пульмонологической практике.

Применение препаратов гиалуронидазы в дерматологии и косметологии

Гиалуронидаза находит широкое применение в дерматологии и косметологии, например используется для лечения экстравазации (случайного попадания лекарственных средств в подкожные ткани при их внутривенном введении) противоопухолевых препаратов – винкаалкалоидов [95]. Препарат также может применяться в составе комплексной терапии различных форм ограниченной склеродермии [96].

Применение курса диадинамофореза препарата Лонгидаза в сочетании с инъекционной карбокситерапией показало результативность в предупреждении осложнений, связанных с инъекцией филлеров на основе ГК [97].

Препараты гиалуронидазы эффективны в коррекции рубцовых изменений кожи. В многоцентровом исследовании с участием 1622 пациентов доказана высокая эффективность крема со стабилизированной гиалуронидазой в коррекции рубцовых изменений кожи, которая проявлялась в достоверном улучшении как эстетических, так и функциональных характеристик рубцовой ткани. Получена статистически значимая редукция субъективных симптомов в области рубцов, отмечено улучшение объективных показателей эластичности кожи, интенсивности кровенаполнения рубцовой ткани к концу наблюдения. Применение стабилизированной формы фермента способствует достижению значимых клинических результатов при хорошем профиле безопасности [98].

В исследовании А.Г. Стенько и соавт. (2018 г.) [99] изучена эффективность гиалуронидазосодержащего крема при коррекции постакне. В работе сравнивали результаты монотерапии (n=10) и комбинированного подхода с лазерным воздействием (n=10). В группе монотерапии отмечены уменьшение гиперпигментации на 55,8%, улучшение эластичности кожи на 12,1%, увеличение толщины дермы на 4% ($p=0,005$). В группе комбинированной терапии выявлены снижение пигментации на 72,9%, улучшение эластичности на 14,8%, увеличение толщины дермы на 8% ($p=0,005$). Положительные изменения (выравнивание рельефа, уменьшение застойных пятен) отмечены уже через 4 нед применения. Полученные данные подтверждают перспективность использования гиалуронидазы в реабилитации пациентов с постакне.

Результаты приведенных исследований подтверждают, что гиалуронидаза не только эффективна в монотерапии, но и способна потенцировать действие других лечебных методик, что делает ее перспективным компонентом комбинированных терапевтических подходов. Дополнительными преимуществами являются хорошая переносимость и возможность применения в различных лекарственных формах.

Заключение

ГК играет ключевую роль в регуляции физиологических и патологических процессов, включая воспаление, репарацию, фиброз. Баланс между высоко- и низкомолекулярными формами ГК критически важен для контроля данных процессов, а его нарушение может привести к хроническим воспалительным состояниям и фиброзу. Результаты исследований показывают, что модуляция метаболизма ГК с по-

мощью ферментных препаратов, таких как гиалуронидаза, открывает новые возможности для предупреждения и лечения заболеваний, связанных с избыточным образованием соединительной ткани.

Нативная гиалуронидаза имеет ограниченную терапевтическую эффективность из-за быстрой инактивации ингибиторами и протеазами. Устранение этих недостатков достигнуто за счет конъюгации фермента с азоксимером (препарат Лонгидаза). Данная технологическая новация не только повышает устойчивость гиалуронидазы к температуре и ингибиторам, но и пролонгирует ее действие, а полимерный носитель дополнительно подавляет синтез коллагена, усиливая противофиброзный эффект.

Бовгиалуронидаза азоксимер проявляет оптимальную активность в кислой среде очага воспаления, не повреждая здоровые ткани с нейтральным рН. Препарат эффективно разрушает провоспалительные низкомолекулярные фрагменты ГК до безопасных ультранизкомолекулярных форм, что способствует купированию воспаления и предотвращению фиброза. Клиническая эффективность препарата подтверждена в различных областях медицины, включая хирургию, гинекологию, урологию, пульмонологию, дерматологию.

Таким образом, конъюгированная гиалуронидаза представляет собой перспективный инструмент для патогенетической терапии заболеваний, связанных с нарушением метаболизма ГК. Дальнейшие исследования могут расширить показания к ее применению и оптимизировать схемы лечения, что особенно актуально в контексте хронических воспалительных и фиброзных процессов.

Раскрытие интересов. С.В. Донсков является сотрудником медицинского отдела ООО «НПО Петровакс Фарм». Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования публикации со стороны ООО «НПО Петровакс Фарм».

Disclosure of conflict of interest. S.V. Donskov is an employee of the medical department of NPO Petrovax Pharm LLC. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by NPO Petrovax Pharm LLC.

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. Материал подготовлен и опубликован при финансовой поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of NPO Petrovax Pharm LLC. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of the results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Литература/References

- Carvalho AM, Reis RL, Pashkuleva I. Hyaluronan Receptors as Mediators and Modulators of the Tumor Microenvironment. *Adv Healthc Mater.* 2023;12(5):e2202118. DOI:10.1002/adhm.202202118
- Kobayashi T, Chanmee T, Itano N. Hyaluronan: Metabolism and Function. *Biomolecules.* 2020;10(11):1525. DOI:10.3390/biom10111525
- Hascall V, Esko JD. Hyaluronan. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al. *Essentials of Glycobiology.* 3rd ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2017.
- Motolese A, Vignati F, Brambilla R, et al. Interaction between a regenerative matrix and wound bed in nonhealing ulcers: results with 16 cases. *Biomed Res Int.* 2013;2013:849321. DOI:10.1155/2013/849321
- Skandalis SS, Karalis T, Heldin P. Intracellular hyaluronan: Importance for cellular functions. *Semin Cancer Biol.* 2020;62:20-30. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.07.002
- Skandalis SS, Karalis TT, Chatzopoulos A, Karamanos NK. Hyaluronan-CD44 axis orchestrates cancer stem cell functions. *Cell Signal.* 2019;63:109377. DOI:10.1016/j.cellsig.2019.109377
- Bollyky PL, Bogdani M, Bollyky JB, et al. The role of hyaluronan and the extracellular matrix in islet inflammation and immune regulation. *Curr Diab Rep.* 2012;12(5):471-80. DOI:10.1007/s11892-012-0297-0
- Bohaumilitzky L, Huber AK, Stork EM, et al. A Trickster in Disguise: Hyaluronan's Ambivalent Roles in the Matrix. *Front Oncol.* 2017;7:242. DOI:10.3389/fonc.2017.00242
- Tavianatou AG, Caon I, Franchi M, et al. Hyaluronan: molecular size-dependent signaling and biological functions in inflammation and cancer. *FEBS J.* 2019;286(15):2883-908. DOI:10.1111/febs.14777
- Kocurkova A, Nesporova K, Sandanusova M, et al. Endogenously-Produced Hyaluronan and Its Potential to Regulate the Development of Peritoneal Adhesions. *Biomolecules.* 2021;12(1):45. DOI:10.3390/biom12010045
- Yarmolinskaya M, Adamyan L. Endometriosis-associated pain and adhesions – new pathogenetic aspects and therapeutic approach. *Rus J Hum Repro.* 2023;29(2):93. DOI:10.17116/repro20232902193
- McKeown-Longo PJ, Higgins PJ. Hyaluronan, Transforming Growth Factor β , and Extra Domain A-Fibronectin: A Fibrotic Triad. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2021;10(3):137-52. DOI:10.1089/wound.2020.1192
- Banerji S, Wright AJ, Noble M, et al. Structures of the Cd44-hyaluronan complex provide insight into a fundamental carbohydrate-protein interaction. *Nat Struct Mol Biol.* 2007;14(3):234-9. DOI:10.1038/nsmb1201
- de la Motte CA. Hyaluronan in intestinal homeostasis and inflammation: implications for fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(6):G945-9. DOI:10.1152/ajpgi.00063.2011
- Sunabori T, Koike M, Asari A, et al. Suppression of Ischemia-Induced Hippocampal Pyramidal Neuron Death by Hyaluronan Tetrasaccharide through Inhibition of Toll-Like Receptor 2 Signaling Pathway. *Am J Pathol.* 2016;186(8):2143-211. DOI:10.1016/j.ajpath.2016.03.016
- Lee BM, Park SJ, Noh I, Kim CH. The effects of the molecular weights of hyaluronic acid on the immune responses. *Biomater Res.* 2021;25(1):27. DOI:10.1186/s40824-021-00228-4
- Zaman A, Cui Z, Foley JP, et al. Expression and role of the hyaluronan receptor RHAMM in inflammation after bleomycin injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33(5):447-54. DOI:10.1165/rcmb.2004-0333OC
- Tolg C, Hamilton SR, Nakrieko KA, et al. Rhamm-/- fibroblasts are defective in CD44-mediated ERK1,2 mitogenic signaling, leading to defective skin wound repair. *J Cell Biol.* 2006;175(6):1017-28. DOI:10.1083/jcb.200511027
- Zhang H, Ren L, Ding Y, et al. Hyaluronan-mediated motility receptor confers resistance to chemotherapy via TGF β /Smad2-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *FASEB J.* 2019;33(5):6365-437. DOI:10.1096/fj.201802186R
- Garantziotis S, Savani RC. Hyaluronan biology: A complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biol.* 2019;78-79:1-10-79. DOI:10.1016/j.matbio.2019.02.002
- Harris EN, Baker E. Role of the Hyaluronan Receptor, Stabilin-2/HARE, in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3504. DOI:10.3390/ijms21103504

22. Misra S, Hascall VC, Markwald RR, Ghatak S. Interactions between Hyaluronan and Its Receptors (CD44, RHAMM) Regulate the Activities of Inflammation and Cancer. *Front Immunol.* 2015;6:201. DOI:10.3389/fimmu.2015.00201
23. Vigetti D, Karousou E, Viola M, et al. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840(8):2452-9. DOI:10.1016/j.bbagen.2014.02.001
24. Vigetti D, Viola M, Karousou E, et al. Metabolic control of hyaluronan syntheses. *Matrix Biol.* 2014;35:8-13. DOI:10.1016/j.matbio.2013.10.002
25. Heldin P, Lin CY, Kolliopoulos C, et al. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019;78-79:100-117-79. DOI:10.1016/j.matbio.2018.01.017
26. Lv SH, Rong SE, Cai BG, et al. Property and current clinical applications of mammal hyaluronidase. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(20):3968-76.
27. Dechaud H, Witz CA, Montoya-Rodriguez IA, et al. Mesothelial cell-associated hyaluronic acid promotes adhesion of endometrial cells to mesothelium. *Fertil Steril.* 2001;76(5):1012-8. DOI:10.1016/s0015-0282(01)02839-4
28. Kaul A, Singampalli KL, Parikh UM, et al. Hyaluronan, a double-edged sword in kidney diseases. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(4):735-44. DOI:10.1007/s00467-021-05113-9
29. Erickson M, Stern R. Chain gangs: new aspects of hyaluronan metabolism. *Biochem Res Int.* 2012;2012:893947. DOI:10.1155/2012/893947
30. Yamazaki K, Fukuda K, Matsukawa M, et al. Reactive oxygen species depolymerize hyaluronan: involvement of the hydroxyl radical. *Pathophysiology.* 2003;9(4):215-20. DOI:10.1016/s0928-4680(03)00024-5
31. Меньшикова И.В. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита: инновации в инъекционной терапии. *Терапевтический архив.* 2024;96(8):820-5 [Menshikova IV. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: innovations in injection therapy. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(8):820-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202916
32. Yang C, Cao M, Liu H, et al. The high and low molecular weight forms of hyaluronan have distinct effects on CD44 clustering. *J Biol Chem.* 2012;287(51):43094-107. DOI:10.1074/jbc.M112.349209
33. D'Agostino A, Stellavato A, Corsuto L, et al. Is molecular size a discriminating factor in hyaluronan interaction with human cells? *Carbohydr Polym.* 2017;157:21-30. DOI:10.1016/j.carbpol.2016.07.125
34. Herrick SE, Wilm B. Post-Surgical Peritoneal Scarring and Key Molecular Mechanisms. *Biomolecules.* 2021;11(5):692. DOI:10.3390/biom11050692
35. Sokolowska M, Chen LY, Eberlein M, et al. Low molecular weight hyaluronan activates cytosolic phospholipase A2 α and eicosanoid production in monocytes and macrophages. *J Biol Chem.* 2014;289(7):4470-88. DOI:10.1074/jbc.M113.515106
36. Avenoso A, Bruschetta G, D'Ascola A, et al. Hyaluronan fragments produced during tissue injury: A signal amplifying the inflammatory response. *Arch Biochem Biophys.* 2019;663:228-38. DOI:10.1016/j.abb.2019.01.015
37. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw.* 2018;18(4):e27. DOI:10.4110/in.2018.18.e27
38. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(12):826-37. DOI:10.1038/nri2873
39. Kelsh R, You R, Horzempa C, et al. Regulation of the innate immune response by fibronectin: synergism between the III-1 and EDA domains. *PLoS One.* 2014;9(7):e102974. DOI:10.1371/journal.pone.0102974
40. McKeown-Longo PJ, Higgins PJ. Integration of Canonical and Noncanonical Pathways in TLR4 Signaling: Complex Regulation of the Wound Repair Program. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2017;6(10):320-2. DOI:10.1089/wound.2017.0736
41. Muto J, Sayama K, Gallo RL, Kimata K. Emerging evidence for the essential role of hyaluronan in cutaneous biology. *J Dermatol Sci.* 2019;94(1):190-9. DOI:10.1016/j.jdermsci.2019.01.009
42. Land WG. Damage-Associated Molecular Patterns in Human Diseases. Volume 1: Injury-Induced Innate Immune Responses. London, United Kingdom: Springer, 2018. DOI:10.1007/978-3-319-78655-1
43. Frevert CW, Felgenhauer J, Wygrecka M, et al. Danger-Associated Molecular Patterns Derived From the Extracellular Matrix Provide Temporal Control of Innate Immunity. *J Histochem Cytochem.* 2018;66(4):213-27. DOI:10.1369/0022155417740880
44. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 2010;140(6):771-6. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.006
45. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):425-30. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-0149
46. Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Mol Aspects Med.* 2019;65:2-15. DOI:10.1016/j.mam.2018.06.003
47. Wang R, Guo T, Li J. Mechanisms of Peritoneal Mesothelial Cells in Peritoneal Adhesion. *Biomolecules.* 2022;12(10):1498. DOI:10.3390/biom12101498
48. Koopmans T, Rinkevich Y. Mesothelial to mesenchyme transition as a major developmental and pathological player in trunk organs and their cavities. *Commun Biol.* 2018;1:170. DOI:10.1038/s42003-018-0180-x
49. Mutsaers SE, Prêle CM, Pengelly S, Herrick SE. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertil Steril.* 2016;106(5):1018-24. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.09.005
50. Kawanishi K. Diverse properties of the mesothelial cells in health and disease. *Pleura Peritoneum.* 2016;1(2):79-89. DOI:10.1515/pp-2016-0009
51. Fortin CN, Saed GM, Diamond MP. Predisposing factors to post-operative adhesion development. *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):536-51. DOI:10.1093/humupd/dmv021
52. Zwicky SN, Stroka D, Zindel J. Sterile Injury Repair and Adhesion Formation at Serosal Surfaces. *Front Immunol.* 2021;12:684967. DOI:10.3389/fimmu.2021.684967
53. Yung S, Chan TM. Hyaluronan--regulator and initiator of peritoneal inflammation and remodeling. *Int J Artif Organs.* 2007;30(6):477-83. DOI:10.1177/039139880703000605
54. Di Zerega GS. Peritoneum, Peritoneal Healing, and Adhesion Formation. In: Di Zerega GS. *Peritoneal Surgery.* New York: Springer, 2000. DOI:10.1007/978-1-4612-1194-5_1
55. Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. *J Surg Res.* 2011;165(1):91-111. DOI:10.1016/j.jss.2009.09.015
56. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, et al. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines.* 2020;8(5):101. DOI:10.3390/biomedicines8050101
57. Wei G, Wu Y, Gao Q, et al. Effect of Emodin on Preventing Postoperative Intra-Abdominal Adhesion Formation. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1740317. DOI:10.1155/2017/1740317
58. Biondo-Simões MLP, Oda MH, Pasqual S, Robes RR. Comparative study of polyglactin 910 and simple catgut in the formation of intraperitoneal adhesions. *Acta Cir Bras.* 2018;33(2):102-10. DOI:10.1590/s0102-865020180020000001
59. Torres K, Pietrzyk Ł, Plewa Z, et al. TGF- β and inflammatory blood markers in prediction of intraperitoneal adhesions. *Adv Med Sci.* 2018;63(2):220-2. DOI:10.1016/j.advms.2017.11.006
60. Thakur M, Rambhatla A, Qadri F, et al. Is There a Genetic Predisposition to Postoperative Adhesion Development? *Reprod Sci.* 2021;28(8):2076-106. DOI:10.1007/s43032-020-00356-7
61. Tang J, Xiang Z, Bernards MT, Chen S. Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models. *Acta Biomater.* 2020;116:84-104. DOI:10.1016/j.actbio.2020.08.036
62. Moris D, Chakedis J, Rahnemai-Azar AA, et al. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(10):1713-72. DOI:10.1007/s11605-017-3488-9
63. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Холина Л.А., Аникина Г.А. Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями II степени. *Медицинский Совет.* 2020;(3):170-7 [Kravtsova EI, Kutsenko II, Kholina LA, Anikina GA. Efficacy of proteolytic therapy in the comprehensive management of patients with second-degree intrauterine synechia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):170-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2020-3-170-175

64. Pilpel Y, Pines G, Birkenfeld A, et al. Metabolic Syndrome is a Risk Factor for Post-Operative Adhesions: Need for Novel Treatment Strategies. *Horm Metab Res.* 2019;51(1):35-41. DOI:10.1055/a-0798-3931
65. Krediet RT, Struijck DG. Peritoneal changes in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(7):419-29. DOI:10.1038/nrneph.2013.99
66. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(12):786-801. DOI:10.1038/nrm3904
67. Fang CC, Chou TH, Huang JW, et al. The Small Molecule Inhibitor QLT-0267 Decreases the Production of Fibrin-Induced Inflammatory Cytokines and Prevents Post-Surgical Peritoneal Adhesions. *Sci Rep.* 2018;8(1):9481. DOI:10.1038/s41598-018-25994-5
68. Selgas R, Bajo A, Jiménez-Heffernan JA, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition of the mesothelial cell – its role in the response of the peritoneum to dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21 Suppl. 2:ii2-7. DOI:10.1093/ndt/gfl183
69. Ferns GA, Hassanian SM, Arjmand MH. Hyperglycaemia and the risk of post-surgical adhesion. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(6):1467-73. DOI:10.1080/13813455.2020.1776330
70. Jiang N, Zhang Q, Chau MK, et al. Anti-fibrotic effect of decorin in peritoneal dialysis and PD-associated peritonitis. *EBioMedicine.* 2020;52:102661. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102661
71. Tzuman YC, Sapoznik S, Granot D, et al. Peritoneal adhesion and angiogenesis in ovarian carcinoma are inversely regulated by hyaluronan: the role of gonadotropins. *Neoplasia.* 2010;12(1):51-60. DOI:10.1593/neo.91272
72. Capella-Monsonis H, Kearns S, Kelly J, Zeugolis DI. Battling adhesions: from understanding to prevention. *BMC Biomed Eng.* 2019;1:5. DOI:10.1186/s42490-019-0005-0
73. Fronza M, Caetano GF, Leite MN, et al. Hyaluronidase modulates inflammatory response and accelerates the cutaneous wound healing. *PLoS One.* 2014;9(11):e112297. DOI:10.1371/journal.pone.0112297
74. Hofinger ES, Bernhardt G, Buschauer A. Kinetics of Hyal-1 and PH-20 hyaluronidases: comparison of minimal substrates and analysis of the transglycosylation reaction. *Glycobiology.* 2007;17(9):963-71. DOI:10.1093/glycob/cwm070
75. Binda MM. Humidification during laparoscopic surgery: overview of the clinical benefits of using humidified gas during laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(5):955-71. DOI:10.1007/s00404-015-3717-y
76. De Wilde RL, Brölmann H, Koninckx PR, et al. The Anti-Adhesions in Gynecology Expert Panel (ANGEL). Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline. *Gynecol Surg.* 2012;9(4):365-8. DOI:10.1007/s10397-012-0764-2
77. Сулима А.Н., Давыдова А.А., Рыбалка А.Н., и др. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Гинекология.* 2018;20(1) [Sulima AN, Davydova AA, Rybalka AN, et al. The features of adhesions' prevention and treatment in patients with chronic inflammatory pelvic diseases. *Gynecology.* 2018;20(1) (in Russian)].
78. Шукина Н.А., Щербатых М.Г., Бабунашвили Е.Л., и др. Внутриматочные синехии после миомэктомии. *Акушерство и гинекология.* 2023;6:134-40 [Shchukina NA, Shcherbatykh MG, Babunashvili EL, et al. Intrauterine synechiae after myomectomy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2023;6:134-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.124
79. Бекмурзиева Л.К. Профилактика и лечение послеоперационного спаечного процесса у гинекологических больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009. Режим доступа: <https://www.disserscat.com/content/profilaktika-i-lechenie-posleoperatsionnogo-spaechnogo-protssessa-u-ginekologicheskikh-bolnykh>. Ссылка активна на 14.02.2025 [Bekmurzieva LK. Profilaktika i lechenie posleoperatsionnogo spaechnogo protssessa u ginekologicheskikh bolnykh. Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2009. Available at: <https://www.disserscat.com/content/profilaktika-i-lechenie-posleoperatsionnogo-spaechnogo-protssessa-u-ginekologicheskikh-bolnykh>. Accessed: 14.02.2025 (in Russian)].
80. Федорович О.К., Матвеев А.М., Поморцев А.В. Эффективность использования противоспаечных средств и лонгидазы в сохранении проходимости маточных труб после хирургического лечения невынавшейся трубной беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014;14(6):100-2 [Fedorovich OK, Matveev AM, Pomortsev AV. Efficacy of anti-adhesive agents and longidase used to preserve uterine tubal patency after surgical treatment for uninterrupted fallopian pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2014;14(6):100-2 (in Russian)].
81. Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата Лонгидазы 3000 МЕ при спаечном процессе в малом тазу у гинекологических больных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006;5(1):53-5 [Petrovich EA, Kolesov AA, Manukhin IB. Bezopasnost' i effektivnost' preparata Longidazy 3000 ME pri spaechnom protsesse v malom tazu u ginekologicheskikh bolnykh. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2006;5(1):53-5 (in Russian)].
82. Петрович Е.А., Манухин И.Б. Инновационный подход к лечению трубно-перитонеального бесплодия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2010;12(3):5-10 [Petrovich EA, Manukhin IB. Innovatsionny podkhod k lechenii trubno-peritonealnogo besplodiia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2010;12(3):5-10 (in Russian)].
83. Лапина И.А., Озолина Л.А., Доброхотова Ю.Э., и др. Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противоспаечной активности. *Consilium Medicum.* 2016;18(6):77-81 [Lapina IA, Ozolina LA, Dobrokhotova YuE, et al. The treatment of endometriosis. Pharmacological aspects of anti-adhesive activity. *Consilium Medicum.* 2016;18(6):77-81 (in Russian)].
84. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Аравина О.Р. Неинвазивная терапия спаечной болезни у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием вследствие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;6 [Kalinkina OB, Tezikov IuV, Lipatov IS, Aravina OR. Neinvazivnaia terapiia spaechnoi bolezni u zhenshchin s trubno-peritoneal'nym besplodiem vsledstvie perenesennykh vospalitel'nykh zaboolevaniy organov malogo taza. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia.* 2016;6 (in Russian)].
85. Крутова В.А., Болотова Е.В., Дудникова А.В., Просолупова Н.С. Опыт лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста. *Врач.* 2022;33(8):62-6 [Krutova VA, Bolotova EV, Dudnikova AV, Prosolupova NS. The experience of using therapy of inflammatory diseases of the women's pelvic organs in reproductive age. *Vrach.* 2022;33(8):62-6 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2022-08-13
86. Стрижаков А.Н., Пирогова М.Н., Шахламова М.Н., и др. Профилактика и лечение спаечного процесса после оперативного лечения апоплексии яичника. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015;15(2):36-42 [Strizhakov AN, Pirogova MN, Shakhlamova MN, et al. A adhesive process after surgical treatment for ovarian apoplexy: Prevention and treatment. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2015;15(2):36-42 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201515236-42
87. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом. *Трудный пациент.* 2020;18(4):34-40 [Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB. Effectiveness of Complex Therapy of Pelvic Pain Associated with Adenomyosis. *Trudnyi patsient.* 2020;18(4):34-40 (in Russian)].
88. Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю., и др. Эффективность применения протеолитического препарата Лонгидаза в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом. *Иммунология.* 2015;2:116-21 [Yarmolinskaya MI, Selkov SA, Manuilova TYu, et al. The efficacy of the proteolytic medication Longidaza in combined treatment of adhesions in patients with genital endometriosis. *Immunologiya.* 2015;2:116-21 (in Russian)].
89. Котов С.В., Болотов А.Д., Беломытцев С.В., и др. Мультицентровое рандомизированное исследование эффективности бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®) у мужчин после трансуретральной резекции предстательной железы. *Урология.* 2021;3:63-71 [Kotov SV, Bolotov AD, Belomytsev SV, et al. Mul'titsentrovoye randomizirovannoye issledovanie effektivnosti bovgiyaluronidazy azoksimera (Longidaza®) u

- muzhchin после transuretral'noi rezektsii predstatel'noi zhelezy. *Urologiia*. 2021;3:63-71 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2021.3.00-00
90. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Винник Ю.Ю. Наблюдательное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Лонгидаза®, суппозитории вагинальные и ректальные 3000 МЕ при терапии больных с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология*. 2021;(6):57-65 [Kuzmenko AV, Kuzmenko VV, Gyaurgiev TA, Vinnik YY. An observational randomized study of the efficacy and safety of the drug Longidase®, vaginal and rectal suppositories 3000 iu in the treatment of patients with symptoms of the lower urinary tract on the background of benign prostatic hyperplasia. *Urologiia*. 2021;(6):57-65 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2021.6.57-65.
91. Кульчавеня Е.В., Баранчукова А.А. Эффективность ферментотерапии в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом (категории IIIa). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;(1):17-30 [Kulchavenya EV, Baranchukova A.A. The effectiveness of enzyme therapy in the comprehensive treatment of patients with chronic abacterial prostatitis (category IIIa). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;(1):17-30 (in Russian)].
92. Capella-Monsonis H, Kearns S, Kelly J, Zeugolis DI. Battling adhesions: from understanding to prevention. *BMC Biomed Eng*. 2019;1(5). DOI:10.1186/s42490-019-0005-0
93. Чучалин А.Г., Яблонский П.К., Рубаник Т.В., и др. Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE. *Пульмонология*. 2023;33(1):52-63 [Chuchalin AG, Yablonskiy PK, Rubanik TV, et al. Efficacy and safety of bovhyaluronidase azoximer (Longidase) in patients with post-COVID syndrome: results of an open, prospective, controlled, comparative, multi-center clinical trial DISSOLVE. *Pulmonologiya*. 2023;33(1):52-63 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2023-33-1-52-63
94. Новикова Л.Н., Захарова А.С., Дзадзуа Д.В., и др. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Доктор.Ру*. 2011;6:50-4 [Novikova LN, Zakharova AS, Dzadzua DV, et al. Effects of Longidaza in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Doktor.Ru*. 2011;6:50-4 (in Russian)].
95. Буйденко Ю.В., Обухова О.А. Рекомендации по профилактике и лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):179-89 [Buidenok YuV, Obukhova OA. Rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu posledstviu ekstravazatsii protivopukhovevnykh preparatov. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 2. *Zlokachestvennye opukholi*. 2023;13(3s2):179-89 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-179-189
96. Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкин Ю.К., Богущ П.Г. Опыт применения лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007;5:57-9 [Dvornikov AS, Kruglova LS, Skripkin YuK, Bogush PG. Opyt primeneniia longidazy metodom fotoforeza u patsientov s ogranichennoi sklerodermiei. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2007;5:57-9 (in Russian)].
97. Аксененко И.П. Персонализированный метод лечения пациенток с осложнениями после контурной пластики носослезной борозды. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2022;21(6):401-8 [Aksenenko IP. Personalized method of treatment of patients with complications after contouring of the nasolacrimal sulcus. *Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2022;21(6):401-8 (in Russian)]. DOI:10.17816/rjpb119834
98. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Эффективность крема, содержащего стабилизированную гиалуронидазу, для коррекции рубцовых изменений кожи. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2017;1(Прил.):5-9 [Perlamutrov YuN, Olkhovskaya KB. The effectiveness of the cream containing stabilized hyaluronidase for the correction of cicatricial skin changes. *Consilium Medicum. Dermatology*. 2017;1(Suppl.):5-9 (in Russian)].
99. Стенько А.Г., Талыбова А.М., Чайковская Е.А., Круглова Л.С. Коррекция рубцов постакне – применение конъюгированной гиалуронидазы в виде монотерапии и в комбинации с лазеротерапией. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;1(2):154-9 [Sten'ko AG, Talybova AM, Chaikovskaia EA, Kruglova LS. Korrektsiia rubtsov postakne – primenenie kon'iugirovannoi gialuronidazy v vide monoterapii i v kombinatsii s lazeroterapiei. *Kremlevskaia meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2018;1(2):154-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.04.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 05.05.2025



OMNIDOCTOR.RU