

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

CONSILIUM
MEDICUM

№3 | 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

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



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

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,

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

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA
The Journal content is free. Subscribe form is on the website.
Circulation: 18 000 copies.
Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

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

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

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

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

All rights reserved. 2025.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

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

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

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

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

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Literary editor-proofreader:
Mariia Manziuk

Design and layout:
Sergey Sirotnin

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



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Роль микробиоты в генезе диспластических и онкологических заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы

А.Н. Мгерян, В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Е.А. Межевитинова 176

Железодефицит и болезнь Виллебранда: взаимосвязь и междисциплинарный подход

М.А. Виноградова 183

Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие эстетрол: снижение риска тромбоза и другие преимущества

Н.М. Подзолкова, В.В. Коренная, Л.В. Сумятина, Е.О. Голубенко 190

Дисменорея, ассоциированная с эндометриозом у подростков: есть ли вариант терапии?

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов 198

Стресс-зависимые расстройства менструального цикла: современное состояние проблемы

Н.М. Подзолкова, О.Л. Глазкова, Л.А. Чепорев, Е.Е. Масс, Л.В. Сумятина 203

Ультразвуковые особенности функциональной анатомии внутренних половых органов в период раннего постменопаузы

Н.Г. Истомина, К.А. Раздвогина, А.Н. Баранов 209

Разнообразные аспекты дисплазии соединительной ткани в контексте акушерско-гинекологической практики. Знать, чтобы не потерять

Г.Р. Ахметьянова, Е.А. Матейкович, Т.В. Легалова, Н.В. Дроздова 216

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Акушерская травма в генезе генитального пролапса: клинико-патогенетический анализ

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Ф.Ф. Миннулина 223

Реализация идеи прецизионного подхода в предоперационной подготовке пациенток перед гистероскопией

Т.В. Тазина, Ю.В. Габанян 228

Маркеры регуляции внутреннего пути апоптоза у пациенток репродуктивного возраста с различной внутриматочной патологией

М.М. Дамиров, А.П. Иерусалимский, Н.В. Боровкова, О.Б. Юрченко, М.В. Сторожева, Г.А. Нефедова 235

Репродуктивное здоровье будущих врачей: оценка состояния и факторов влияния

Л.С. Матюшкина, С.С. Делль, П.О. Щетинина, В.Н. Журман 241

Малоинвазивные методы коррекции инволютивных изменений половых органов и стрессового недержания мочи у женщин с применением имплантов на основе гиалуроновой кислоты, модифицированной полиэтиленгликоль-диглицидиловым эфиром

М.И. Кахиани, Е.И. Русина, Е.В. Коптеева 247

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Хирургическое лечение кистозного аденомиоза (аденомиомы) у 17-летней пациентки. Клинический случай

Н.Н. Рухляда, Р.А. Насыров, А.Н. Тайц, В.А. Резник, Т.А. Кривошесова, К.А. Дудова, О.Л. Красногорская 255

CONTENTS

REVIEWS

The role of microbiota in the etiology of dysplastic and oncological diseases of the cervix, vagina, and vulva

Anna N. Mgeryan, Vera N. Prilepskaya, Elmira R. Dovletkhanova, Patimat R. Abakarova, Elena A. Mezhevitinova 176

Iron deficiency and von Willebrand disease: the relationship and interdisciplinary approach. A review and own data

Maria A. Vinogradova 183

Combined oral contraceptives with estetrol: Reduced risk of thrombosis and other benefits

Natalia M. Podzolkova, Vera V. Korennaya, Liliana V. Sumyatina, Ekaterina O. Golubenko 190

Dysmenorrhea associated with endometriosis in adolescents: Is there a therapy?

Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinskiy, Evgeny D. Dolgov 198

Stress-dependent menstrual disorders: The current state of the problem

Natalia M. Podzolkova, Olga L. Glazkova, Leonid A. Cheporev, Elizaveta E. Mass, Liliana V. Sumyatina 203

Ultrasound features of the internal genitalia functional anatomy in the early postmenarcheal period

Natalya G. Istomina, Kseniia A. Razdrogina, Aleksei N. Baranov 209

Various aspects of connective tissue dysplasia in the context of obstetric and gynecological practice. To know so as not to lose

Guzel R. Akhmetyanova, Elena A. Mateykovich, Tatiana V. Legalova, Natalia V. Drozdova 216

ORIGINAL ARTICLES

Obstetric trauma in the etiology of genital prolapse: Clinical and pathogenetic analysis. Case control study

Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinskiy, Farida F. Minnullina 223

Implementation of the idea of a precision approach in the preoperative preparation of patients before hysteroscopy. An prospective study

Tatiana V. Tazina, Yuliia V. Gabanyan 228

Markers of the intrinsic apoptosis pathway in reproductive-age women with various intrauterine pathologies. A retrospective study

Mikhail M. Damirov, Alexandr P. Ierusalimskiy, Natalya V. Borovkova, Oksana B. Yurchenko, Mayya V. Storozheva, Galina A. Nefedova 235

Reproductive health of future doctors: Assessment of the state and influencing factors

Lyudmila S. Matyushkina, Sofia S. Dell, Polina O. Shchetinina, Varvara N. Zhurman 241

Minimally invasive methods of correction of involutive changes in the genitals and stress urinary incontinence in females using implants based on hyaluronic acid modified with polyethylene glycol diglycidyl ether: A prospective study

Maka I. Kakhiani, Elena I. Rusina, Ekaterina V. Kopteeva 247

CASE REPORT

Surgical management of cystic adenomyosis (adenomyoma) in a 17-year-old female patient: A clinical case

Nikolai N. Ruhliada, Ruslan A. Nasyrov, Anna N. Taits, Vitaly A. Reznik, Tatiana A. Krivolesova, Kristina A. Dudova, Olga L. Krasnogorskaia 255

Роль микробиоты в генезе диспластических и онкологических заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы

А.Н. Мгерян[✉], В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Е.А. Межевитинова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Микробиота влагалища здоровой женщины представляет собой уникальную микроэкосистему, включающую более 300 видов бактерий. Основными бактериями влагалища здоровой женщины являются представители рода *Lactobacillus* – лактобактерии (90–95%), наиболее распространенные из которых *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* и *L. gasseri*. В зависимости от доминирующего вида *Lactobacillus* выделяют пять типов сообществ – CST I, II, III, IV и V. Лактобактерии обеспечивают нормальный уровень pH влагалища (3,8–4,4), подавляют рост других микроорганизмов, в частности *Escherichia coli*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* и др. Различные виды лактобактерий продуцируют разные уровни активных форм кислорода. Результаты многочисленных научных работ показали тесную взаимосвязь между нарушением микробиоты влагалища и развитием онкологических заболеваний, в частности шейки матки, влагалища и вульвы. В представленном обзоре проведен анализ научных исследований, в которых показана положительная корреляционная связь между низким содержанием лактобактерий, ростом представительства патогенных бактерий и раком аногенитальной области; демонстрируется взаимосвязь между некоторыми бактериями, персистенцией вируса папилломы человека и развитием диспластических процессов нижних отделов половой системы. Своевременная диагностика и лечение вульвовагинальных инфекций и дисбиоза влагалища позволяют снизить риск персистенции вируса папилломы человека и, следовательно, развития диспластических процессов, а также рака нижних отделов половых путей.

Ключевые слова: микробиота влагалища, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, персистенция инфекции вируса папилломы человека

Для цитирования: Мгерян А.Н., Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А. Роль микробиоты в генезе диспластических и онкологических заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы. Гинекология. 2025;27(3):176–182. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203393

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

The role of microbiota in the etiology of dysplastic and oncological diseases of the cervix, vagina, and vulva: A review

Anna N. Mgeryan[✉], Vera N. Prilepskaya, Elmira R. Dovletkhanova, Patimat R. Abakarova, Elena A. Mezhevitinova

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

Abstract

The vaginal microbiota of a healthy woman is a unique microecosystem comprising more than 300 bacterial species. The main vaginal bacteria of a healthy woman are *Lactobacillus* spp. (90–95%), with the most common being *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, and *L. gasseri*. Based on the dominant *Lactobacillus* species, five types of communities are distinguished: CST I, II, III, IV, and V. Lactobacilli ensure a normal vaginal pH (3.8–4.4) and inhibit the growth of other microorganisms, particularly *Escherichia coli*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, etc. Different lactobacilli species produce different levels of reactive oxygen species. Many studies demonstrated a close relationship between vaginal microbiota disturbance and the development of malignancies, particularly cervical, vagina, and vulvar cancer. This review analyzes published studies, which showed a positive correlation between a low content of lactobacilli, an increase in the abundance of pathogenic bacteria, and cancer of the anogenital region; the association between some bacteria, the persistence of the human papillomavirus, and the development of dysplasia of the lower reproductive system was demonstrated. Timely diagnosis and treatment of vulvovaginal infections and vaginal dysbiosis would reduce the risk of human papillomavirus persistence and, consequently, the development of dysplasia and cancers of the lower genital tract.

Keywords: vaginal microbiota, cervical cancer, vaginal cancer, vulvar cancer, persistence of human papilloma virus infection

For citation: Mgeryan AN, Prilepskaya VN, Dovletkhanova ER, Abakarova PR, Mezhevitinova EA. The role of microbiota in the etiology of dysplastic and oncological diseases of the cervix, vagina, and vulva: A review. Gynecology. 2025;27(3):176–182. DOI:10.26442/20795696.2025.3.203393

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мгерян Анна Нерсесовна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: docanna@mail.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ

Довлетханова Эльмира Робертовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

[✉]Anna N. Mgeryan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: docanna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0574-1230

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-3993-7629

Elmira R. Dovletkhanova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-2835-6685

Введение

Микробиом влагалища – многогранная и постоянно трансформирующаяся микросистема, которая меняется на протяжении всей жизни женщины: детства, препубертатного периода, полового созревания, взрослой жизни и менопаузы. Безусловно, на микробиоту влагалища оказывают влияние различные факторы – менструальный цикл, бесконтрольное применение антибиотиков, колебания уровня гормонов и др. [1].

Микробиота влагалища впервые описана в 1892 г. Альбертом Додерляйном, немецким акушером-гинекологом, который обнаружил наличие удлинённых, подвижных, палочковидных бактерий в вагинальной жидкости. Эти бактерии охарактеризованы как грамположительные, не образующие спор [2] и обладающие способностью вырабатывать молочную кислоту, в связи с чем названы *Lactobacillus* (лактобактерии).

А. Додерляйн показал, что род *Lactobacillus* является преобладающим видом бактерий в вагинальной микробиоте и играет решающую роль в поддержании здоровья женщин [3]. Таким образом, стали считать, что *Lactobacillus* составляют основную часть микробиома влагалища.

Лактобактерии вырабатывают молочную кислоту в результате углеводного обмена, благодаря чему поддерживается слабокислая среда влагалища (<4,5) [4, 5] и обеспечивается защита слизистых от патогенных бактерий. При нарушении состава микрофлоры влагалища лактобактерии могут быть заменены различными облигатными и факультативными анаэробами, такими как *Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium* и др. Это приводит к нарушению исходной слабокислой среды влагалища, снижению уровня его защиты и повышению риска инфицирования [6].

Немаловажную роль в поддержании нормального уровня лактобактерий во влагалище играют женские половые гормоны. Эстрогены оказывают влияние на эпителиальные клетки влагалища, инициируют выработку гликогена. Этот процесс приводит к формированию доминирующей популяции лактобактерий в здоровом влагалище на протяжении всего репродуктивного периода. В период менопаузы происходит снижение уровня эстрогенов, приводящее к последующему снижению синтеза гликогена и уменьшению популяции лактобацилл и, соответственно, выработки молочной кислоты. Тем не менее даже во время менопаузы лактобациллы сохраняют заметное присутствие в составе микробиома влагалища, хотя в отличие от состава микробиома женщин репродуктивного возраста он характеризуется большим бактериальным разнообразием [7, 8].

Снижение уровня молочной кислоты играет определённую роль в разрушении внеклеточного матрикса, что способствует активной жизнедеятельности патогенных микробов [9].

Классификация вагинальных сообществ

В 2011 г. учеными принята классификация «вагинального сообщества» и впервые выделено пять основных вариантов микробиоценоза влагалища (тип состояния сообщества/ community state type – CST) в зависимости от доминирующего вида *Lactobacillus* в каждой из классифицированных групп, известных как CST I, II, III, IV и V.

Установлено, что при CST I преобладают *L. crispatus*, при CST II – *L. gasseri*, при CST III – *L. iners*, при CST IV – полимикробная флора, состоящая из *Lactobacillus* и бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, и при CST V – *L. jensenii* [3, 10]. Наиболее часто имеют место CST I, III и IV, которые широко изучены в научных исследованиях, CST II и V наблюдаются реже [11].

CST I встречается у здоровых женщин, у которых *L. crispatus*, вырабатывая достаточное количество молочной кислоты, перекись водорода и бактериоцины, создает неблагоприятную среду для определенных патогенных микроорганизмов [12–14].

L. gasseri при CST II, как и *L. crispatus* при CST I, вырабатывает молочную кислоту и играет роль в поддержании благоприятной среды влагалища, однако защитная функция в этом случае менее эффективна [15]. В то же время R. Brotman и соавт. в 2014 г. проведена работа, в рамках которой у 32 женщин репродуктивного возраста на протяжении 16 нед 2 раза в неделю проводили исследование на инфекцию вируса папилломы человека – ВПЧ (937 образцов). Авторы пришли к выводу, что при CST II, в котором доминируют *L. gasseri*, со временем отмечается элиминация ВПЧ [16]. Таким образом, можно предположить, что женщины с CST II относятся к группе с низким риском персистенции ВПЧ и, соответственно, развития дисплазии шейки матки (ШМ).

L. iners (CST III) демонстрирует еще меньшую эффективность в качестве защиты влагалища от патогенной микрофлоры по сравнению с другими видами лактобацилл в связи с небольшим уровнем выработки молочной кислоты. По мнению S. Witkin и соавт., данный факт связан со способностью *L. iners* вырабатывать особую изомерную форму молочной кислоты (L-молочную кислоту), которая не обладает достаточной эффективностью, необходимой для поддержания нормальной микробиоты влагалища [17]. Более того, также выявлено, что *L. iners* вырабатывает инеролизин, порообразующий белок, часто встречающийся у безвредных бактерий, что может повышать их адгезивную способность [18]. Способность *L. iners* вырабатывать инеролизин является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на способность получать питательные вещества из микробиоты влагалища [19]. Кроме того, показано, что *L. iners* может усилить экспрессию инеролизина и муцина и стимулировать образование глицерина и экспрессию соответствующих метаболических ферментов. Это позволяет бактериям получать питательные вещества из внешних источников [20, 21]. Таким образом, женщины с CST III относятся к группе риска по воспалительным заболеваниям органов малого таза и, возможно, – по персистенции ВПЧ и развитию диспластических изменений ШМ.

У женщин с CST IV, микробиота влагалища которых характеризуется смешанной микрофлорой, а именно высоким содержанием анаэробных бактерий, включая *Prevotella*, *Gardnerella*, *Megasphaera* и *Peptoniphilus*, высока вероятность рецидивирующих инфекций, что, вероятно, связано и с формированием биопленок [22]. Также у женщин с CST IV показаны высокая частота встречаемости ВПЧ-инфекции

Абакарова Патимат Рапиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Patimat R. Abakarova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
ORCID: 0000-0002-8243-5272

Elena A. Mezhevitinova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
ORCID: 0000-0003-2977-9065

и развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) [23].

P. Gajer и соавт. в 2012 г предложили классифицировать CST IV на две подгруппы: CST IV-A и CST IV-B. Согласно выводам ученых CST IV-B характеризуется гораздо более высоким содержанием бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом (*G. vaginalis*), низким содержанием *Candidatus Lachnocurva* и умеренным – *Atopobium vaginae*. CST IV-A отличается низким содержанием *L. iners* и анаэробных бактерий, таких как *Corynebacterium*, *Finegoldia*, *Streptococcus* или *Anaerococcus* [3, 24], и преобладанием *Ca. Lachnocurva*, умеренным количеством *A. vaginae*.

Цитотоксический белок вагинолизин, зависящий от уровня холестерина, секретируется в наибольших количествах при CST IV, особенно бактерией *G. vaginalis* [25]. Другая группа бактерий – *Fusobacteria* и *G. vaginalis* – секретируют фермент сиалидазу. Этот фермент вызывает разрушение слизи, тем самым делая эпителий ШМ более «восприимчивым» к вирусным инфекциям [26, 27].

Анализируя данные литературы, можно предположить, что женщины с CST IV, так же как с CST III, относятся к группе высокого риска по инфекционным заболеваниям органов малого таза и персистенции ВПЧ-инфекции.

Что касается CST V, то этот тип рассматривается как состояние вагинального сообщества, которое способствует благоприятной и стабильной вагинальной среде подобно CST I [28].

Установлено, что высокая доля содержания рода *Atopobium* (CST IV-B, CST V) связана с самым медленным клиренсом ВПЧ по сравнению с CST I, в которых доминируют *L. crispatus* [16].

Взаимосвязь между инфекциями, передаваемыми половым путем, ВПЧ-инфекцией и CIN

Существуют работы, указывающие на негативное влияние инфекций, передаваемых половым путем, на течение ВПЧ-инфекции (персистенция вируса).

Ряд авторов показали, что ассоциация ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР) с *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* и вирусом простого герпеса 2-го типа увеличивает риск развития атипичных клеток неясного значения и плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести (HSIL) на шейке [29]. В исследовании R. Verteramo и соавт. показана положительная корреляционная связь между ВПЧ-инфекцией и *C. trachomatis*, а также *Ureaplasma urealyticum* [30]. Отмечено, что *U. urealyticum* может способствовать персистенции ВПЧ и прогрессированию CIN [31].

Неоспоримым фактом является тесная взаимосвязь между иммунной системой и микробиотой влагалища. Так, в результате активации микроорганизмами toll-подобных рецепторов, расположенных на клетках вагинального эпителия, происходит синтез естественных клеток-киллеров, макрофагов и Т- и В-лимфоцитов. Многочисленные исследования показали, что женщины с CST IV имели значительно более высокие уровни провоспалительных интерлейкинов (ИЛ)-1 α , 1 β и 8, чем пациентки с CST I. Хемокины, к которым относятся ИЛ-1 β , 8 и 10, а также фактор некроза опухоли α могут проявлять вариабельность уровней у женщин с разными типами состояния микробного сообщества (CST). Так, у женщин, переходящих из CST I в CST III и CST IV, со временем повышались уровни ИЛ-1 α , 1 β и фактора некроза опухоли α [32, 33].

Таким образом, наличие высокого уровня провоспалительных ИЛ, в том числе ИЛ-8, подтверждает вероятность

бактериальной вариабельности, высокий риск развития воспалительных заболеваний и необходимость онкологической настороженности у женщин с CST IV. Кроме того, определение CST влагалища может позволить спрогнозировать вероятность развития некоторых, в том числе онкологических, заболеваний нижних отделов половой системы у женщин.

Рак шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) занимает четвертое место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний у женщин [34]. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. распространенность РШМ во всем мире возрастет примерно до 700 тыс. случаев, что приведет к предполагаемому числу смертей 400 тыс. человек. Эти результаты указывают на рост заболеваемости на 21% и увеличение смертности на 27% по сравнению с данными 2018 г. [35].

Установлено, что местный иммунитет ШМ представляет собой результат тесной взаимосвязи между клетками иммунной системы и микробиотой [36]. Проведено огромное количество исследований, посвященных изучению сложных связей между вагинальной микробиотой, ВПЧ-инфекцией, CIN и РШМ.

ВПЧ является основным фактором риска развития РШМ, поскольку более 90% случаев РШМ потенциально связано с инфекцией ВПЧ [37, 38]. ВПЧ 16 и 18-го типа являются наиболее часто встречаемыми типами ВПЧ при РШМ. ВПЧ-ассоциированные онкопротеины Е6 и Е7 нарушают важнейшие клеточные функции, в том числе и функцию гена-супрессора опухоли р53. Онкопротеин Е7 может инактивировать ген-супрессор опухоли ретинобластомы, что приводит к сверхэкспрессии онкопротеинов р16ink4a и р14arf и гиперпролиферации инфицированных клеток. Таким образом, нарушается естественный процесс апоптоза и повышается вероятность развития РШМ [39, 40].

Согласно данным литературы микробиом влагалища может способствовать персистенции ВПЧ [41], а ВПЧ-инфекция играет значительную роль в развитии РШМ, однако не является единственным фактором, ответственным за его возникновение [42]. Снижение количества лактобацилл и дисбаланс бактериальной флоры могут привести к нарушению локального иммунного ответа и защитных механизмов, что способствует пролиферации опухолевых процессов ШМ [43].

В перекрестном исследовании, куда включены 68 корейских и 70 китайских женщин репродуктивного возраста (исключены пациентки в менопаузе), показано, что инфицированные ВПЧ женщины имеют более разнообразный микробиом влагалища и значительно более высокое содержание *L. gasseri*, *Gardnerella*, *Sneathia*, *Megasphaera* или *Dialister*, чем женщины с отрицательным результатом теста на ВПЧ [44, 45].

Также проведены два небольших проспективных исследования – секвенирования 16S рРНК (n=32 и 72), по результатам которых авторы отметили высокую элиминацию ВПЧ у женщин с преобладанием в микробиоте влагалища *L. gasseri* и персистенцией ВПЧ на фоне присутствия в микробиоте представителей рода *Atopobium* [16, 46].

В ряде перекрестных исследований изучалась взаимосвязь между дисплазией и РШМ с особенностями микробиоты влагалища. А. Mitra и соавт. в своем исследовании показали, что в микробиоме влагалища пациенток (n=169) с тяжелой дисплазией ШМ доминируют *Sneathia anguinegens* (p<0,01), *Anaerococcus tetradius* (p<0,05) и *PeptoStreptococcus anaerobius* (p<0,05) по сравнению с пациентками с дисплази-

ей легкой степени [47]. В работе A. Audirac-Chalifour и соавт. (n=32) также показано, что представители родов *Sneathia* и *Fusobacterium* присутствовали только у женщин с дисплазией ШМ или раком по сравнению со здоровыми женщинами (без дисплазии) [45]. В другом исследовании (n=100), проведенном P. Łaniewski и соавт., показано снижение содержания *Lactobacillus* spp. и увеличение бактериального разнообразия в микробиоте влагалища у пациенток с предраковыми поражениями и РШМ ($p<0,05$). Примечательно, что также наблюдалось значительное увеличение pH влагалища ($p=0,01$), что ассоциировано с тяжестью неоплазии ШМ и со снижением количества *Lactobacillus* spp. [48].

В ряде работ авторы указывают, что преобладание *A. vaginae*, *G. vaginalis* и *L. iners* является фактором риска развития CIN [49, 50].

В своей работе P. Łaniewski и соавт. показали, что присутствие *Sneathia* в микробиоме влагалища может быть метаболитным маркером персистенции ВПЧ и прогрессирования цервикальной неоплазии [48].

Систематический обзор и метаанализ проспективных исследований 2018 г. подтвердили причинно-следственную связь между дисбиозом влагалища, низким содержанием *Lactobacillus*, канцерогенезом ШМ и влиянием микробиома влагалища на ВПЧ-инфицирование (общий относительный риск – ОР 1,33; ОР среди молодых женщин – 1,4; 95% доверительный интервал – ДИ; статистическая гетерогенность – I² 0%) и персистенцию (ОР 1,14; I² 44,2%), а также на развитие дисплазии ШМ (ОР 2,01; I² 0%) [51]. Авторы публикаций демонстрируют, что основным механизмом персистенции ВПЧ-инфекции с последующим развитием дисплазии и РШМ является повреждение слизистой оболочки ШМ в результате дисбиоза влагалища и хронических воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей [52, 53].

Другой метаанализ, включающий в себя перекрестные и проспективные исследования, показал, что у женщин с низким содержанием *Lactobacillus* или преобладанием в микробиоте *L. iners* в 2–3 раза выше вероятность персистенции ВПЧ-ВР и развития в последующем CIN ШМ. Также в этих группах в 3–5 раз выше вероятность инфицирования ВПЧ (95% ДИ), чем у женщин с вагинальным микробиомом, в котором преобладает *L. crispatus*. Примечательно, что женщины с вагинальным микробиомом с преобладанием *L. gasseri* имеют более высокую вероятность инфицирования ВПЧ-ВР (коэффициент вероятности – отношение шансов – ОШ – 3,3; 95% ДИ) по сравнению с женщинами с преобладанием *L. crispatus* [54].

Независимый метаанализ подтвердил эти результаты, показав, что именно *L. crispatus*, а не *L. iners*, связаны с низким уровнем выявления ВПЧ-ВР (ОШ 0,49; 95% ДИ; I² 10%) и дисплазией ШМ (ОШ 0,50; 95% ДИ; I² 0%) [55].

Y. Chen и соавт. в своем исследовании также показали взаимосвязь между вагинальным микробиомом, ВПЧ-инфекцией, CIN и РШМ у когорты китайских женщин. Авторы пришли к выводу, что у женщин с ВПЧ-инфекцией отмечается снижение содержания *Lactobacillus*, *Gardnerella* и *Atopobium* и увеличение *Prevotella*, *Bacillus*, *Anaerococcus*, *Sneathia*, *Megasphaera*, *Streptococcus* и *Anaerococcus*. Анализ бактериального состава вагинальной микрофлоры показал, что *Prevotella amnii* является наиболее распространенным видом у женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями легкой степени (LSIL). В группе женщин с HSIL доминировали *Prevotella timonensis*, *Shuttleworthia* и представители семейства *Streptococcaceae*. По мнению исследователей, на тяжесть интраэпителиальных поражений оказывало влияние именно уменьшение количества *G. vaginalis*

и увеличение *Bacillus* и *Anaerococcus*. Что касается РШМ, то авторы показали, что микробиота женщин с РШМ характеризуется бактериальным разнообразием [56].

В другом исследовании, проведенном M. Wu и соавт., изучалась ассоциация между составом вагинальной микробиоты и наличием цервикальной плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии (n=69). Все пациентки разделены на 3 группы: без интраэпителиальных поражений или рака, с LSIL и HSIL. Целью исследования стало определить состав вагинальных бактерий в каждой группе. Результаты показали, что *Lactobacillus* сохраняли свое доминирование во всех группах. В то же время у женщин без интраэпителиальных поражений или рака выявлены более высокие концентрации бактерий отряда *Pseudomonadales*, семейства *Peptostreptococcaceae*, чем у женщин с плоскоклеточной неоплазией. В вагинальном микробиоме пациенток с LSIL и HSIL по сравнению со здоровыми женщинами выявлено повышенное содержание бактерий рода *Delftia*. Кроме того, у пациенток с HSIL отмечалось увеличение количества бактерий, принадлежащих к стрептококкам и роду *Prevotella* [57].

В 2021 г. проведено исследование, целью которого являлось оценить связь между составом микробиоты и заболеваемостью РШМ у женщин репродуктивного возраста. В исследование включены 94 женщины, у которых изучалась микробиота ШМ с использованием секвенирования 16S рДНК. α-Разнообразие оказалось выше при тяжелой патологии ШМ, с меньшим количеством *Lactobacillus* и большим количеством анаэробов. β-Разнообразие сильно варьировалось. Авторы исследования установили, что *Sneathia* может служить маркером HSIL, а *Porphyromonas*, *Prevotella* и *Campylobacter* ассоциированы с РШМ [58].

M. Nieves-Ramírez и соавт. изучена микробиота у мексиканских женщин с тяжелой дисплазией ШМ и ВПЧ-инфекцией. Результаты показали, что у ВПЧ-положительных женщин снижено содержание *L. iners* и повышено содержание *Brachy bacterium conglomeratum* и *Brevibacterium aureum* [59].

B. Wei и соавт. провели исследование с участием 59 женщин, разделенных на пять групп: здоровые, с ВПЧ-ВР, LSIL, HSIL и РШМ. У женщин с ВПЧ-инфекцией и дисплазией ШМ наблюдалось снижение количества *Lactobacillus* и увеличение *Actinobacterium* по сравнению с контрольной группой. Авторы также предположили, что *L. iners* может играть роль в развитии РШМ. Кроме того, показано, что *G. vaginalis*, *Atopobium* и *Dialister* могут способствовать персистенции ВПЧ и развитию РШМ [60].

В исследовании X. Li и соавт. (2023 г.) изучалась микробиота влагалища у женщин с ВПЧ-инфекцией, дисплазией ШМ и РШМ. Показано доминирование *Gardnerella*, *Prevotella* и *Lactobacillus* во влагалищной флоре. *Prevotella*, *Ralstonia*, *Gardnerella* и *Sneathia* значительно чаще встречались в группе больных РШМ, чем в группе с отрицательным результатом на ВПЧ. У женщин с CIN и положительным тестом на ВПЧ наблюдались более высокие концентрации *Gardnerella*, *Prevotella* и *Sneathia* по сравнению с женщинами без CIN. Группа с отрицательным тестом на ВПЧ характеризовалась преобладанием *Atopobium* и *Lactobacillus* [61].

Таким образом, в настоящее время существует значительное количество исследований, посвященных роли микробиоты влагалища в развитии РШМ. ВПЧ-инфекция, дисплазия ШМ, а также РШМ ассоциированы с низким содержанием *Lactobacillus* spp. и высоким бактериальным разнообразием по сравнению со здоровыми женщинами. Большинство работ показало, что у женщин с ВПЧ-инфекцией, дисплазией ШМ/РШМ преобладают микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом (*G. vaginalis*, *Atopobium*, *Prevotella*,

Megasphaera, *Parvimonas*, *PeptoStreptococcus*, *Anaerococcus*, *Sneathia*, *Shuttleworthia* и *Gemella*), а также *Streptococcus agalactiae* и *Clostridium*. Во многих исследованиях *Prevotella*, *G. vaginalis*, *Sneathia*, *Actynobacterium* приводятся как маркеры развития дисплазии и РШМ. Женщины с CST IV с большим микробным разнообразием, преобладанием *L. iners* имеют больший риск воспалительных заболеваний, персистенции ВПЧ и относятся к группе риска по РШМ.

Рак влагалища

Рак влагалища относится к редко встречающимся новообразованиям среди злокачественных заболеваний, на долю которого приходится около 1–2% всех случаев гинекологического рака [62]. Около 90% всех случаев первичного рака влагалища приходится на плоскоклеточный рак. Другие гистологические типы, такие как аденокарцинома, светлоклеточная аденокарцинома, меланома, саркома и лимфома, встречаются значительно реже [63].

Рак влагалища связан с несколькими факторами риска, такими как ВПЧ-инфекция, инфекция вируса простого герпеса, воздействие диэтилstilбэстрола, хроническое раздражение или травма, предшествующая лучевая терапия, дисбаланс гомеостатического равновесия вагинальной микробиоты [64, 65].

Выявлена положительная корреляционная связь между микробиотой влагалища и интраэпителиальной неоплазией влагалища (VAIN). Также установлено, что VAIN и последующее развитие рака влагалища связаны с изменениями в составе вагинальной микробиоты, а именно с высоким содержанием *Atopobium*, *Gardnerella*, *Enterococcus*, *Clostridium* и *Allobaculum*. Кроме того, установлено, что повышенная вирусная нагрузка ВПЧ 16, 52 и 58-го типа является основным фактором риска развития рака влагалища [66].

В исследовании, проведенном E. Gillet и соавт., показано, что снижение уровня *Lactobacillus* в период менопаузы может способствовать персистенции ВПЧ [67] и таким образом повышать риск развития VAIN у этой когорты женщин.

F. Zhou и соавт. в своей работе продемонстрировали, что в группе женщин с VAIN чаще определялся CST IV [68], при этом не выявлялось четкой характеристики бактериального разнообразия при VAIN 1 и при VAIN 2/3. В данном исследовании у женщин с VAIN наиболее многочисленными микроорганизмами оказались *Atopobium*, *Gardnerella*, *Allobaculum* и *Clostridium*, а *Fingoldia*, *Actinobaculum* и *Blautia* встречались реже. Авторы выделяют *Clostridium celatum* и *A. vaginae* как доминирующие в микробиоте при VAIN. В то же время установлено отсутствие существенного снижения уровня *Lactobacillus* у женщин с VAIN по сравнению со здоровыми женщинами. Доминирующим видом лактобактерий у женщин с VAIN явились *L. iners*. Авторы также показали, что у женщин с VAIN отмечалась высокая вирусная нагрузка ВПЧ 16, 52 и 58-го типа. Кроме того, более высокий уровень энтерококков и некоторых специфических видов *Clostridium* также может быть связан с повышенным риском VAIN2/3.

A. vaginae может препятствовать экспрессии Т-клеток и активации сигнального пути транскрипционного фактора, что способствует воспалению в эпителиальных клетках влагалища, может привести к повреждению слизистой оболочки и эпителиального барьера влагалища, персистенции ВПЧ-инфекции [69]. *C. celatum* – потенциально патогенная бактерия, которая может способствовать развитию воспаления, хотя о ней редко сообщают при вагинальных заболеваниях. *C. symbiosum* может способствовать развитию онкологических заболеваний и определен как потенциальный микробный маркер раннего выявления колоректального рака [70].

Enterococcus и *Prevotella copri* также выявлены у женщин с VAIN2/3. Еще в 1994 г. показано, что энтерококки, обычные комменсальные бактерии, обитающие во влагалище женщин, могут выступать в качестве патогенов, выделяющих потенциально токсичные продукты [71]. Повышенный уровень *P. copri* может также способствовать возникновению хронического воспаления у лиц, инфицированных ВПЧ.

Таким образом, анализ литературы указывает на то, что пациентки с CST IV, как и в случае CIN, подвержены повышенному риску развития VAIN. *Atopobium*, *G. vaginalis*, *Allobaculum vaginae*, *Enterococcus*, *P. copri* и некоторые виды *Clostridium* рассматриваются в различных исследованиях как потенциальные маркеры VAIN и рака влагалища.

Рак вульвы

Рак вульвы (РВ) считается относительно редким злокачественным новообразованием в области гинекологии. На его долю приходится около 4% всех злокачественных новообразований, поражающих женскую половую систему [72].

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодная заболеваемость РВ превышает 45 тыс. случаев, причем около 50,1% из них приходится на страны с высоким уровнем дохода [73]. РВ является причиной ежегодной смерти 17 тыс. человек, в основном в странах с высоким уровнем дохода (40,8% случаев) [74]. Плоскоклеточный рак составляет около 90% всех злокачественных новообразований вульвы. Менее распространенные гистологические подтипы включают базалиому, веррукозную карциному, аденокарциному бартолиновой железы, экстрамаммарную болезнь Педжета и меланому вульвы. Основными факторами риска развития РВ являются постменопауза, ВПЧ-инфекция, курение, воспалительные заболевания вульвы, облучение области органов малого таза и иммуносупрессия [75].

Чаще всего у женщин с РВ выявляется ВПЧ 16-го типа – в 80–90% случаев. У остальных пациентов выявляется ВПЧ 18 или 33-го типа [76].

Существуют исследования, показывающие, что при вульварной интраэпителиальной неоплазии в микробиоте вульвы в большом количестве определяются *Fusobacteria* и *Alphapapillomavirus*, в то время как класс *Actinobacteria* значительно снижен по сравнению со здоровыми женщинами (контрольная группа). Авторы пришли к выводу, что *Alphapapillomavirus* можно отнести к возможному этиологическому фактору развития HSIL вульвы (ассоциированная с ВПЧ-инфекцией), однако однозначного мнения на сегодняшний день нет [45, 47].

Интерес представляет исследование N. Rustetska и соавт., целью которого явилась характеристика внутриопухолевых бактерий в плоскоклеточной карциноме вульвы и определение причинно-следственной связи между составом микробиоты и прогрессированием рака. Для выявления видов бактерий использовались методы секвенирования. Авторы пришли к заключению, что *Fusobacterium nucleatum* и *Pseudomonas aeruginosa* могут способствовать прогрессированию карциномы вульвы. Тем не менее для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования с более крупными независимыми выборками [77].

Существует ограниченное количество исследований, посвященных влиянию микробиоты вульвы на развитие вульварной интраэпителиальной неоплазии и РВ. Авторы данных исследований придерживаются мнения, что бактериальное разнообразие, низкий уровень лактобактерий способствуют персистенции ВПЧ не только в ШМ и влагалище, но и в слизистой вульвы.

Заключение

Микробиота является важным фактором, тесно связанным с риском развития онкологических заболеваний нижних отделов половых путей у женщин, что подтверждается многочисленными исследованиями.

Своевременная диагностика и патогенетическое лечение вульвовагинальных инфекций и дисбиоза влагалища позволяют снизить риск персистенции ВПЧ, могут рассматриваться как важные профилактические меры, направленные на снижение риска развития диспластических процессов, рака вульвы, влагалища и ШМ.

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

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

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

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

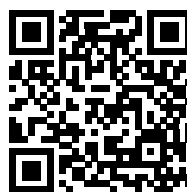
Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Литература/References

- Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, et al. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Translational Res.* 2012;160(4):267-82.
- Tachedjian G, O'Hanlon DE, Ravel J. The implausible in vivo role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota. *Microbiome.* 2018;6(1):1-5.
- Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med.* 2012;4(132):ra13252-52.
- Younes JA, Lievens E, Hummelen R, et al. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol.* 2018;26:16-32.
- Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Res Microbiol.* 2017;168:782-92.
- Srinivasan S, Fredricks DN. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis. *Interdisciplinary Perspectives Infect Dis.* 2008;750479-22.
- Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(10):2519-41.
- Tuniyazi M, Zhang N. Possible therapeutic mechanisms and future perspectives of vaginal microbiota transplantation. *Microorganisms.* 2023;11(6):1427.
- Beghini J, Linhares I, Giraldo P, et al. Differential expression of lactic acid isomers, extracellular matrix metalloproteinase inducer, and matrix metalloproteinase-8 in vaginal fluid from women with vaginal disorders. *BJOG: Int J Obstet Gynecol.* 2015;122(12):1580-5.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(suppl_1):4680-7.
- Doyle R, Gondwe A, Fan Y-M, et al. A *Lactobacillus*-deficient vaginal microbiota dominates postpartum women in rural Malawi. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(6):e02150-17.
- Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):203.
- Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020;70(4):2782-58.
- De Seta F, Campisciano G, Zanolta N, et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front Microbiol.* 2019:2451.
- Atassi F, Pho Viet Ahn DL, Lievin-Le Moal V. Diverse expression of antimicrobial activities against bacterial vaginosis and urinary tract infection pathogens by cervicovaginal microbiota strains of *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus crispatus*. *Front Microbiol.* 2019;10:2900.
- Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis.* 2014;210(11):1723-33.
- Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, et al. Influence of vaginal bacteria and D-and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *MBio.* 2013;4(4).
- Ragaliauskas T, Plečkaitytė M, Jankunec M, et al. Inerolysin and vaginolysin, the cytolytins implicated in vaginal dysbiosis, differently impair molecular integrity of phospholipid membranes. *Sci Rep.* 2019;9(1):10606.
- Rampersaud R, Planet PJ, Randis TM, et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolytin produced by *Lactobacillus iners*. *J Bacteriol.* 2011;193(5):1034-41.
- Macklaim JM, Fernandes AD, Di Bella JM, et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome.* 2013;1(1):12.
- Zheng N, Guo R, Wang J, et al. Contribution of *Lactobacillus iners* to vaginal health and diseases: a systematic review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:792787.
- Spurbeck RR, Arvidson CG. *Lactobacillus jensenii* surface-associated proteins inhibit *Neisseria gonorrhoeae* adherence to epithelial cells. *Infect Immun.* 2010;78(7):3103-11.
- Shannon B, Yi TJ, Perusini S, et al. Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. *Mucosal Immunol.* 2017;10:1310-9.
- Oerlemans E, Ahannach S, Wittouck S, et al. Impacts of menstruation, community type, and an oral yeast probiotic on the vaginal microbiome. *Msphere.* 2022;7(5):e00239-22.
- Nowak RG, Randis TM, Desai P, et al. Higher levels of a cytotoxic protein, vaginolysin, in *Lactobacillus*-deficient community state types at the vaginal mucosa. *Sex Transm Dis.* 2018;45(4):e14.
- Sharifian K, Shoja Z, Jalilvand S. The interplay between human papillomavirus and vaginal microbiota in cervical cancer development. *Virol J.* 2023;20(1):73.
- Borgdorff H, Gautam R, Armstrong SD, et al. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier. *Mucosal Immunol.* 2016;9(3):621-33.
- Ma B, Forney LJ, Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. *Annu Rev Microbiol.* 2012;66:371-89.
- de Abreu AL, Malaguti N, Souza RP, et al. Association of human papillomavirus, *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. *Am J Cancer Res.* 2016;6(6):1371-83. eCollection 2016.
- Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, et al. Human papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis.* 2009;9:16.
- Kim SI, Yoon JH, Park DC, et al. Co-infection of *Ureaplasma urealyticum* and human papilloma virus in asymptomatic sexually active individuals. *Int J Med Sci.* 2018;15(9):915-920.
- Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol.* 2017;595(2):451-63.
- Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015;42(5):965-76.

34. Membrilla-Beltran L, Cardona D, Camara-Roca L, et al. Impact of Cervical Cancer on Quality of Life and Sexuality in Female survivors. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3751.
35. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Global Health*. 2023;11(2):e197-206.
36. Cascardi E, Cazzato G, Daniele A, et al. Association between cervical microbiota and HPV: could this be the key to complete cervical cancer eradication? *Biology*. 2022;11(8):1114.
37. Bonab FR, Baghbanzadeh A, Ghasemini M, et al. Molecular pathways in the development of HPV-induced cervical cancer. *EXCLI J*. 2021;20:320.
38. Pappa KI, Lygirou V, Kontostathi G, et al. Proteomic analysis of normal and cancer cervical cell lines reveals deregulation of cytoskeleton-associated proteins. *Cancer Genomics Proteomics*. 2017;14(4):253-66.
39. Hong X, Wei Z, Xie M, et al. Ubiquitination of the HPV oncoprotein E6 is critical for E6/E6AP-mediated p53 degradation. *Front Microbiol*. 2019;10:2483.
40. Ng DS-C, Yam JC, Chen LJ, et al. Posttranslational modifications on the retinoblastoma protein. *J Biomed Sci*. 2022;29(1):1-16.
41. Alimena S, Davis J, Fichorova RN, et al. The vaginal microbiome: a complex milieu affecting risk of human papillomavirus persistence and cervical cancer. *Curr Probl Cancer*. 2022;46(4):100877.
42. Kwasniewski W, Wolun-Cholewa M, Kotarski J, et al. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncol Lett*. 2018;16(6):7035-47.
43. Curty G, de Carvalho PS, Soares MA. The role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):222.
44. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42-50.
45. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153274.
46. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, et al. Characterization of cervicovaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):10200.
47. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*. 2015;5:16865.
48. Łaniewski P, Barnes D, Goulder A, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci Rep*. 2018;8:7593.
49. Seo SS, Oh HY, Lee JK, et al. Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Nutr*. 2016;35:1434-41.
50. Oh HY, Kim BS, Seo SS, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:674.e1-9.
51. Brusselaers N, Shrestha S, Van De Wijgert J, Verstraeten H. Vaginal dysbiosis, and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:18.e8.
52. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:800-12. DOI:10.1038/nrc3610
53. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015;348:80-6. DOI:10.1126/science.aaa4972
54. Norenhaag J, Du J, Olovsson M, et al. The vaginal microbiota, HPV and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2020;127(2):171-80.
55. Wang H, Ma Y, Li R, et al. Associations of cervicovaginal lactobacilli with high-risk HPV infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2019;220(8):1243-54.
56. Chen Y, Qiu X, Wang W, et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC Infect Dis*. 2020;20:1-12.
57. Wu M, Gao J, Wu Y, et al. Characterization of vaginal microbiota in Chinese women with cervical squamous intra-epithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(10).
58. Wu S, Ding X, Kong Y, et al. The feature of cervical microbiota associated with the progression of cervical cancer among reproductive females. *Gynecol Oncol*. 2021;163(2):348-57.
59. Nieves-Ramírez M, Partida-Rodríguez O, Moran P, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions are associated with differences in the vaginal microbiota of Mexican women. *Microbiol Spectr*. 2021;9(2):e00143-21.
60. Wei B, Chen Y, Lu T, et al. Correlation between vaginal microbiota and different progression stages of cervical cancer. *Genet Mol Biol*. 2022;45:e20200450.
61. Li X, Wu J, Wu Y, et al. Imbalance of vaginal microbiota and immunity: two main accomplices of Cervical Cancer in Chinese women. *Int J Women's Health*. 2023;987-1002.
62. Adhikari P, Vietje P, Mount S. Premalignant and malignant lesions of the vagina. *Diagn Histopathology*. 2017;23(1):28-34.
63. Kulkarni A, Dogra N, Zigras T. Innovations in the management of vaginal cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(5):3082-92.
64. Bhat R. Vaginal Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Prevent Oncol Gynecologist*. 2019:309-14.
65. Łaniewski P, İlhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol*. 2020;17(4):232-50.
66. Gholiof M, Luca A-D, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Front Reproduct Health*. 2022;4:963752.
67. Gillet E, Meys JF, Verstraeten H, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;11:10.
68. Zhou FY, Zhou Q, Zhu ZY, et al. Types and viral load of human papillomavirus, and vaginal microbiota in vaginal intraepithelial neoplasia: a cross-sectional study. *Ann Transl Med*. 2020;8(21):1408.
69. Libby EK, Pascal KE, Mordechai E, et al. Atopobium vaginae triggers an innate immune response in an in vitro model of bacterial vaginosis. *Microbes Infect*. 2008;10:439-46.
70. Xie YH, Gao QY, Cai GX, et al. Fecal Clostridium symbiosum for Noninvasive Detection of Early and Advanced Colorectal Cancer: Test and Validation Studies. *EBioMedicine*. 2017;25:32-40.
71. Jett BD, Huycke MM, Gilmore MS. Virulence of enterococci. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:462-78.
72. Pedrão PG, Guimarães YM, Godoy LR, et al. Management of early-stage vulvar cancer. *Cancers*. 2022;14(17):4184.
73. Organization WH. Global Cancer Observatory-estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages. Ginebra, Suiza: WHO; 2020.
74. Pedrão PG, Guimarães YM, Godoy LR, et al. Management of early-stage vulvar cancer. *Cancers*. 2022;14(17):4184.
75. Canavan TP, Cohen D. Vulvar cancer. *Am Family Phys*. 2002;66(7):1269-75.
76. Wahid M, Dar SA, Jawed A, et al. Microbes in gynecologic cancers: causes or consequences and therapeutic potential. *Seminars in cancer biology*. Elsevier, 2022.
77. Rustetska N, Szczepaniak M, Goryca K, et al. The intratumour microbiota and neutrophilic inflammation in squamous cell vulvar carcinoma microenvironment. *Transl Med*. 2023;21(1):285. DOI:10.1186/s12967-023-04113-7



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received:
14.05.2025
Статья принята к печати /
The article accepted for publication:
29.08.2025

Железодефицит и болезнь Виллебранда: взаимосвязь и междисциплинарный подход

М.А. Виноградова✉

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

Аннотация

Железодефицитные состояния широко распространены в клинической практике и особенно часто возникают у женщин репродуктивного возраста. При коагулопатиях хроническая кровопотеря, в частности обильные менструальные кровотечения, становится основной причиной развития железодефицитной анемии. Самая распространенная форма коагулопатии – болезнь Виллебранда, и если тяжелые ее формы обычно устанавливаются с детского возраста, то нетяжелые могут длительно протекать скрыто. Железодефицит не только ухудшает качество жизни больных, но и может осложнять течение основного заболевания, создавая порочный круг. Ведение таких больных представляет собой клинический вызов и требует комплексного междисциплинарного подхода: своевременной диагностики коагулопатии, оценки объема кровопотери, его коррекции, подбора оптимальной схемы восполнения дефицита железа и обязательного устранения гемостазиологического нарушения. В статье рассматриваются современные принципы диагностики и терапии железодефицита у женщин с коагулопатиями, представлена модель пациента для превентивного подхода. Основа терапии при неустраненной избыточной кровопотере – препараты железа для парентерального введения, в частности карбоксимальтозат железа. Именно своевременное назначение адекватных доз хорошо переносимого препарата железа, ставшее возможным с появлением карбоксимальтозата железа, позволяет не допустить тяжелых форм анемии и улучшить качество жизни пациенток.

Ключевые слова: железодефицит, анемия, коагулопатия, обильное менструальное кровотечение, болезнь Виллебранда, ферритин, карбоксимальтозат железа, переносимость препарата железа

Для цитирования: Виноградова М.А. Железодефицит и болезнь Виллебранда: взаимосвязь и междисциплинарный подход. Гинекология. 2025;27(3):183–189. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203410

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Iron deficiency and von Willebrand disease: the relationship and interdisciplinary approach. A review and own data

Maria A. Vinogradova✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Iron deficiency conditions are common for clinical practice especially in women of reproductive age. In coagulopathies, chronic blood loss, in particular heavy menstrual bleeding, becomes the main cause of iron deficiency anemia. The most common form of coagulopathy is von Willebrand disease, and if its severe forms are established in childhood, then mild ones can proceed latent for a long time. Iron deficiency not only worsens the quality of life but can also complicate the course of the underlying disease, creating a vicious circle. Management of such patients is a clinical challenge and requires a comprehensive interdisciplinary approach: timely diagnosis, assessment of the volume of blood loss, its correction, selection of the optimal scheme for replenishing iron deficiency and mandatory elimination of the main hemostasis disorder. This article discusses modern principles of diagnosis and therapy of iron deficiency in women with coagulopathies. The patient model for a preventive approach is presented. The basis of therapy in case of persistent excessive blood loss are iron preparations for parenteral administration, in particular, ferric carboxymaltose. The timely administration of adequate doses of a well-tolerated iron preparation, which became possible with the advent of ferric carboxymaltose, makes it possible to prevent severe forms of anemia and improve the patients' quality of life.

Keywords: iron deficiency, anemia, coagulopathy, heavy menstrual bleeding, von Willebrand disease, ferritin, ferric carboxymaltose, tolerability of iron preparation

For citation: Vinogradova MA. Iron deficiency and von Willebrand disease: the relationship and interdisciplinary approach. A review and own data. Gynecology. 2025;27(3):183–189. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203410

Введение

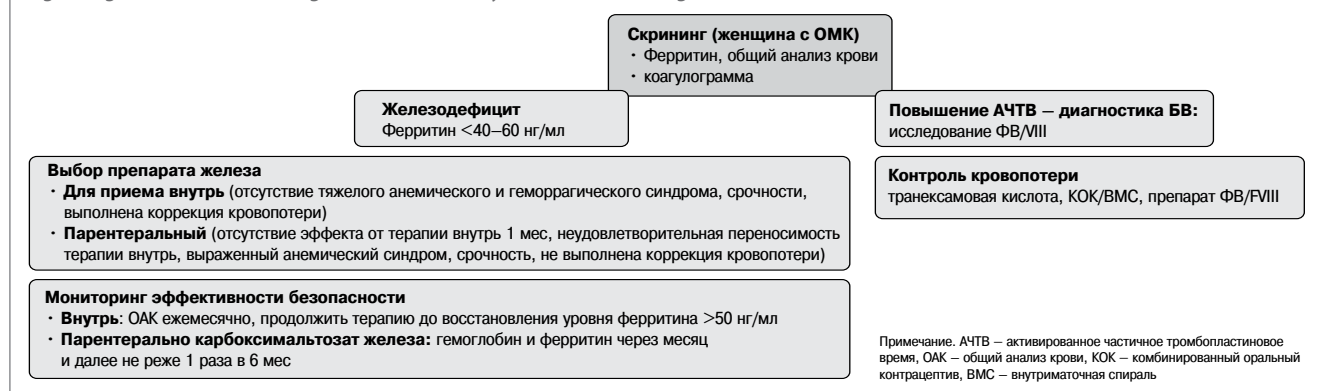
Железодефицитные состояния (ЖДС) часто встречаются у женщин, особенно в репродуктивном возрасте [1]. При наличии коагулопатии вероятность развития железодефицита (ЖД) возрастает вследствие хронической и недооцененной кровопотери. Основной причиной избыточной потери железа при дефектах гемостаза чаще всего становятся обильные менструальные кровотечения (ОМК) [2]. Это характерно как для наследственных коагулопатий, самая

распространенная из которых – болезнь Виллебранда (БВ), так и для приобретенных, например на фоне антикоагулянтной терапии. БВ – наследственное нарушение гемостаза, которым страдают люди обоих полов, но выявляется оно чаще у женщин ввиду физиологических особенностей их жизни: менструации, беременность, роды, послеродовой период. Данный вид коагулопатии характеризуется дефицитом или дисфункцией фактора Виллебранда (ФВ), что приводит к нарушениям первичного гемостаза. ФВ вы-

Информация об авторе / Information about the author

✉Виноградова Мария Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mary-grape@ya.ru

✉Maria A. Vinogradova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: mary-grape@ya.ru; ORCID: 0000-0001-9827-1922

Рис. 1. Алгоритм наблюдения женщин с ОМК.**Fig. 1. Algorithm for monitoring women with heavy menstrual bleeding.**

полняет ключевые функции в гемостазе – опосредует адгезию тромбоцитов к поврежденному эндотелию сосудов и служит носителем и стабилизатором фактора свертывания VIII. При дефиците ФВ эти процессы нарушаются, что и вызывает кровотечения. Постоянные потери крови истощают запасы железа в организме, что приводит к развитию анемии. В случае неустраненной избыточной кровопотери курсы терапии препаратами железа внутрь если и позволяют достигнуть эффекта, то ненадолго. При значительном повышении объема кровопотери железодефицитная анемия (ЖДА) становится постоянной, вслед за ОМК еще более ухудшая качество жизни (КЖ) женщины. Рецидивы ЖДС нередко обусловлены тем, что они не рассматриваются как неизбежное следствие геморрагических проявлений БВ, а следовательно, стратегия мониторинга показателей обмена железа и схемы ферротерапии определяются краткосрочно, а не на протяжении жизни. В то же время устойчивый или рецидивирующий ЖД может становиться первым клиническим признаком нераспознанной патологии гемостаза, что при правильном подходе позволяет эффективно проводить этиотропную терапию. В связи с этим особую актуальность приобретает двусторонний диагностический подход: регулярное обследование всех женщин с коагулопатиями на предмет ЖД, а также обязательный скрининг геморрагического синдрома и коагулологических тестов среди женщин с хроническим ЖД, даже при отсутствии явно выраженных жалоб на кровоточивость. Такой подход позволяет не только своевременно выявлять и корректировать ЖДС, но и минимизировать риски осложнений.

Цели исследования:

- проанализировать актуальные литературные данные, касающиеся особенностей диагностики и терапии ЖДС у женщин с БВ (PubMed, PMC, руководства профессиональных обществ, клинические рекомендации РФ);
- оценить клинические особенности сочетания ЖД и БВ на основании анализа данных амбулаторного приема гематолога за 2019–2024 гг.;
- предложить практический алгоритм для междисциплинарного применения в амбулаторной практике;
- сформировать клинко-диагностическую модель пациента с сочетанием ЖДС и БВ на основе типичных клинических наблюдений.

Тактика ведения женщин с ОМК, ЖДА и БВ

Тактика ведения женщин с ОМК и ЖДА включает как своевременное устранение дефицита железа, так и обязательную коррекцию причины его появления – избыточной кровопотери.

Терапия ЖДА подразумевает назначение препаратов железа внутрь или парентерально [3].

- Пероральное железо (1-я линия при $Hb > 90$ г/л):
 1. Препараты с элементарным железом 50–100 мг/сут.
 2. Режим: через день или ежедневно (по переносимости).
 3. Длительность: до нормализации уровня ферритина (> 50 нг/мл), минимум 3 мес.
 4. Контроль: через 4–6 нед.
- Парентеральное железо (при уровне $Hb < 90$ г/л, плохой переносимости или неэффективности per os) – КМЖ.

Основа терапии при неустраненной избыточной кровопотере – препараты железа для парентерального введения, в частности КМЖ. Лечение БВ может включать симптоматическую или заместительную терапию концентратом ФВ и фактора VIII для остановки кровотечений и предотвращения дальнейших потерь железа.

На рис. 1 представлен общий алгоритм наблюдения женщин с ОМК, позволяющий своевременно выявлять ЖДС и проводить первичную дифференциальную диагностику коагулопатической причины ОМК.

Вне применения подобного алгоритма у женщин БВ диагностируется с большой задержкой и часто неправильно интерпретируется. До недавнего времени средний период от 1-го кровотечения до установления диагноза составлял 16 лет. Это обусловлено недостаточной осведомленностью о связи менструальных кровотечений и БВ, а также ограниченным доступом к коагулологическому обследованию. Так, в шведском национальном когортном исследовании, опубликованном в 2025 г., почти 1/2 больных БВ имели низкие запасы железа: у 45% женщин уровень ферритина сыворотки < 30 мкг/л [2]. Клинически значимая анемия ($Hb < 120$ г/л) диагностирована у 18% обследованных. Среди женщин репродуктивного возраста, страдающих БВ, снижение концентрации ферритина выявлено у $> 60\%$. Эти данные согласуются с другими публикациями: около 45,8% женщин с БВ в ходе жизни развивают ЖД вследствие хронических кровопотерь [4]. При этом тяжесть менструальных потерь напрямую связана с риском анемии: независимые наблюдения показывают, что ОМК отмечаются у $> 75\%$ женщин с БВ и часто приводят к развитию ЖДА. Таким образом, практически каждая вторая пациентка с БВ испытывает явный или скрытый ЖД. Последствия хронического ЖД для здоровья весьма серьезны: слабость, снижение физической и когнитивной работоспособности, подверженность инфекциям, повышение вероятности осложнений беременности. В упомянутом шведском исследовании 66% женщин с БВ отметили, что ОМК существенно ухудшают повседневную жизнь – мешают работе или учебе, ограничивают физическую активность и интимную сферу [5].

Таблица 1. Характеристики женщин с БВ и ЖДС (n=27)**Table 1. Characteristics of women with von Willebrand disease and iron deficiency (n=27)**

Показатель	Абс.	%
Общая численность	27	100
Возрастной диапазон, лет	18–44 (медиана 31)	
Тип 1 БВ	21	77,8
Тип 2 БВ	6	22,2
Получают постоянную заместительную терапию	2	7,4
Получают терапию по требованию (на фоне ОМК/операций)	6	22,2
Диагноз БВ установлен после многократных эпизодов ЖДА	5	18,5

Контроль кровоточивости показан независимо от наличия ЖД:

- Специфическая терапия при БВ:
 1. Концентраты ФВ/FVIII: при выраженных ОМК, операциях, родах.
 2. Транексамовая кислота: 15–25 мг/кг каждые 8 ч менструации.
- Гормональная терапия:
 1. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [эстроген-гестагенные]: 1-я линия при ОМК.
 2. Прогестагены в непрерывном/циклическом режиме.
 3. Левоноргестрел – внутриматочная спираль (вне планирования беременности).

Для женщин с ОМК обосновано пороговое значение концентрации ферритина 30 мкг/л, ниже которого в течение жизни назначение ферротерапии обязательно [6]. Британское общество гастроэнтерологов рекомендует оценивать эффект пероральной терапии уже к 4-й неделе и продолжать терапию до 3 мес после нормализации уровня Hb для восполнения запасов [7]. При отсутствии эффекта от терапии внутрь в течение 1 мес и сохранении симптомов БВ рекомендован переход на терапию КМЖ. Российский обзор 2024 г. также акцентирует целесообразность повышения уровня ферритина до 50–100 мкг/л у групп риска рецидива кровопотери и описывает профили претендентов на парентеральную терапию [8].

На основании данных о незначительном повышении вероятности гипопаратиреоза у пациенток с такими факторами риска, как дефицит витамина D, гиперпаратиреоз, и при необходимости проведения повторных курсов показан контроль фосфата крови через 1–2 нед после введения и перед повторным курсом в пределах 3 мес у групп риска/при высоких дозах; при симптомах усталости/миалгий/костной боли – незамедлительно проверить фосфат, витамин D, паратиреоидный гормон [9–11].

Репродуктивное консультирование. У женщин с БВ повышен риск обильных послеродовых кровотечений – по данным исследований, частота их достигает 6–16%, значительно превышая популяционную [5].

Репродуктивное консультирование включает несколько этапов:

- Обследование до беременности: антиген и активность ФВ, FVIII, ферритин.
- План родоразрешения с участием анестезиолога и гематолога.
- Подготовка к родам с профилактикой послеродового кровотечения.
- Обследование новорожденного на БВ.

ЖДС вне репродуктивного возраста. Примечательно, что ЖДС встречаются у женщин с БВ не только в репродуктивном возрасте. Например, при 2 и 3-м типах БВ желудочно-кишечные кровотечения наблюдаются приблизительно

у 20% пациенток, что также может приводить к острой или хронической анемии и даже требовать гемотрансфузий. Таким образом, вопрос восполнения железа актуален для пациенток с БВ различного возраста.

Междисциплинарный подход. Ведение женщин с БВ и ЖДС требует междисциплинарного подхода с участием врачей разных специальностей – гематологов, акушеров-гинекологов, терапевтов. Оптимальные результаты лечения достигаются при тесном сотрудничестве гинеколога и гематолога: по данным экспертных рекомендаций, это обеспечивает наиболее эффективную тактику терапии и профилактики кровопотери [4]. В совместных наблюдениях (например, на базе центров лечения гемофилии) отмечено, что для контроля ОМК у женщин с БВ часто необходима комбинированная терапия: около 80% больных требуют одновременного применения гормональных средств (КОК, гестагены) и антифибринолитиков (транексамовая кислота) для уменьшения менструальной кровопотери [12]. Такой комплексный подход, дополняемый при необходимости специфической гемостатической терапией, позволяет значительно снизить объем кровопотери и улучшить КЖ пациенток [13]. Тем не менее даже на фоне активного лечения полного устранения анемии добиваются не у всех: в упомянутом наблюдении нормализации Hb удалось достигнуть лишь у 21% женщин в 1-й год терапии, что подчеркивает необходимость продолжительного мониторинга и оптимизации коррекции ЖДС [2].

Важно, что междисциплинарное взаимодействие начинается уже на этапе диагностики. Гинекологам следует настороженно относиться к случаям избыточной менструальной кровопотери, сопровождающимся анемией, и вовремя направлять таких пациенток на консультацию к гематологу. По данным литературы, у 15–20% женщин с жалобами на аномально обильные менструации лабораторно подтверждается БВ. Поэтому совместная работа акушера-гинеколога и гематолога не только оптимизирует результаты лечения, но и позволяет не упустить диагноз БВ у женщин с необъяснимой кровоточивостью [14]. В дальнейшем такая команда специалистов координирует индивидуальный план ведения пациентки: контролирует Hb и ферритин, подбирает методы уменьшения менструальной кровопотери, решает вопросы планирования беременности, анестезии в родах, профилактики кровотечений при оперативных вмешательствах и др. [4].

Согласованные алгоритмы взаимодействия между врачами разных специальностей – ключ к снижению рецидивов ЖДА, необходимости трансфузий и госпитализаций. Обзор ASH/ISTH/NHF/WFH (обновление по менеджменту БВ) подчеркивает совместное планирование менструального цикла, беременности и родов, включая доступ к факторам ФВ/FVIII, антифибринолитикам и КМЖ [7]. Американская коллегия акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) для подростков отдельно требует раннего совместного ведения и обязательного скрининга уровня ферритина при ОМК [4].

Анализ собственных данных амбулаторного наблюдения женщин с БВ

В рамках ретроспективного анализа амбулаторного приема гематолога проанализированы данные 27 женщин с подтвержденной БВ в возрасте от 18 до 44 лет за период 2019–2024 гг. (табл. 1).

Эпизоды ЖДС в течение жизни выявлялись у всех 27 (100%) женщин, за период наблюдения – у 24 (88,9%), и они варьировали от латентного ЖД до тяжелой ЖДА:

- у 6 (25%) диагностирована тяжелая ЖДА (Hb < 70 г/л);
- у 11 (45,9%) – анемия средней тяжести (Hb 70–90 г/л);

- у 5 (20,8%) – легкая анемия (Hb 90–120 г/л);
- у 2 (8,3%) – латентный дефицит железа (снижение уровня ферритина <30 нг/мл при нормальной концентрации Hb).

Почти каждый пятый диагноз БВ установлен ретроспективно, после многократных эпизодов ЖДА, что подчеркивает низкую настороженность врачей в отношении коагулопатий у женщин с хронической кровопотерей.

Все больные на этапах наблюдения разными специалистами получали препараты железа внутрь, однако эффективность терапии была ограниченной и носила временный характер. На момент приема гематолога пероральная терапия проводилась курсами от 21 до 428 дней (медиана 73). Лечение анемии оказалось неэффективным у 5 из 6 больных с тяжелой ЖДА (лишь у 1 пациентки достигнута стойкая нормализация Hb после назначения препарата ФВ в сочетании с фактором VIII в постоянном режиме), у всех 11 больных с анемией средней тяжести, в 3 из 5 случаев легкой ЖДА.

Парентеральное назначение КМЖ выполнено 17 (70,8%) пациенткам с ЖДА и БВ. После 1-го курса, рассчитанного индивидуально с учетом массы тела, нормализация Hb достигнута у 12 (70,6%) женщин, у оставшихся 5 (29,4%) целевые показатели достигнуты после проведения 2-го курса с интервалом в 1 мес от 1-го.

В ходе дальнейшего динамического наблюдения отмечена тенденция снижения уровней ферритина и Hb у части больных: через 6 мес после введения КМЖ рецидив ЖДА зарегистрирован у 6 (35,3% от числа получавших терапию). Через 1 год после лечения уже 14 (82,4%) больным потребовались повторные курсы терапии. У всех женщин с рецидивом ЖДА сохранялись ОМК. После 1-го введения КМЖ все 17 женщин отметили значительное субъективное улучшение самочувствия в сроки от 3 до 15 дней.

Таким образом, парентеральное введение КМЖ более эффективно в сравнении с пероральной ферротерапией в группе больных с неустраненной избыточной кровоточивостью. В отдаленном периоде в случае сохранения симптомов БВ у большинства больных сохраняется риск рецидива ЖД, что требует мониторинга показателей обмена железа и раннего назначения КМЖ.

Выводы на основании собственных наблюдений:

- У большинства женщин с БВ (88,9%) выявлены ЖДС различной степени тяжести.
- Пероральная терапия препаратами железа показала ограниченную эффективность.
- Применение КМЖ обеспечило 100% нормализацию Hb в краткосрочном периоде.
- Через год после эффективной ферротерапии у 82,4% пациенток отмечается рецидив анемии, что указывает на необходимость длительного мониторинга и повторных курсов парентеральной терапии ЖД.

Медикаментозная коррекция ЖД при постоянной кровопотере

В условиях постоянной кровопотери возможности перорального приема железа ограничены: на фоне усиленного расходования железа даже максимальные дозы, принимаемые через желудочно-кишечный тракт, могут не успевать компенсировать дефицит [15]. Более того, длительный прием высоких доз железа внутрь часто сопровождается побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, что затрудняет приверженность лечению [16]. В подобных случаях обоснован переход на парентеральное восполнение железа.

Внутривенный КМЖ – современное и эффективное средство быстрой коррекции анемии. Этот препарат позволяет вводить большие дозы железа единовременно – до 1000 мг

Таблица 2. Особенности подбора дозы КМЖ [10, 11]

Table 2. Features of dose selection of ferric carboxymaltose [10, 11]

Параметр	Доза	Примечания
Общая потребность в железе (суммарная курсовая доза)	Hb < 100 г/л – 1500 мг	При массе тела более 70 кг
	Hb 100–140 – 1000 мг	
	Hb > 140 – 500 мг	
Максимальная однократная доза (взрослые)	До 1000 мг (20 мл) или 20 мг на 1 кг массы тела	Если требуется >1000 мг, разбить на ≥2 введения. Дозы <500 мг на введение не оправданы и неэффективны
Максимальная недельная доза	1000 мг	Следующую дозу – не ранее чем через 7 дней
Скорость/способ введения	Внутривенная инфузия обычно в течение 15–30 мин	Длительное введение снижает эффективность
Педиатрия (1–13 лет)	≤15 мг/кг за 1 введение; ≤750 мг/нед	Интервал между введениями ≥7 сут

за одну инфузию продолжительностью 15 мин [1, 15]. Такая возможность однократного введения высокой дозы крайне удобна для больных: исследования показывают, что большинство женщин предпочли бы однократную инфузию вместо многократных, и переход на режим «одна капельница» улучшает приверженность лечению и КЖ [16]. Клиническая эффективность КМЖ при ЖДА, связанной с ОМК, подтверждена в ряде исследований. Например, турецкое исследование 2022 г. (78 пациенток с ЖДА на фоне ОМК) показало, что после курса КМЖ в индивидуальной расчетной дозе средняя концентрация Hb увеличилась с 89 до 123 г/л всего за 4 нед [17]. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: серьезных нежелательных явлений не отмечено, лишь единичные случаи головной боли, крапивницы или приливов (2–4% случаев). Представленные выше существенные данные подтверждают данные литературы.

С учетом такой эффективности и переносимости эксперты все чаще рекомендуют активнее использовать КМЖ у женщин с БВ и анемией (табл. 2). В частности, высказывается мнение, что в ситуациях ОМК целесообразно переходить на внутривенные препараты железа без ожидания неэффективности или непереносимости пероральных средств, то есть выдвигать КМЖ в 1-ю линию терапии [8]. Такой подход представляется фармакоэкономически выгодным и более удобным для пациенток и врачей, поскольку позволяет быстрее устранить анемию и избежать усугубления дефицита. Кроме того, своевременное восполнение железа уменьшает потребность в донорской крови [18]. Согласно клиническому опыту парентерального введения железа зачастую становится реальной альтернативой гемотрансфузиям при средней и тяжелой анемии у женщин с ОМК [1, 19]. Успешная коррекция ЖДА с помощью КМЖ быстро улучшает общее состояние больных, повышает толерантность к физическим нагрузкам и снижает выраженность симптомов анемии (слабости, тахикардии, головокружений и др.).

Важный нюанс – динамика наблюдения таких пациенток в процессе терапии [20]. После курса КМЖ требуется контролировать ферритин и Hb через 4 нед и более и далее через 1–2 мес, чтобы убедиться в полноценном восполнении депо и стабильности показателей. Учитывая, что при БВ менструальные кровопотери носят хронический характер, может потребоваться повторное введение КМЖ спустя определенное время (например, через 6–12 мес), особенно если сохраняются ОМК или наступила беременность. Здесь вновь необходима совместная тактика гинеколога и гематолога: параллельно с восполнением железа должны приниматься

меры для уменьшения будущих кровопотерь (гормональная терапия, антифибринолитики, при показаниях – профилактическое введение концентрата ФВ/FVIII) [12, 21–23]. Только устранение или смягчение причины анемии позволит закрепить эффект от терапии железом.

Модель пациента с ЖД на фоне БВ

Женщина, 14–45 лет (репродуктивный возраст).

Жалобы

- ОМК с менархе (продолжительность ≥ 8 дней, со сгустками, использование ≥ 1 прокладок/тампонов каждые 2 ч в течение ≥ 2 дней, «прорывные» кровотечения) [24].
- Эпизоды кровотечений вне менструации: периодические носовые кровотечения, склонность к образованию гематом, кровотечения после стоматологических процедур или вмешательств.
- Повышенная утомляемость, головная боль, головокружение.
- Снижение внимания, успеваемости/работоспособности.

Анамнез

- С первых менструаций – выраженные кровотечения, рассматривались как семейная особенность или дисфункциональные маточные кровотечения.
- Повторные обращения к гинекологу с жалобами на ОМК, но без полноценного коагулологического обследования.
- Ранее диагностировали ЖД/ЖДА.
- Семейный анамнез кровоточивости.
- Прием железосодержащих препаратов – с кратковременным эффектом.
- Использование КОК с целью снижения объема менструаций – умеренный эффект.

Физикальное обследование

- Бледность кожных покровов.
- Слизистые без кровоизлияний.
- Нет пальпируемых гематом.
- Возможно, тахикардия, ортостатическая гипотензия.

Лабораторные данные

- Общий анализ крови:
 1. НЬ↓ (80–110 г/л).
 2. Средний корпускулярный объем ↓, среднее содержание НЬ в одном эритроците ↓
 3. Тромбоциты – количество в норме или умеренно повышено.
 - Биохимия:
 1. Сывороточное железо ↓
 2. Ферритин ↓ (<15–20 нг/мл).
 3. Сывороточный трансферрин ↑
 - Коагулограмма:
 1. Активированное частичное тромбопластиновое время – норма/↑
 2. Протромбиновое время – норма.
 3. Время кровотечения – удлинено.
 4. Активность фактора Виллебранда ↓
 5. FVIII – умеренно снижен.
- УЗИ органов малого таза (гиперплазия эндометрия, аденомиоз, миома и другая локальная патология).

Психосоциальные аспекты

- Эмоциональная лабильность.
- Ограничение участия в общественных, спортивных активностях.

- Избегание обсуждения менструаций.
- Потеря академической или профессиональной мотивации.
- Недоверие к системе здравоохранения из-за предыдущих отказов в помощи.

Потребности пациентки

- Подтверждение диагноза.
- Обоснованная терапия: устранение ЖД и контроль кровоточивости.
- Менструальная гигиена и планирование.
- Образовательная поддержка.
- Консультации гематолога, гинеколога, психолога.
- Информирование о репродуктивных рисках и планировании беременности.
- Участие в пациентских сообществах.

Такая модель пациентки подчеркивает важность скрининга ЖД у всех женщин с коагулопатиями и обратного подхода – оценки коагуляционного статуса у пациенток с хронической ЖДА и ОМК [25, 26].

Заключение

Взаимосвязь между БВ и ЖДА носит причинно-следственный характер, где хронические кровотечения при БВ считаются ведущей причиной развития ЖДА. Своевременная диагностика и комплексное лечение, включающее терапию обоих состояний, критически важны для улучшения КЖ пациенток и предотвращения серьезных осложнений. У женщин с БВ очень часто встречаются ЖДС вследствие хронических кровопотерь. По современным данным, около 1/2 таких пациенток имеют снижение запасов железа, а значимая анемия выявляется минимум у каждой пятой. Решение этой проблемы требует активного междисциплинарного подхода: координации усилий гинекологов и гематологов для диагностики и лечения. Необходимо не только остановить или уменьшить патологические кровопотери, но и своевременно восполнять ЖД. Внутривенная терапия КМЖ зарекомендовала себя как высокоэффективный и безопасный метод быстрого купирования анемии у женщин с БВ. Применение КМЖ позволяет повысить уровни НЬ и ферритина за считанные недели. В сочетании с правильным гемостатическим лечением это способствует профилактике тяжелых осложнений ЖД и улучшает КЖ женщин.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал 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. Доброхотова Ю.Э., Кузнецова О.В. Железодефицитная анемия в акушерско-гинекологической практике. *Акушерство и гинекология*. 2016;8:10-5 [Dobrokhotova YuE, Kuznetsova OV. Iron deficiency anemia in obstetric and gynecological practice. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2016;8:10-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2016.8.10-15
2. Myrin-Westesson L, Elfvinge P, Zetterberg E, Olsson A. Prevalence of heavy menstrual bleeding, iron deficiency, iron deficiency anemia, and treatment in women with von Willebrand disease: a cohort study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025;9(4):102949. DOI:10.1016/j.rpth.2025.102949
3. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease – 2023 executive summary. *Blood Adv*. 2021;5(1):301-25. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003264
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening and Management of Bleeding Disorders in Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding. Committee Opinion No. 785. *Obstet Gynecol*. 2019;134(3):e71-83. DOI:10.1097/AOG.0000000000003411
5. Lavin M, Aguila S, Dalton N, et al. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. *Blood Advances*. 2018;2(14):1784-91. DOI:10.1182/bloodadvances.2018017418
6. MacLean B, Sholzberg M, Weyand AC, et al. Identification of women and girls with iron deficiency in the reproductive years. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;162(Suppl. 2):58-67. DOI:10.1002/ijgo.14948
7. Snook J, Bhala N, Beales I, et al. BSG guideline for management of iron deficiency anemia in adults. *Gut*. 2021;70(11):2030-51. DOI:10.1136/gutjnl-2021-325210
8. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Выбор препарата железа для парентерального введения при железодефицитной анемии (обзор). *Терапевтический архив*. 2024;96(4):407-18 [Zyryanov SK, Baybulatova EA. Selection of parenteral iron supplement for iron deficiency anemia: A review. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):407-18 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.04.202693
9. Turan O, Gomez K, Kadir RA. Review of interventions and effectiveness for heavy menstrual bleeding in women with moderate and severe von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2024;30:1177-84. DOI:10.1111/hae.15078
10. Зозуля Н.И., Яструбинская О.И. Проблемы комплаентности пациентов с болезнью Виллебранда. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022;21(1):83-7 [Zozulya NI, Yastrubinskaya OI. Compliance with therapy in patients with von Willebrand's disease. *Voprosy Gematologii/Onkologii i Immunopatologii v Pediatrii*. 2022;21(1):83-7 (in Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-2022-21-1-83-87
11. Munro MG, Mast AE, Powers JM, et al. The relationship between heavy menstrual bleeding, iron deficiency and iron-deficiency anemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(1):1-9. DOI:10.1016/j.ajog.2023.01.017
12. Zoller H, Schaefer B, Blumenstein I, et al. Hypophosphataemia after ferric carboxymaltose vs ferric derisomaltose (PHOSPHARE-IBD): randomized trial. *Gut*. 2023;72(4):644-53. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327897
13. Injectafer® (Ferric Carboxymaltose). Prescribing Information. U.S. FDA label (2021–2024 updates).
14. Ferinject® (Ferric Carboxymaltose). Product Monograph. CSL Behring; 2024.
15. Виноградова М.А. Карбоксимальтозат железа в лечении анемии в акушерско-гинекологической практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(4):1-5 [Vinogradova MA. Ferric carboxymaltose in gynaecological practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;23(4):1-5 (in Russian)].
16. Akpan IJ, Narang M, Zampaglione E, et al. Iron deficiency anemia in patients with heavy menstrual bleeding: The patients' perspective from diagnosis to treatment. *Women's Health (Lond)*. 2025;21:17455057251321221. DOI:10.1177/17455057251321221
17. Secilmis S, Iskender D, Candir BA, et al. Efficiency of intravenous iron carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia due to heavy menstrual bleeding: a single-center experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(10):3487-92. DOI:10.26355/eurrev_202205_28843
18. Драпкина О.М., Авалуева Е.Б., Бакулин И.Г., и др. Ведение пациентов с железодефицитной анемией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Практическое руководство. М.: Видокс, 2021. [Drapkina OM, Avalueva EB, Bakulin IG, et al. Vedenie patsientov s zhelezodefitsitnoy anemiei na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. *Prakticheskoe rukovodstvo*. Moscow: Vidoks, 2021 (in Russian)].
19. Zia A, Stanek J, Christian-Rancy M, et al. Iron deficiency and fatigue among adolescents with bleeding disorders. *Am J Hematol*. 2022;97(1):60-7. DOI:10.1002/ajh.2638
20. VanderMeulen H, Arya S, Nersesian S, et al. What have we learned about the patient's experience of von Willebrand disease? A focus on women. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):631-6. DOI:10.1182/hematology.2022000391
21. Ragni MV, Rothenberger SD, Feldman R, et al. Recombinant von Willebrand Factor and Tranexamic Acid for Heavy Menstrual Bleeding in VWD: Randomized Crossover Trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(8):e612-23. DOI:10.1016/S2352-3026(23)00119-9
22. Kiss C, Boda Z, Khayat CD, et al. Efficacy of regular prophylaxis with a plasma-derived von Willebrand factor/factor VIII concentrate with a 1:1 activity ratio in reducing heavy menstrual bleeding in girls/women with von Willebrand disease. *AJOG Glob Rep*. 2025;5(2):100501.
23. VanderMeulen H, Tang GH, Sholzberg M. Tranexamic acid for management of heavy vaginal bleeding: barriers to access and myths surrounding its use. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024;8(3):e102389 DOI:10.1016/j.rpth.2024.102389
24. Committee on Adolescent Health Care; Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 580: Von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol*. 2013;122:1368-73. DOI:10.1097/01.AOG.0000438961.38979.19
25. Winikoff R, Scully MF, Robinson KS. Women and inherited bleeding disorders – A review with a focus on key challenges for 2019. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(5):613-22. DOI:10.1016/j.transci.2019.08.013
26. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Heavy Menstrual Bleeding: Assessment and Management. Guideline 88. National Institute for Health and Care Excellence; 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>. Accessed: 5 Sept 2022.

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие эстетрол: снижение риска тромбоза и другие преимущества

Н.М. Подзолкова^{✉1,2}, В.В. Коренная^{1,3}, Л.В. Сумятина¹, Е.О. Голубенко¹

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

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

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Демографические тенденции указывают на сокращение числа детей, рожденных одной женщиной, изменение репродуктивных моделей и поздний возраст материнства, что повышает значимость эффективной контрацепции. Статья посвящена изучению современных тенденций использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих эстетрол (Е4), новый эстроген, выделяемый плодом во время беременности. Основное внимание уделяется уникальному фармакологическому профилю Е4, его воздействию на различные ткани и органы женского организма, а также потенциальным преимуществам перед традиционными синтетическими эстрогенами, такими как этинилэстрадиол. Отличительной чертой Е4 является его способность избирательно воздействовать на разные типы тканей и органов, что снижает риск развития побочных эффектов, в том числе повышенного тромбообразования. Исследования показывают, что Е4 оказывает минимальное влияние на систему гемостаза, уменьшая риск венозных тромбозомболических осложнений, связанных с приемом традиционных КОК. Доклинические и клинические исследования подтверждают отсутствие пролиферативного эффекта Е4 на клетки рака молочной железы, что делает его перспективным кандидатом для разработки новых препаратов – селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. Прием КОК с Е4 не сопровождается значительными изменениями в метаболическом профиле, что обеспечивает контроль над весом и поддерживает стабильность артериального давления. Многоцентровые исследования подтвердили высокую эффективность и приемлемость КОК с Е4, демонстрируя низкий процент серьезных нежелательных явлений и высокую степень удовлетворенности пользователей.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, эстрогены, эстетрол, гемостаз

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Сумятина Л.В., Голубенко Е.О. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие эстетрол: снижение риска тромбоза и другие преимущества. Гинекология. 2025;27(3):190–197. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203320

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Combined oral contraceptives with estetrol: Reduced risk of thrombosis and other benefits. A review

Natalia M. Podzolkova^{✉1,2}, Vera V. Korennaya^{1,3}, Liliana V. Sumyatina¹, Ekaterina O. Golubenko¹

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

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

³City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Abstract

Demographic trends indicate a decrease in the number of children per woman, a change in reproductive patterns and a late age of motherhood. These factors increase the importance of effective contraception. The article is devoted to the study of current trends in the use of combined oral contraceptives (COCs) with estetrol (E4). E4 is a new estrogen secreted by the fetus during pregnancy. The focus is on estetrol's unique pharmacological profile, its effects on various tissues and organs of the female body, as well as its potential advantages over traditional synthetic estrogens such as ethinyl estradiol. A distinctive feature of E4 is its ability to selectively affect different types of tissues and organs, which reduces the risk of side effects. E4 has minimal effect on the hemostasis system, reduces the risk of venous thromboembolic complications. Preclinical and clinical studies confirm the absence of a proliferative effect of E4 on breast cancer cells, which makes it a promising candidate for the development of new selective estrogen receptor modulators. Taking COCs with E4 is not accompanied by significant changes in the metabolic profile, provides weight control and maintains blood pressure stability. Multicenter studies have confirmed the high efficacy and acceptability of COCs with E4, a low percentage of serious adverse events, and a high degree of user satisfaction.

Keywords: combined oral contraceptives, estrogens, estetrol, hemostasis

For citation: Podzolkova NM, Korennaya VV, Sumyatina LV, Golubenko EO. Combined oral contraceptives with estetrol: Reduced risk of thrombosis and other benefits. A review. Gynecology. 2025;27(3):190–197. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203320

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ГБУЗ «ММНЦ им. С.П. Боткина». E-mail: PodzolkovaNM@rmapo.ru

Коренная Вера Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача по перспективному развитию ГБУЗ «ГКБ №52»

Сумятина Лилиана Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Голубенко Екатерина Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

[✉]Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center. E-mail: PodzolkovaNM@rmapo.ru; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Vera V. Korennaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Hospital No. 52. ORCID: 0000-0003-1104-4415

Liliana V. Sumyatina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6443-8891

Ekaterina O. Golubenko – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6968-862X

Введение

Современные демографические тенденции в Российской Федерации, странах Европы и Северной Америки характеризуются снижением темпов прироста и изменением возрастной структуры населения. По прогнозам демографов, глобальная рождаемость в мире уменьшится до 2,1 рождения на 1 женщину уже к 2050 г., что однозначно демонстрирует резкое снижение общего коэффициента рождаемости, определяемого как число детей, рожденных на 1 женщину, дожившую до конца детородного возраста (15–49 лет). Ожидается, что численность мирового населения достигнет пика примерно к 2064 г., после чего последует устойчивое снижение этого показателя, и, предположительно, к 2050–2100 гг. население многих стран сократится более чем на 50% [1].

В настоящее время в большинстве стран Европейского и Северо-Американского континентов немалое число женщин репродуктивного возраста откладывают рождение 1-го ребенка на возраст 28–30 лет, а основной вклад в рождаемость вносят женщины в возрасте 30–34 лет, что в первую очередь связано с немедицинскими причинами: стремлением получить достойное образование, построить карьеру, обеспечить для семьи необходимую материальную базу, а также естественным желанием разделить материнство с партнером [2]. Очевидно, это можно считать новой моделью календаря рождений и для РФ [3]. Современная эффективная контрацепция является важным элементом сохранения репродуктивного здоровья, предоставляя женщинам возможность контролировать фертильность и принимать осознанные решения о планировании семьи, тем самым реализовывать свой репродуктивный выбор и репродуктивное право [4, 5].

Эстрогенный компонент комбинированных оральных контрацептивов и его роль

Одним из наиболее распространенных и эффективных методов контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), представляющие собой большую и весьма разнообразную группу препаратов, содержащих синтетические аналоги эстрогенов и прогестинов. Наиболее распространенным эстрогенным компонентом, входящим в состав традиционных КОК, является синтетический эстроген – этинилэстрадиол (ЭЭ), который регулирует циклические изменения эндометрия и предотвращает межменструальные кровянистые выделения [6]. Несмотря на простоту, удобство и высокую эффективность использования КОК, немалая часть женщин, использующих этот метод, предъявляет жалобы на неудовлетворительную переносимость препаратов, что нередко становится причиной для отмены гормональной контрацепции. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) при приеме КОК остаются ациклические маточные кровотечения, снижение либидо, чувство нагрубания молочных желез (МЖ), эмоциональная лабильность [7–11]. Возможной причиной отказа от приема КОК является опасение по поводу повышения риска тромботических событий. Стоит отметить, что ЭЭ, который используется в большинстве КОК, действительно способен стимулировать продукцию ряда белков печени, среди которых находятся факторы коагуляционной активности, в связи с чем увеличивается вероятность сердечно-сосудистых нежелательных эффектов, включая венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЕО) [8, 12, 13]. Поэтому возникла необходимость разработки альтернативных решений, таких как использование аналогов натуральных тканеспецифичных эстрогенов

(natural estrogens with selective tissue activity – NEST), один из представителей которых – эстетрол (Э4) [14–16].

Характеристика фармакологического профиля Э4

Э4 представляет собой уникальный природный эстроген, выделяемый печенью плода во время беременности [14]. Недавние исследования продемонстрировали, что это мощный, перорально биодоступный, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов. Он обладает рядом особенностей, отличающих его от традиционных синтетических эстрогенов, используемых в гормональной терапии и контрацепции [17].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что Э4 ведет себя как агонист эстрогена во всех исследованных тканях, т.е. костях, влагалище, миометрии, эндометрии и мозге, и он эффективен в подавлении овуляции за счет снижения концентрации фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона в плазме крови. В естественных условиях Э4 образуется в печени эмбриона человека, для клинического использования его синтезируют из растительных источников. Э4 образуется только во время беременности и поступает в кровеносную систему женщины через плаценту [18]. Во время беременности концентрация Э4 в плазме матери увеличивается и к окончанию беременности превышает 1 нг/мл. На момент родов уровень Э4 в плазме крови плода почти в 20 раз выше, чем у матери. После родов уровень Э4 в плазме быстро становится неопределяемым. В настоящее время физиологическое значение Э4 во время беременности остается до конца неизвестным [19].

Основное преимущество Э4 заключается в его избирательной активности относительно различных типов тканей. Этот механизм обеспечивает минимальное влияние на важнейшие органы и системы организма, снижая риски возникновения неблагоприятных последствий приема препарата.

Взаимодействие Э4 с рецепторами

Э4 обладает низкой или умеренной аффинностью к α - и β -рецепторам эстрогена (ER α и ER β соответственно), при этом аффинность к ER α в 4–5 раз превышает аналогичный показатель для ER β [20], уникальным профилем активации ER α : он активирует ядерные ER α , но является антагонистом мембранных ER α , в отличие от других эстрогенов, которые активируют оба типа рецепторов [14, 16]. Кристаллические структуры домена связывания лиганда ER α , в свою очередь, связанного с 17 β -эстрадиолом (Е2) и Э4, очень похожи, как и их способность активировать 2 функции активации AF-1 и AF-2 и привлекать коактиватор SRC3. Введение высоких доз Э4 in vivo стимулировало экспрессию генов матки, пролиферацию эпителия и предотвращало атерому, т.е. 3 признанных действия ядерного ER α [21].

Таким образом, Э4 влияет на рецепторы ER α не так же, как все другие эстрогены. На основании уникального фармакологического профиля его можно считать первым аналогом NEST [16]. NEST-активность Э4 обусловлена его уникальным двойным механизмом действия. Такая селективность способствует снижению типичных побочных эффектов классических синтетических эстрогенов, таких как ЭЭ, уменьшая вероятность образования тромбов и изменений в липидном спектре крови.

Наиболее важные эффекты, связанные с эстрогенами (класс-эффекты), и особенности Э4 приведены в табл. 1.

Влияние Э4 на систему гемостаза

Хотя точные механизмы, лежащие в основе модуляции параметров гемостаза эстрогенами, до конца не изучены, не-

Таблица 1. Класс-эффекты и особенности E4 [20]**Table 1. Class effects and features of E4 [20]**

Ткань/орган (задействованные рецепторы)	Действие эстрогенов (класс-эффекты)	Дифференциальная характеристика E4
Костная ткань (ERα, ERβ)	Обновление и рост костей, профилактика остеопороза	Дозозависимое снижение остеокальцина, биомаркеров резорбции костной ткани
Мозг (ERα, ERβ)	Нейропротекция, болевая чувствительность, торможение воспаления, память	Активация ERα
Жировая ткань (ERα, ERβ)	Адипогенез	Ингибирование ERα
	Метаболизм жировой ткани	Предотвращает увеличение веса и стеатоз, увеличивает расход энергии (наблюдения на животных)
МЖ (ERα, ERβ)	Пролиферация тканей (нормальных и опухолевых)	Ингибирование пролиферации (в присутствии E2), антиэстрогенное действие на клетки РМЖ
Сердце (ERα, ERβ)	Кардиопротективное действие	Активация ERα
Печень (ERα)	Синтез холестерина, синтез факторов свертывания крови	Минимальный эффект: минимальное вмешательство в клетки печени и метаболизм лекарственных препаратов, минимальное влияние на факторы свертывания крови и триглицериды
Яичники (ERα, ERβ)	Рост фолликула	Ингибирование роста фолликула, предотвращение овуляции
Матка (ERα)	Пролиферация эндометрия	Активация ERα
Сосуды (ERα, ERβ)	Вазодилатация, профилактика атеросклероза	Активация ERα, вазодилатация, профилактика атеросклероза

сколько исследований показывают, что метаболизм эстрогенов может быть связан с более высоким риском ВТЭО у женщин, получающих терапию эстрогенами. Повышенный риск ВТЭО имеют женщины, использующие пероральную, но не трансдермальную форму эстрогенов. Это позволяет предположить, что может быть задействован эффект первого прохождения через печень пероральных эстрогенов [14].

Печень играет важную роль в процессах гемостаза, поскольку является основным источником большинства факторов свертывания крови, антикоагулянтных белков и компонентов фибринолитической системы [22]. Использование КОК вызывает изменения в плазменных уровнях почти всех белков, участвующих в коагуляции и фибринолизе. Эти изменения можно считать относительно незначимыми при измерении по отдельности, но они могут иметь сверхаддитивный эффект, приводящий к прокоагуляционному состоянию и повышению риска ВТЭО. При приеме КОК наблюдается повышение факторов коагуляции II, V, VII, VIII, IX, X, XI и XII и фактора фон Виллебранда, а также уровней фибриногена, с одной стороны. С другой стороны, уровни антитромбина, белка S и ингибитора пути тканевого фактора 3 белков, вносящих вклад в антикоагулянтную систему, снижаются. Что касается фибринолиза, наблюдается повышение уровней плазминогена, но снижение уровней активатора тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1. Повышение уровней FII, FVIII или FX и/или снижение уровня протеина S и ингибитора пути тканевого фактора также связаны с резистентностью к активированному протеину C [23–25].

Повышение резистентности к активированному протеину C – это один из возможных факторов негативного влияния КОК с высокой эстрогенностью на риск ВТЭО [26]. Пероральная терапия эстрогенами приводит также к существенному повышению концентрации эстрона (E1) в плазме, а уровни E1 коррелируют с пиковой генерацией тромбина [14]. Таким образом, влияние E1, основного метаболита перорального E2, на генерацию тромбина может объяснить более высокий риск тромбообразования, наблюдаемый у женщин, использующих пероральную терапию эстрогенами [27]. Поскольку E4 не превращается обратно в E1, метаболические особенности E4 могут подтверждать его меньшее влияние на баланс гемостаза по сравнению с другими эстрогенами [14].

В исследованиях показано, что сочетание 15 мг E4 с 3 мг дроспиренона (ДРСП) не влияет на генерацию тромбина по сравнению с продуктами, содержащими ЭЭ, которые, как в сочетании с левоноргестрелом, так и с ДРСП, способны увеличивать выработку прокоагулянтных факторов и снижать выработку антикоагулянтных, переводя пациента в протромботическое состояние. Продукты, содержащие ЭЭ, таким образом, создают протромботическую среду, в отличие от E4, который демонстрирует нейтральный профиль гемостаза [23].

Другое исследование показало, что риск тромбообразования может модулироваться экспрессией ферментов CYP, участвующих в печеночном метаболизме эстрогенов. Носители полиморфного варианта CYP3A5*1 демонстрируют высокую экспрессию CYP3A5 и представляют более высокий риск тромбоза при приеме оральных эстрогенов по сравнению с носителями [28]. Это говорит о том, что образование гидроксилированных производных эстрогена может быть связано с увеличением синтеза факторов свертывания крови в печени. Отсутствие главенствующей роли в метаболизме E4 ферментов CYP является еще одной особенностью, объясняющей меньшее, чем у других эстрогенов, влияние на систему гемостаза [14].

В исследовании M. Didembourg и соавт. сравнивалась частота тромботических событий при приеме КОК, содержащих ЭЭ, эстрадиол и E4. Самая высокая частота тромботических событий наблюдалась для комбинации «ЭЭ – ДРСП» (0,76), а самая низкая – для комбинации «E4 – ДРСП». Интересно, что комбинация «E4 – ДРСП» показала такую же частоту тромботических событий, как ДРСП изолированно (0,07). Авторы отмечают, что комбинация «E4 – ДРСП» имеет наименьшее влияние на резистентность к активированному протеину C по сравнению с комбинациями «ЭЭ – ДРСП» и «ЭЭ – левоноргестрел» [29].

Схожие результаты были получены и С. Kluft и соавт.: комбинация «E4 – ДРСП» имела низкое влияние эстрогена по сравнению с комбинацией «ЭЭ – ДРСП» на систему гемостаза, которое оценивалось с помощью определения концентрации в плазме глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ангиотензиногена и 12 маркеров гемостаза. Влияние 10 мг E4 в сочетании с ДРСП на ГСПГ и ангиотензиноген составило 15–20% от влияния комбинации «ЭЭ – ДРСП» [30]. Минимальное влияние на ГСПГ, белки-перено-

счики и систему гемостаза продемонстрировано и в других исследованиях [26, 31].

В исследовании М. Montt-Guevara и соавт. [32] был сделан вывод о том, что Е4 способен регулировать систему фибринолитических белков в эндотелиальных клетках, что может иметь потенциальные позитивные последствия для локального контроля свертывания крови и ремоделирования сосудов. J. Douchfils и соавт. показали, что влияние на параметры гемостаза КОК, содержащего 15 мг Е4/3 мг ДРСП, менее выражено, чем эффекты КОК, которые содержат ЭЭ/левоноргестрел или ЭЭ/ДРСП. Авторы подчеркивают, что именно выбор эстрогена модулирует эффекты КОК на параметры гемостаза [33].

В настоящее время существует мнение о том, что Е4 имеет положительное влияние на сердечно-сосудистую систему и, возможно, снижает риск атеросклероза, так как, активируя мембранный ЭР α эндотелиальных клеток сосудов, вызывает усиление синтеза продукции оксида азота, улучшает эластичность артериальной стенки, ускоряет репаративные процессы в эндотелии. На фоне приема Е4/ДРСП не выявлено клинически значимых изменений средних величин систолического, диастолического давления и частоты сердечных сокращений по сравнению с исходными показателями в течение наблюдаемого периода [17]. Однако стоит обратить особое внимание на то, что, несмотря на подтвержденное в исследованиях меньшее влияние Е4 на систему гемостаза, критерии приемлемости назначения КОК с Е4 в текущий момент такие же, как и для других КОК, поэтому его не рекомендуют назначать пациенткам из группы высокого риска тромботических событий [34].

Антипролиферативные свойства Е4

За последние два десятилетия безопасность КОК для тканей МЖ много обсуждалась в научной литературе. В целом риск рака МЖ (РМЖ), связанного с КОК, остается низким. Интересно, что небольшое увеличение риска, которое наблюдается при приеме КОК, исчезает через 10 лет или более после прекращения приема, что подчеркивает, что эстрогены способствуют росту уже существующих клеток РМЖ, а не вызывают канцерогенез МЖ [35].

В недавней публикации подчеркивается, что в дополнение к пути геномного ER α путь MISS-ER α также играет роль в обеспечении межклеточной коммуникации во время развития МЖ. Поскольку Е4 характеризуется как антагонист и агонист пути MISS в зависимости от ткани, важно полностью охарактеризовать молекулярное воздействие Е4 на биологию МЖ. При РМЖ доклинические и клинические исследования показали, что формулы Е4 оказывают как проопухолевые, так и проапоптотические эффекты в зависимости от дозы и от того, сочетается ли он с эндо- или экзогенным Е2. Молекулярные механизмы, приводящие к антиэстрогенному действию Е4 в частности, еще предстоит полностью выяснить [36, 37].

На ткани опухоли МЖ Е4 действует как антагонист эстрогена в присутствии Е2. Антагонистический эффект Е4 в МЖ был дополнительно подтвержден недавним доклиническим исследованием, которое проведено с участием женщин с РМЖ. Обнаружено, что Е4 снижает пролиферацию клеток РМЖ. Ограниченные клинические исследования, проводимые у больных с прогрессирующим, резистентным к антиэстрогенам распространенным РМЖ, ранее получавших интенсивную терапию, со стадией 1В и 2А, демонстрировали безопасную и хорошо переносимую дозу Е4 20–30 мг. Из 9 пациенток противоопухолевый эффект был отмечен у 5, кто прошел 12-недельный курс терапии [31, 38].

Эти особенности могут указывать на будущую роль Е4 как селективного модулятора рецепторов эстрогена, но с меньшими побочными эффектами, чем у тамоксифена (такими как приливы, тошнота, гипертония, тромбозоэмболические события, гиперплазия эндометрия) [17, 39].

Следовательно, результаты как доклинических, так и клинических исследований показывают, что использование Е4 в качестве гормональной контрацепции не оказывает отрицательного воздействия на МЖ. А. Gallez и соавт. пришли к заключению, что Е4 можно считать «другом» МЖ, даже в сочетании с прогестероном или ДРСП, учитывая его роль для защиты эндометрия женщин, не подвергшихся гистерэктомии, поскольку он остается нейтральным на доклинических моделях РМЖ в дозе, которая используется в КОК, а также в дозе, которая эффективна для предотвращения приливов при использовании Е4 в качестве компонента менопаузальной гормонотерапии. Однако в высокой дозе Е4 остается «врагом» МЖ, что подчеркивает важность проявления крайней осторожности при определении дозы [40].

Влияние Е4 на метаболический профиль женщин

Применение гормональной терапии, в том числе и гормональной контрацепции, может иметь существенное влияние на метаболический профиль, особенно у женщин, имеющих факторы риска. ЭЭ как эстрогенный компонент, входящий в состав классических оральных контрацептивов, увеличивает синтез различных белков печени, негативно влияет на углеводный обмен, усугубляя инсулинорезистентность [41]. Уменьшение дозы эстрогенного компонента, выбор в пользу аналогов натуральных эстрогенов, а также использование метаболически нейтральных прогестинов позволяют минимизировать отрицательное метаболическое воздействие. Использование Е4 позволило увидеть ограниченное влияние на функцию печени, а также на метаболические параметры (уровни липопротеинов, триглицериды). При оценке влияния КОК с Е4 на метаболический профиль, а также в процессе исследований по поиску безопасной схемы и дозы у здоровых женщин репродуктивного возраста не наблюдалось существенных изменений по сравнению с исходным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, соотношения холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, липопротеина А. Изменения концентрации белков печени (С-реактивного белка, глобулина, связывающего тироксин, и глобулина, связывающего кортизол) были минимальны, что также подтверждало незначительное эстрогенное влияние [42]. Параметры углеводного обмена, включая глюкозу, инсулин, С-пептид, гликозилированный гемоглобин, практически не изменялись, что интерпретировалось как минимальное влияние на гликемический профиль [43]. Прием КОК с 15 мг Е4 и ДРСП способствует хорошему контролю веса: 36,7% женщин потеряли 2 кг или более после 6 мес приема указанных препаратов [44].

Исследование, включавшее анализ различных маркеров состояния костной ткани – минеральной плотности кости, минерализации тел позвонков от L_{III} до L_V, прочности против биомеханических повреждений, уровня остеокальцина сыворотки крови – показало благоприятное воздействие Е4 на костную ткань [17].

Влияние Е4 на нервную систему

Другие исследования свидетельствуют о нейропротективном эффекте Е4 в отношении центральной нервной системы [45]. Так, у крыс, перенесших овариэктомию, на фоне применения Е4 отмечено увеличение экспрессии

аллопрегнанолонa и β -эндорфина в сыворотке крови и индукция различных областей головного мозга, включая гипофиз, кору лобных долей и гиппокамп. Сочетанное применение Е4 и эстрадиола продемонстрировало снижение экспрессии этих нейростероидов. Ряд исследований показал эффективное влияние Е4 на биомаркеры повреждения головного мозга – глиальный фибриллярный белок в крови и кальцийсвязывающий белок S100B. Наличие свободных фенольных гидроксильных групп защищает от окислительного стресса, а их большее количество позволяет оказывать более сильное антиоксидантное действие по сравнению с другими природными эстрогенами, причем антиоксидантное действие Е4 осуществляется за счет воздействия на рецепторы ЭР α и ЭР β . Есть мнение о том, что у пациенток с некоторыми неврологическими расстройствами возможен терапевтический эффект применения КОК, содержащего Е4 [46].

Безопасность и эффективность КОК, содержащих Е4

В 2022 г. опубликованы объединенные результаты 2 многоцентровых исследований III фазы, куда включены данные 3417 участниц, принимающих оральный контрацептив, содержащий Е4 15 мг/ДРСП 3 мг. У 28,7% (n=981) участниц зарегистрировано хотя бы 1 НЯ, обусловленное приемом препарата: кровотечения (n=323; 9,5%), боли или нагрубание МЖ (n=136; 4,0%), акне (n=113; 3,3%) и перепады настроения (n=111; 3,2%). Более 1/2 (61,9 %) участниц отмечали НЯ только в течение первых 3 циклов. У 3 участниц отмечались серьезные НЯ, возможно, связанные с приемом препарата: 1 случай ВТЭО, 1 случай усугубления депрессии и 1 случай внематочной беременности. В период приема препарата не выявлено клинически значимых изменений массы тела, уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений или лабораторных параметров. Таким образом, исследователи подчеркивают, что препарат, содержащий Е4 и ДРСП, ассоциируется с благоприятным профилем переносимости и безопасности [12].

В исследовании с участием 1553 женщин показано, что при приеме КОК, содержащего 15 мг Е4 и 3 мг ДРСП, индекс Перля составил 0,47 беременностей/100 женщино-лет (95% доверительный интервал 0,15–1,11). Плановые кровянистые выделения наблюдались у 91,9–94,4% женщин в течение циклов. Число женщин с незапланированными кровянистыми выделениями снизилось с 23,5% в 1-м цикле приема препарата до <16% – после 6 мес его приема. Наиболее распространенными НЯ были головная боль (7,7%), метроррагия (5,5%), вагинальное кровотечение (4,8%) и акне (4,2%). Зарегистрировано 1 серьезное НЯ, связанное с лечением, – венозная тромбоз эмболия нижних конечностей. Результаты этого исследования показывают, что сочетание нативного эстрогена Е4 с ДРСП приводит к высокой контрацептивной эффективности, предсказуемому характеру кровотечения и благоприятному профилю безопасности [47].

Заключение

Таким образом, продолжающийся поиск новых и безопасных средств контрацепции привел к открытию Е4 – нового перспективного эстрогена, который в сочетании с ДРСП может быть альтернативным контрацептивным средством с лучшим профилем безопасности и доказанной контрацептивной эффективностью. С нашей точки зрения, это особенно важно, учитывая смещения возраста 1-х и последующих родов на поздний репродуктивный период. Кроме того, в РФ непрерывно растет число женщин, имеющих избыточную массу тела или страдающих ожирением. Оба

фактора повышают риск тромботических осложнений. Следовательно, являясь относительно безопасным эстрогеном, Е4 претендует стать предметом активного клинического интереса и может способствовать дальнейшей персонализации выбора метода контрацепции и ее безопасного применения.

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 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 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 paper was prepared with the financial support of the Gedeon Richter company. The sponsor had no involvement in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Литература/References

1. Vollset SE, Goren E, Yuan CW, et al. Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: A forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;396(10258):1285–306. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30677-2
2. Общие итоги естественного движения населения Российской Федерации. 2025. Режим доступа: http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN_02-2025.htm. Ссылка активна на 05.06.2025 [Obshchie itogi estestvennogo dvizheniia naseleniia Rossiiskoi Federatsii. 2025. Available at: http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/EDN_02-2025.htm. Accessed: 05.06.2025 (in Russian)].
3. Bozzaro C. Is egg freezing a good response to socioeconomic and cultural factors that lead women to postpone motherhood? *Reprod Biomed Online*. 2018;36(5):594–603. DOI:10.1016/j.rbmo.2018.01.018
4. Конституция Российской Федерации. Ст. 38, 41. Режим доступа: <http://kremlin.ru/acts/constitution/item#chapter2>. Ссылка активна на 05.06.2025 [Konstitutsiia Rossiiskoi Federatsii. St. 38, 41. Available at: <http://kremlin.ru/acts/constitution/item#chapter2>. Accessed: 05.06.2025 (in Russian)].
5. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон №323-ФЗ от 21.11.2011. Ст. 35–37. Режим доступа:

- https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ Ссылка активна на 05.06.2025 [Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii. Federal'nyi zakon №323-FZ ot 21.11.2011. St. 35–37. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ Accessed: 05.06.2025 (in Russian)].
6. Bitzer J, Simon JA. Current issues and available options in combined hormonal contraception. *Contraception*. 2011;84:342–56. DOI:10.1016/j.contraception.2011.02.013
 7. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, et al. Hormonal contraception and female sexuality: Position statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*. 2019;16(11):1681–95. DOI:10.1016/j.jsxm.2019.08.005
 8. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: Effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD003987. DOI:10.1002/14651858.CD003987.pub2
 9. Teal S, Edelman A. Contraception selection, effectiveness, and adverse effects: A review. *JAMA*. 2021;326(24):2507–18. DOI:10.1001/jama.2021.21392
 10. de Wit AE, Booi SH, Giltay EJ, et al. Association of use of oral contraceptives with depressive symptoms among adolescents and young women. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(1):52–9. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2019.2838
 11. Rosano GMC, Rodriguez-Martinez MA, Spoletini I, Regidor PA. Obesity and contraceptive use: Impact on cardiovascular risk. *ESC Heart Fail*. 2022;9(6):3761–7. DOI:10.1002/ehf2.14104
 12. 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
 13. Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res*. 2018;165:68–78. DOI:10.1016/j.thromres.2018.03.005
 14. Gérard C, Foidart J-M. Estetrol: From preclinical to clinical pharmacology and advances in the understanding of the molecular mechanism of action. *Drugs R D*. 2023;23(2):77–92. DOI:10.1007/s40268-023-00419-5
 15. Юрова М.В., Прилепская В.Н. Эстетрол: новое слово в современной гормональной контрацепции. *Гинекология*. 2024;26(2):108–18 [Priplepskaya VN, Iurova MV. Estetrol: A new word in modern hormonal contraception. A review. *Gynecology*. 2024;26(2):108–18 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.2.202621
 16. Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Unique vascular benefits of estetrol, a Native Fetal Estrogen with Specific Actions in Tissues (NEST). In: Brinton RD, Genazzani AR, Simoncini T, Stevenson JC, eds. Sex steroids' effects on brain, heart and vessels. Vol. 6: Frontiers in Gynecological Endocrinology. Cham: Springer International Publishing, 2019. DOI:10.1007/978-3-030-11355-1_12
 17. Fruzzetti F, Fidicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A new choice for contraception. *J Clin Med*. 2021;10(23):5625. DOI:10.3390/jcm10235625
 18. Holinka CF, Diczfalussy E, Coelingh Bennink HJT. Estetrol: A unique steroid in human pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;110(1–2):138–43. DOI:10.1016/j.jsbmb.2008.03.027
 19. Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M, Coelingh Bennink HJT. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):69–72. DOI:10.1080/13697130802056321
 20. Creinin MD, Cagnacci A, Spaczynski RZ, et al. Experts' view on the role of oestrogens in combined oral contraceptives: Emphasis on oestetrol (E4). *Front Glob Womens Health*. 2024;5:1395863. DOI:10.3389/fgwh.2024.1395863
 21. Abot A, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med*. 2014;6(10):1328–46. DOI:10.15252/emmm.201404112
 22. Kopec AK, Luyendyk JP. Coagulation in liver toxicity and disease: role of hepatocyte tissue factor. *Thromb Res*. 2014;133(Suppl. 1):S57–9.
 23. Morimont L, Jost M, Gaspard U, et al. Low thrombin generation in users of a contraceptive containing estetrol and drospirenone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108:135–43.
 24. Douxfils J, Morimont L, Bouvy C. Oral contraceptives and venous thromboembolism: focus on testing that may enable prediction and assessment of the risk. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46:872–86.
 25. Morimont L, Haguët H, Dogné J-M, et al. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: Review and perspective to mitigate the risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769187. DOI:10.3389/fendo.2021.769187
 26. Акиншина С.В., Колода Ю.А. Особенности влияния нового контрацептива с эстетролом на профиль тромботической безопасности гормональной контрацепции. *Акушерство и гинекология*. 2022;10:159–68 [Akinshina SV, Koloda YuA. The effect of a new contraceptive with estetrol on the thrombotic safety profile of hormonal contraception. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2022;10:159–68 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.10.159-168
 27. Bagot CN, Marsh MS, Whitehead M, et al. The effect of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1736–44. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03953.x
 28. Canonico M, Bouaziz E, Carcaillon L, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Synergism between oral estrogen therapy and cytochrome P450 3A5*1 allele on the risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3082–7. DOI:10.1210/jc.2008-0450
 29. 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
 30. Klufft C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95(2):140–7. DOI:10.1016/j.contraception.2016.08.018
 31. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(6):463–75. DOI:10.3109/13625187.2015.1068934
 32. Montt-Guevara MM, Palla G, Spina S, et al. Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration. *Maturitas*. 2017;99:1–9. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.02.005
 33. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):396–402. DOI:10.1016/j.contraception.2020.08.015
 34. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Прилепская В.Н. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции 2023: фокус на сохранение репродуктивного здоровья женщин. *Гинекология*. 2023;25:124–32 [Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Priplepskaya VN. National medical eligibility criteria for contraceptive use 2023: focus on women's reproductive health: A review. *Gynecology*. 2023;25(2):124–32 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2023.2.202236
 35. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347(9017):1713–27. DOI:10.1016/s0140-6736(96)90806-5
 36. Cagnet S, Ataca D, Sfłomos G, et al. Oestrogen receptor α AF-1 and AF-2 domains have cell population-specific functions in the mammary epithelium. *Nat Commun*. 2018;9(1):4723. DOI:10.1038/s41467-018-07175-0
 37. Gagniac L, Rusidzé M, Boudou F, et al. Membrane expression of the estrogen receptor ER α is required for intercellular communications

- in the mammary epithelium. *Development*. 2020;147(5):dev182303. DOI:10.1242/dev.182303
38. 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):222-8. DOI:10.1016/j.contraception.2021.05.002
39. Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(6):1833-42. DOI:10.1007/s00432-020-03472-8
40. Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, et al. Estetrol and mammary gland: Friends or foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297-308. DOI:10.1007/s10911-021-09497-0
41. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American College of Endocrinology (ACE), Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415-26. DOI:10.4158/EP15748.DSCPT2
42. 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
43. Douxfils J, Gaspard U, Taziaux M, et al. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. *Climacteric*. 2023;26(1):55-63. DOI:10.1080/13697137.2022.2139599
44. 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):260-7. DOI:10.1080/13625187.2017.1336532
45. Tskitishvili E, Pequeux C, Munaut C, et al. Estrogen receptors and estetrol-dependent neuroprotective actions: A pilot study. *J Endocrinol*. 2017;232(1):85-95. DOI:10.1530/JOE-16-0434
46. Pluchino N, Santoro AN, Casarosa E, et al. Effect of estetrol administration on brain and serum allopregnanolone in intact and ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;143:285-90. DOI:10.1016/j.jsbmb.2014.04.011
47. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, et al. OBGYN. 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Дисменорея, ассоциированная с эндометриозом у подростков: есть ли вариант терапии?

М.Р. Оразов[✉], В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

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

Аннотация

В настоящее время эндометриоз признан значимой проблемой общемировой системы здравоохранения. Согласно имеющимся данным эндометриозом болеют женщины не только репродуктивного возраста, но и других возрастных когорт. Результаты современных исследований демонстрируют абсолютное превалирование клинической манифестации заболевания задолго до совершеннолетия. Дисменорея и боли в области таза часто начинаются именно в подростковом возрасте, негативно влияя на учебу, повседневную деятельность и межличностные отношения. При этом пациентки подросткового возраста имеют ряд не только медицинских, но и социальных особенностей, что, безусловно, вносит коррективы в клинический менеджмент эндометриоза. В свою очередь недооценка тяжести симптомов заболевания у подростков приводит к значительному прогрессированию тяжелых форм с негативным влиянием на фертильность. В статье рассмотрены особенности клинического течения подросткового эндометриоза и представлен менеджмент пациенток на основе современных отечественных и международных гайдлайнов. Учитывая разнообразную симптоматику эндометриоза и высокую распространенность других болевых синдромов у подростков, рекомендуется, по возможности, использовать мультидисциплинарный подход к лечению, в частности в нем должны участвовать врач-педиатр, специалисты-алгологи и медицинские психологи, с целью снижения чувствительности к боли и устранения сопутствующих расстройств настроения. В фармакологическом арсенале имеется опция эффективного лечения подросткового эндометриоза – комбинированный оральный контрацептив на основе этинилэстрадиола и диеногеста, который подавляет патогенетический каскад эндометриоза, купирует клиническую симптоматику и повышает качество жизни пациенток данной когорты.

Ключевые слова: эндометриоз, подростковый эндометриоз, подросток, тазовая боль, дисменорея, диеногест, комбинированный оральный контрацептив

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Дисменорея, ассоциированная с эндометриозом у подростков: есть ли вариант терапии? Гинекология. 2025;27(3):198–202. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203402

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Dysmenorrhea associated with endometriosis in adolescents: Is there a therapy? A review

Mekan R. Orazov[✉], Viktor E. Radzinskiy, Evgeny D. Dolgov

People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Abstract

Endometriosis is now recognized as a significant issue in the global health system. According to the available data, endometriosis affects women not only of reproductive age, but also other age cohorts. Recent studies demonstrate that the clinical manifestation of the disease is present in absolute prevalence long before adulthood. Dysmenorrhea and pelvic pain often begin in adolescence, negatively affecting learning, daily activities, and interpersonal relationships. In addition, adolescent patients have several not only medical, but also social characteristics, which require adjustments to the clinical management of endometriosis. Underestimation of the severity of disease symptoms in adolescents leads to a significant progression of severe forms with a negative impact on fertility. The article discusses the characteristics of the clinical course of adolescent endometriosis and outlines the management of patients in accordance with current Russian and international guidelines. Given the diverse symptoms of endometriosis and the high prevalence of other pain syndromes in adolescents, it is recommended to use a multidisciplinary approach to treatment whenever possible; in particular, it should involve a pediatrician, algologists, and medical psychologists, in order to reduce pain sensitivity and eliminate concomitant mood disorders. In the pharmacological arsenal, there is an option for effective treatment of adolescent endometriosis – a combined oral contraceptive based on ethinyl estradiol and dienogest, which effectively suppresses the pathogenetic cascade of endometriosis, relieves clinical symptoms, and improves the quality of life for patients in this cohort.

Keywords: endometriosis, adolescent endometriosis, adolescent, pelvic pain, dysmenorrhea, dienogest, combined oral contraceptive

For citation: Orazov MR, Radzinskiy VE, Dolgov ED. Dysmenorrhea associated with endometriosis in adolescents: Is there a therapy? A review. Gynecology. 2025;27(3):198–202. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203402

Подростковый эндометриоз – казуистика или новая «классика»?

Неуклонно прогрессирующее развитие гинекологии в настоящее время позволило достичь многих значимых целей,

в частности в лечении социально и экономически значимых нозологий, наиболее актуальной из которых по-прежнему является эндометриоз. Согласно классическому определению эндометриоз – это хроническое неуклонно прогресси-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. ORCID: 0000-0003-1101-4419

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. ORCID: 0000-0001-6709-5209

рующее воспалительное и гормонозависимое заболевание, которое характеризуется развитием ткани, идентичной эндометриозу, за пределами полости матки [1]. Установлено, что эндометриоз представляет собой глобальную проблему современной гинекологии, поскольку затрагивает до 10% пациенток репродуктивного возраста, у 1/2 из которых отмечается бесплодие, а у 60–97% из них – различные фенотипы хронической тазовой боли (ХТБ) [2–4]. Безусловно, многое в диагностике и лечении эндометриоза все еще остается неизведанным, однако накоплен большой опыт эффективного контроля симптомов данного заболевания с помощью оправданной эмпирической терапии. Несмотря на это, в своей практике клиницисты ежедневно сталкиваются с рядом проблем, которые в ближайшее время не имеют прозрачных или радужных перспектив окончательного решения, одной из которых является прогрессирующее и рецидивирующее течение эндометриоза. Действительно, по современным представлениям, эндометриоз – одно из до конца не изученных заболеваний, а все достижения его фармакотерапии эффективно подавляют болезнь, купируя клиническую симптоматику и улучшая качество жизни (КЖ) пациентки, но не редуцируют его морфологический субстрат.

Доказано, что эндометриоз у большинства пациенток манифестирует именно в подростковом возрасте [5]. Наиболее распространенным симптомом эндометриоза, как мы уже отметили, является ХТБ, которая у 99,9% женщин свидетельствует о наличии органических или функциональных нарушений со стороны репродуктивных органов, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной или центральной нервной системы. В свою очередь ведущей причиной нециклической ТБ является именно эндометриоз, который затрагивает до 60–70% пациенток данной когорты [6]. Согласно результатам исследования М. Hirsch и соавт. (2020 г.) у 64% пациенток подросткового возраста с ТБ верифицируется эндометриоз [7]. Аналогичные результаты получены в исследовании I. Oliveira и соавт. (2025 г.), в котором показано, что главным алгологическим симптомом или фенотипом эндометриоз-ассоциированной ТБ у подростков является дисменорея [8].

Согласно классическим представлениям, дисменорея определяется как циклическая боль в области малого таза (МТ), связанная с менструацией, и классифицируется на первичную и вторичную формы [9]. В настоящее время наиболее «прочной» с эндометриозом связана вторичная дисменорея, однако в последнее время первичная форма дисменореи рассматривается как предиктор реализации эндометриоза в дальнейшем. По данным исследования Y. Dai и соавт. (2024 г.), у пациенток с длительной/прогрессирующей дисменореей риск развития эндометриоза повышался в 18,9 раза [10]. При этом, согласно результатам недавнего исследования M. Bourdon и соавт. (2024 г.), с возрастом происходит «сдвиг» заболеваемости от поверхностных к инвазивным формам эндометриоза. Так, у пациенток старше 24 лет значительно преобладал над поверхностными перитонеальными формами глубокий инфильтративный и овариальный эндометриоз [11]. В настоящее время установлено, что первичная дисменорея может являться предиктором развития эндометриоза, а его ранняя манифестация (в подростковом возрасте) и длительный период диагностики без эмпирической терапии приводят к прогрессированию заболевания. Вместе с тем наряду с прогрессированием эндометриоза у пациенток подросткового возраста прогрессирует и его алгологическая симптоматика: длительно персистирующая дисменорея приводит к централизации боли и ее переходу в ХТБ с нейропатическим компонентом, включая развитие в дальнейшем других ее фенотипов (дизурии, дисхезии, диспареунии) [12]. Согласно

результатам исследования F. Martire и соавт. (2020 г.), включавшего 270 пациенток в возрасте до 20 лет с верифицированным эндометриозом, основными симптомами эндометриоза являлись дисменорея (54,4%), обильные менструальные кровотечения (30%), диспареуния (8,9%), ХТБ (7,8%), дисхезия (5,5%) и дизурия (4,4%) [13]. Высокая распространенность и умеренная интенсивность боли при дисменорее, глубокая диспареуния, нециклическая ХТБ, ассоциированная с эндометриозом, значительно снижали КЖ пациенток изучаемой когорты. В этой связи принципиально важно помнить о том, что дисменорея (особенно в когорте девушек подросткового возраста) приводит к развитию как системных нарушений, включая тошноту, рвоту, боль в спине, так и психологических, таких как эмоциональная лабильность и общее утомление, которые в совокупности способствуют значимому снижению КЖ [14, 15]. Вместе с тем сопутствующие болевые синдромы, такие как синдром раздраженного кишечника, интерстициальный цистит, хронические головные боли, хронические боли в пояснице, вульводиния, фибромиалгия, заболевания височно-нижнечелюстного сустава и синдром хронической усталости, часто встречаются у подростков с эндометриозом.

Соответственно, подростковый эндометриоз – глобальная проблема современной гинекологии, поскольку раннее начало заболевания, отмечающееся у абсолютного большинства пациенток, является предиктором развития ряда общесоматических и психоэмоциональных нарушений. При этом важно понимать, что подростки с верифицированным эндометриозом составляют особую когорту пациенток, поскольку возраст младше 18 лет, а также особенности клинической симптоматики вносят множество корректив в тактику клинического менеджмента.

Современные подходы к менеджменту подросткового эндометриоза

Диагностика

Важной особенностью эндометриоза у пациенток подросткового возраста является сложность его диагностирования, поскольку ведущую клиническую симптоматику (**в частности, дисменорею**) абсолютное большинство девушек воспринимают как норму, неизбежно сопровождающую менструацию. В этой связи необходимо информировать пациентку о том, что дисменорея может свидетельствовать о наличии заболеваний органов МТ, в том числе эндометриоза. Врачи, работающие с подростками, у которых наблюдаются симптомы, указывающие на эндометриоз, должны индивидуально подходить к обследованию каждой пациентки. Как правило, физикальное обследование подростка может включать тщательный осмотр брюшной полости.

Согласно действующим отечественным (2024 г.) и международным (2022 г.) рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) диагностический поиск эндометриоза у пациенток подросткового возраста должен осуществляться комплексно и включать:

- **Сбор клинико-anamnestических данных.** У всех пациенток подросткового возраста необходимо учитывать наличие факторов риска эндометриоза, таких как генетическая предрасположенность, наличие obstructивных пороков развития половых органов, раннее менархе, а также короткой менструальный цикл. Следует уточнять наличие характерной алгологической симптоматики, включая дисменорею, диспареунию, дисхезию и дизурию, и общесоматических нарушений (тошноты, рвоты, боли в нижней части спины). Весьма характерной для эндометриоза ситуацией являются частые пропуски занятий в школе и использова-

ние комбинированных оральных контрацептивов (КОК) пациенткой с целью купирования дисменореи [16, 17].

- **Гинекологический осмотр** (бимануальное влагалищное или ректо-абдоминальное исследование). Рекомендуется тщательно взвешивать целесообразность гинекологического осмотра, поскольку для многих подростков это может быть первый гинекологический осмотр и негативный опыт. Следует уточнять наличие в прошлом половых контактов с проникновением, а также спросить пациентку об использовании тампонов, чтобы обсудить и получить согласие на гинекологический осмотр. Согласно исследованию G. Hudelist и соавт. (2011 г.) чувствительность диагностики с помощью гинекологического обследования в зависимости от локализации эндометриoidных очагов составила: для овариального эндометриоза – 44%, эндометриоза крестцово-маточных связок – 50%, дугласова пространства – 76%, влагалища – 73%, ректовагинального пространства – 78%, мочевого пузыря – 25%, ректосигмовидного эндометриоза – 39% [18].

- **Ультразвуковое исследование (УЗИ).** У подростков, живущих половой жизнью, первой линией инструментальной диагностики эндометриоза является трансвагинальная сонография, однако при отсутствии возможности/отказе пациентки или ее родителей (до 15 лет) возможно проведение трансабдоминального, трансперинеального или трансректального УЗИ. Эндометриoidные кисты яичников визуализируются как образования с различной степенью эхогенности по типу «матового стекла», аденомиотические очаги характеризуются асимметричным утолщением миометрия за счет нечетко очерченного поражения миометрия с «веерообразным затемнением», неравномерной повышенной эхогенностью с кистами миометрия, гиперэхогенными «островками», участками с неровной и утолщенной переходной зоной, а также атипичной васкуляризацией (пересечением сосудами очага поражения перпендикулярно плоскости эндометрия). С помощью УЗИ возможно обнаружить косвенные признаки спаечного процесса в полости МТ (признаки скопления матки и/или яичников по отношению к окружающим тканям). Следует отметить так называемый консенсус IDEA (International Deep Endometriosis Analysis), предполагающий использование ступенчатой системы в УЗ-диагностике аденомиоза. Так, предложены 4 ступени или стадии:

- 1) рутинная оценка матки и придатков с особым вниманием к сонографическим признакам аденомиоза и наличию или отсутствию эндометриом;
- 2) оценка трансвагинальных сонографических маркеров, таких как местная болезненность и подвижность яичников;
- 3) оценка состояния дугласова пространства;
- 4) оценка эндометриoidных очагов в переднем и заднем отделах матки, в том числе оценка мочевого пузыря, свода влагалища, маточно-крестцовых связок и кишечника, включая прямую кишку, ректосигмовидный переход и сигмовидную кишку [16–22].

- **Магнитно-резонансная томография.** Данное исследование рекомендовано в качестве альтернативы УЗИ при наличии неинформативных результатов [16].

- **Диагностическая лапароскопия.** В настоящее время лапароскопия не рассматривается в качестве предпочтительного метода диагностики ювенильного эндометриоза (ESHRE 2022). Согласно гайдлайну ESHRE 2022 диагностическая лапароскопия является предпочтительной у пациенток с неинформативными результатами УЗИ или при отсутствии эффекта от эмпирической фармакотерапии. При этом важно помнить о том, что лапароскопия должна сопровождаться одномоментным удалением видимых эндометриoidных гетеротопий с целью гистологической верификации диагноза и снижения риска последующих хирургических вмешательств [16, 17].

Лечение

Согласно отечественным и международным рекомендациям (ESHRE 2022) основными целями лечения эндометриоза являются купирование болевой симптоматики, профилактика прогрессирования/рецидивирования заболевания, а также сохранение репродуктивного потенциала/фертильности [16, 17]. В настоящее время глобально имеются 2 стратегии ведения пациенток с эндометриозом: хирургическая и медикаментозная. Следует подчеркнуть, что данные варианты лечения не должны противопоставляться друг другу, а также их следует выбирать строго персонализированно в зависимости от конкретной клинической ситуации. Исходя из этого, необходимо отметить приведенные далее регламентированные варианты медикаментозного лечения эндометриоза у пациенток подросткового возраста.

1. **Нестероидные противовоспалительные препараты** – НПВП (1-я линия терапии эндометриоз-ассоциированной ТБ), которые назначают пациенткам подросткового возраста с проявлениями дисменореи или ТБ. НПВП воздействуют на воспалительное звено патогенеза ТБ за счет ингибирования циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) и снижения концентрации простагландинов. Однако НПВП не обладают таргетным действием конкретно в эндометриoidном очаге, а действуют системно, что приводит к блокированию выработки защитной слизи клетками желудочной стенки и **способствует появлению язвенных дефектов при длительном использовании.** Исходя из этого, согласно действующим отечественным рекомендациям по ведению пациенток с эндометриозом, использование данной группы препаратов рекомендуется **не более 3 мес** с целью профилактики негативных побочных эффектов [16, 17].

2. **КОК или гестагены.** Согласно действующим клиническим рекомендациям, комбинированные гормональные контрацептивы и прогестины при неэффективности использования НПВП в рамках лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли у подростков должны быть первым выбором для долгосрочного медикаментозного лечения эндометриоза [17]. Выбор метода лечения зависит от множества факторов, в том числе от потребностей подростка в контрацепции, его повседневной деятельности и расписания, противопоказаний или нежелания принимать гормонотерапию, а также от готовности и переносимости метода. Поскольку в обсуждении могут участвовать родители или члены семьи, врачам следует вдумчиво отвечать на любые вопросы, касающиеся использования гормональной терапии в этом возрасте, что может включать вопросы об использовании орального контрацептива (прежде всего с целью контрацепции) с дополнительными терапевтическими преимуществами в отношении эндометриоза.

Клиницисту важно помнить о том, что в настоящее время «золотым стандартом» медикаментозной терапии эндометриоза для женщин репродуктивного возраста является использование прогестагенов, в частности диеногеста, а для подростков (нуждающихся в контрацепции или при неэффективности использования НПВП) – диеногест-содержащие КОК, которые оказывают ряд таргетных эндометриоз-направленных эффектов, включая противовоспалительный, антиангиогенный, антипролиферативный и проапоптотический [23]. В международной научной библиотеке имеются исследования, доказывающие высокую эффективность диеногеста в лечении подросткового эндометриоза. Так, по данным исследования VISADO (Visanne Study to Assess

Safety in Adolescents), в котором изучалась эффективность использования 2 мг диеногеста в течение 52 нед у подростков в возрасте 12–17 лет, терапия продемонстрировала высокую эффективность (редукцию болевой симптоматики на 40% и более) и крайне благоприятный профиль безопасности (полное восстановление минеральной плотности костной ткани спустя 6 мес после отмены лечения) [24].

В медикаментозном менеджменте эндометриоза у подростков, нуждающихся в контрацепции, особую актуальность приобретают диеногест-содержащие КОК на основе 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста (например, Силует), которые можно использовать с целью контрацепции с дополнительными предпочтениями для эмпирической терапии эндометриоза (диеногест в КОК представлен в той же дозировке, что и в составе монопрепарата). Однако до недавнего времени контрверсионным вопросом было влияние эстрогенового компонента в составе КОК на течение эндометриоза. Согласно имеющимся данным этинилэстрадиол в составе КОК потенцирует патогенетические преимущества диеногеста и не оказывает отрицательного влияния на клиническое течение эндометриоза, поскольку обладает фармаколимитирующей гидроксильной группой и нормализует рецепторный профиль гетеротопий, подавляя экспрессию эстрогеновых и активируя прогестероновые рецепторы [25, 26].

Для устранения симптомов первичной дисменореи (при неэффективности НПВП или необходимости контрацепции) у подростков рекомендуется эмпирическая гормональная терапия с использованием комбинированных гормональных препаратов, при этом следует учитывать продолжительность гормональной терапии, эффективность или сохранение симптомов. При неэффективности медика-

ментозного лечения в течение 3–6 мес основным методом диагностики и лечения эндометриоза является лапароскопия, которую по мере возможности следует выполнять в экспертном лечебном учреждении. При этом именно острые абдоминальные боли у подростков служат частой причиной экстренной госпитализации в хирургические стационары и ошибочно выполненной операции по поводу предполагаемого острого аппендицита, кишечной непроходимости или других urgentных нозологий. В рамках хирургического менеджмента следует учитывать такие факторы, как тяжесть заболевания, анатомические особенности и необходимость сохранения фертильности, которые должны определять принятие индивидуальных решений при лечении подросткового эндометриоза.

3. **Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.** Принимая во внимание, что подростковый возраст – это период максимального роста костной ткани, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона не рекомендованы в рамках рутинной медикаментозной терапии.

Заключение

Таким образом, эндометриоз является значимой проблемой у пациенток подросткового возраста. Несмотря на высокую распространенность, многие подростки с эндометриозом сталкиваются с задержкой в постановке верного диагноза. Высокая частота неспецифической алгологической симптоматики и стигматизация гинекологических проблем среди подростков создают ряд трудностей в диагностике заболевания и пролонгируют диагностический поиск на более длительное время, за которое ТБ приобретает центральный компонент, а морфологический субстрат заболевания неу-

клонно прогрессирует, провоцируя риски снижения фертильности в дальнейшем. Вместе с тем необходимо учитывать особенности клинического менеджмента пациенток с подростковым эндометриозом. Учитывая разнообразную симптоматику эндометриоза и высокую распространенность других болевых синдромов у подростков, рекомендуется, по возможности, использовать мультидисциплинарный подход к лечению, в частности в нем должны участвовать врач-педиатр, специалисты-алгологи и медицинские психологи, с целью снижения чувствительности к боли и устранения сопутствующих расстройств настроения.

В фармакологическом арсенале современного клинициста имеется вариант эффективного лечения эндометриоза у подростков, нуждающихся в контрацепции, – КОК на основе этинилэстрадиола и диеногеста (например, Силует), который эффективно подавляет патогенетический каскад эндометриоза, купирует клиническую симптоматику и повышает качество жизни пациенток данной когорты.

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.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

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

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

Литература/References

- Pais AS, Almeida-Santos T. Recent insights explaining susceptibility to endometriosis-From genetics to environment. *WIREs Mech Dis*. 2023;15(6):e1624. DOI:10.1002/wsbm.1624
- Volker C, Mills J. Endometriosis and body image: Comparing people with and without endometriosis and exploring the relationship with pelvic pain. *Body Image*. 2022;43:518-22. DOI:10.1016/j.bodyim.2022.10.014
- Yarmolinskaya M, Suslova E, Tkachenko N, et al. Dopamine agonists as genital endometriosis target therapy. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(sup1):7-11. DOI:10.1080/09513590.2020.1816720
- Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554. DOI:10.3390/ijms221910554
- Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Тарбая Н.О. Проблема эндометриоза у девочек-подростков (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2016;22(3):71-6 [Adamyan LV, Sibirskaia EV, Tarbaia NO. The problem of endometriosis in adolescent girls (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(3):71-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201622371-76
- Arnold MJ, Osgood AT, Aust A. Chronic Pelvic Pain in Women: ACOG Updates Recommendations. *Am Fam Physician*. 2021;103(3):186-8.
- Hirsch M, Dhillon-Smith R, Cutner AS, et al. The Prevalence of Endometriosis in Adolescents with Pelvic Pain: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(6):623-30. DOI:10.1016/j.jpog.2020.07.011
- Oliveira IJ, Pinto PV, Bernardes J. Noninvasive Diagnosis of Endometriosis in Adolescents and Young Female Adults: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2025;38(2):124-38. DOI:10.1016/j.jpog.2024.07.005
- Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2017;39(7):585-95. DOI:10.1016/j.jogc.2016.12.023
- Dai Y, Luo H, Zhu L, et al. Dysmenorrhea pattern in adolescences informing adult endometriosis. *BMC Public Health*. 2024;24(1). DOI:10.1186/s12889-024-17825-2
- Bourdon M, Maignien C, Marcellin L, et al. Distribution of endometriosis phenotypes according to patients' age in adult women with surgical evaluation. *Hum Reprod*. 2024;39(10):2259-27. DOI:10.1093/humrep/deae180
- Perkins A. The "silent" pain of endometriosis. *Nursing Made Incredibly Easy!* 2019;17(3):26-33. DOI:10.1097/01.nme.0000554597.81822.03
- Martire FG, Lazzeri L, Conway F, et al. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertility and Sterility*. 2020;114(5):1049-107. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.06.012
- McKenna KA, Fogleman CD. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician*. 2021;104(2):164-70
- Fleming A, Hardy A. Endometriosis Is More Than a Painful Period. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2024;21(1):105232. DOI:10.1016/j.nurpra.2024.105232
- Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. Endometriosis. 2022.
- Федеральные клинические рекомендации «Эндометриоз». 2024 год. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/259_2. Ссылка активна на 11.07.2025 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii «Endometrioz». 2024 god. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/259_2. Accessed: 11.07.2025 (in Russian)].
- Hudelist G, Ballard K, English J, et al. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(4):480-7. DOI:10.1002/uog.8935
- Zhang X, He T, Shen W. Comparison of physical examination, ultrasound techniques and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep infiltrating endometriosis: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Exp Ther Med*. 2020;20(4):3208-20. DOI:10.3892/etm.2020.9043
- Scioscia M, Virgilio BA, Laganà AS, et al. Differential Diagnosis of Endometriosis by Ultrasound: A Rising Challenge. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):848. DOI:10.3390/diagnostics10100848
- Indrielle-Kelly T, Frühauf F, Burgetová A, et al. Diagnosis of endometriosis 2nd part – Ultrasound diagnosis of endometriosis (adenomyosis, endometriomas, adhesions) in the community. *Ceska Gynecol*. 2019;84(4):260-6.
- Piessens S, Edwards A. Sonographic Evaluation for Endometriosis in Routine Pelvic Ultrasound. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):265-6. DOI:10.1016/j.jmig.2019.08.027
- Kim HJ, Kim SH, Oh YS, et al. Dienogest May Reduce Estradiol- and Inflammatory Cytokine-Induced Cell Viability and Proliferation and Inhibit the Pathogenesis of Endometriosis: A Cell Culture- and Mouse Model-Based Study. *Biomedicine*. 2022;10(11):2992. DOI:10.3390/biomedicine10112992
- Ebert AD, Dong L, Merz M, et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(5):560-6. DOI:10.1016/j.jpog.2017.01.014
- Mueck AO, Sitruk-Ware R. Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception. *Steroids*. 2011;76(6):531-9. DOI:10.1016/j.steroids.2011.02.002
- Bono Y, Kyo S, Kiyono T, et al. Concurrent estrogen action was essential for maximal progestin effect in oral contraceptives. *Fertility and Sterility*. 2014;101(5):1337-43. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.02.005



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /

The article received:

17.08.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

29.08.2025

Стресс-зависимые расстройства менструального цикла: современное состояние проблемы

Н.М. Подзолкова^{✉1,2}, О.Л. Глазкова^{1,2}, Л.А. Чепорев², Е.Е. Масс¹, Л.В. Сумятина¹

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

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

Аннотация

Изменение параметров менструального цикла до определенных пределов вплоть до непродолжительной ановуляции можно рассматривать как нормальную и преходящую реакцию на неблагоприятные условия жизни, в том числе на стрессовые факторы. Грань, отделяющая такую нормальную реакцию от болезни, очень подвижна и при наличии предрасположенности может быть преодолена. К стрессовым воздействиям относятся объективно неблагоприятные и субъективно значимые факторы разной продолжительности и интенсивности. Предрасположенность к формированию нарушений менструального цикла может иметь генетические предпосылки, а также реализовываться под влиянием эпигенетических факторов. В обзоре литературы представлены актуальные данные по проблеме стресс-зависимых расстройств менструального цикла. В связи со значительной ролью нарушений обмена пролактина в генезе таких расстройств рассмотрена возможность применения растительных дофаминиметиков, в том числе у юных пациентов.

Ключевые слова: нарушения менструального цикла, стресс, дофаминиметики, пролактин

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., Чепорев Л.А., Масс Е.Е., Сумятина Л.В. Стресс-зависимые расстройства менструального цикла: современное состояние проблемы. Гинекология. 2025;27(3):203–208. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203422

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Stress-dependent menstrual disorders: The current state of the problem. A review

Natalia M. Podzolkova^{✉1,2}, Olga L. Glazkova^{1,2}, Leonid A. Cheporev², Elizaveta E. Mass¹, Liliana V. Sumyatina¹

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

²Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow, Russia

Abstract

Changing the features of the menstrual cycle to certain limits up to a short anovulation can be considered as a normal and transient response to adverse living conditions, including stress factors. The line separating such a normal reaction from a disease is very fluid and can be crossed in the setting of a predisposition. Stressful exposures include objectively adverse and subjectively significant factors of different duration and intensity. The predisposition to menstrual irregularities can have genetic prerequisites and be triggered by epigenetic factors. This literature review provides up-to-date data on the issue of stress-dependent menstrual disorders. Due to the significant role of prolactin metabolism disorders in the etiology of such disorders, the prospects of using plant-origin dopaminomimetics, including in young patients, have been considered.

Keywords: menstrual disorders, stress, dopaminomimetics, prolactin

For citation: Podzolkova NM, Glazkova OL, Cheporev LA, Mass EE, Sumyatina LV. Stress-dependent menstrual disorders: The current state of the problem. A review. Gynecology. 2025;27(3):203–208. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203422

Имманентным законом является изменение репродуктивного поведения и часто ограничение размножения живых организмов в неблагоприятных условиях. С этих позиций изменение параметров менструального цикла (МЦ) до определенных пределов – вплоть до непродолжительной ановуляции – можно рассматривать как нор-

мальную и преходящую реакцию на неблагоприятные условия жизни. Грань, отделяющая такую нормальную реакцию от болезни, очень подвижна и при наличии предрасположенности может быть преодолена. Мы живем в условиях постоянного воздействия различных стрессовых факторов разнообразной продолжительности и интенсивности. В работе

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ГБУЗ «ММНҚ им. С.П. Боткина». E-mail: podzolkova@gmail.com

Глазкова Ольга Леонидовна – канд. мед. наук., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – акушер-гинеколог КО-1 КДЦ ГБУЗ «ММНҚ им. С.П. Боткина»

Чепорев Леонид Александрович – канд. мед. наук., врач – акушер-гинеколог отд-ния гинекологии №22 ГБУЗ «ММНҚ им. С.П. Боткина»

Масс Елизавета Евгеньевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Сумятина Лилиана Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

[✉]Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center. E-mail: PodzolkovaNM@mapo.ru; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Olga L. Glazkova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center. ORCID: 0000-0001-9324-2866

Leonid A. Cheporev – Cand. Sci. (Med.), Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center. ORCID: 0009-0001-0466-4707

Elizaveta E. Mass – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-9069-0337

Liliana V. Sumyatina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6443-8891

репродуктивной системы женщины наблюдается парадокс, когда сильный, но кратковременно действующий стрессовый фактор может вызывать выраженные, но часто обратимые изменения, а длительное воздействие стрессогенного фактора малой интенсивности может иметь разрушительные последствия [1]. Такие факторы малой интенсивности часто имеют место в профессиональной деятельности [2].

Частота стресс-зависимых расстройств МЦ оценивается различными авторами по-разному. Отчасти это связано с тем, какие именно нарушения учитываются в исследовании. Например, в последнее время в практику вошел термин «функциональная гипоталамическая аменорея» (ФГА), к причинам которой относят психологический стресс, потерю массы тела и чрезмерные физические нагрузки [3–7]. При этом понятно, что аменорея – это тяжелое нарушение, а в более легком варианте могут формироваться гиполутеинизм, ановуляция, а также аномальные маточные кровотечения, которые тоже являются серьезными медицинскими проблемами. Различные по продолжительности и объему аномальные маточные кровотечения возникают в циклах с недостаточной лютеиновой фазой, при ановуляции с персистенцией или атрезии фолликулами, а также из-за сформировавшейся патологии эндометрия. Описанные нарушения в классификации FIGO PALM-COEIN отнесены к грации *ovulatory dysfunction* – AUB-O (овуляторная дисфункция).

К стрессовым психологическим воздействиям можно отнести как имеющие объективно катастрофический характер (угроза жизни, военные действия и пр.), так и субъективно значимые (межличностные конфликты, экзаменационная сессия и пр.). Но на репродуктивную систему могут повлиять и другие стрессогенные факторы – переакклиматизация, переутомление, необходимость работать в ночное время, такие производственные факторы, как шумы, вибрации и пр. [2]. Поэтому в повседневной практике, с нашей точки зрения, не вполне правильно концентрироваться только на психологическом стрессе, чрезмерных физических нагрузках и потере массы тела как на причинах функциональных нарушений МЦ. Стресс всегда затрагивает функционирование эндокринной суперсистемы в целом, но в наибольшей степени изменения касаются осей «центральная нервная система – гипоталамус – гипофиз – гонады» и «центральная нервная система – гипоталамус – гипофиз – надпочечники», а также обмена пролактина. При этом наиболее значительные изменения происходят в синтезе гонадотропных гормонов, также могут сформироваться гиперкортизолемиа и гиперпролактинемия [8].

Не все женщины реагируют на стресс нарушениями МЦ. Предрасположенность к формированию таких нарушений лежит в сфере генетики, однако большое значение имеют также эпигенетические факторы.

Изучение генетических причин гипоталамических расстройств началось с анализа генотипа пациенток с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом, как ассоциированным с нарушениями обоняния (синдром Kallmann), так и не связанным с такими нарушениями [9, 10]. Взаимосвязь гипогонадизма и нарушения обоняния при синдроме Kallmann объясняется общим развитием в эмбриогенезе обонятельных нейронов и нейронов, секретирующих гонадолиберин. Последние мигрируют в гипоталамус из области закладки обонятельного эпителия. К развитию гипогонадизма приводят множественные редкие варианты генов, кодирующих белки, принимающие участие в развитии, миграции и работе нейронов, ответственных за выработку гонадолиберина [11].

Генетические мутации идентифицированы примерно у 40% пациентов с гипоталамическим гипогонадизмом (как мужчин, так и женщин) [12]. Так, геном, мутация которого приводит к формированию этого нарушения, является *KAL1*, расположенный в X-хромосоме. В процессе эмбриогенеза под влиянием мутировавшего гена *KAL1* нарушается миграция нейронов, секретирующих гонадолиберин. По мере развития технологий секвенирования была определена возможная роль других генов в формировании гипоталамических расстройств [13]. К таким генам относятся ген рецептора фактора роста фибробластов 1 (*fibroblast growth factor receptor 1* – *FGFR1*), гены фактора роста фибробластов 8 (*fibroblast growth factor 8*), а также ген прокинетицина (*prokineticin 2* – *PROK2*) и его рецептора (*PROK receptor 2* – *PROKR2*). Обнаружены также мутации в гене, кодирующем рецептор гонадолиберина.

К другим генам, экспрессия которых может оказывать влияние на выработку, пульсирующий выброс и рецепцию гонадолиберина, относятся гены, кодирующие пептиды кисспептин, лептин, тахикинин 3, нейрокинин В, а также их рецепторы. Эти вещества играют значимую роль как в эмбриогенезе, так и в функционировании гипоталамуса, а различные мутации определяют особенности и степень тяжести клинической картины [13, 14]. Например, около 20 мутаций описано для гена рецептора гонадолиберина, при этом у пациенток с такими мутациями могут иметь место различные нарушения: от семейных или спорадических форм гипогонадизма различной степени тяжести и задержки полового развития до появления умеренных симптомов только у взрослых и/или появления симптомов в ответ на стрессовое воздействие [15–18].

L. Caronia и соавт. (2011 г.) предположили, что некоторые мутации генов, связанных с развитием и работой гипоталамуса, могут иметь отношение к повышенной чувствительности репродуктивной системы к стрессу [19]. Так, оказалось, что у пациенток с ФГА обнаруживаются гетерозиготные мутации *FGFR1*, *PROKR2*, *KAL1* и *GnRHR* [19–21]. Впрочем, аналогичные особенности генотипа могли иметь место и у пациенток без ФГА, хотя и значительно реже [15–17]. A. Delaney и соавт. обнаружили 78 гетерозиготных вариантов мутаций у 58 женщин в группе из 106 пациенток с ФГА. По-видимому, некоторые гетерозиготные мутации не достаточны, чтобы вызвать развитие тяжелого гипогонадизма, но делают гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось уязвимой перед стрессом [15–17, 22, 23]. В последнем случае провоцирующим фактором могут служить гиперкортизолемиа или гиперпролактинемия, прием некоторых препаратов.

Эпигенетика изучает то, как экспрессия генов может меняться без изменения строения хроматина, т.е. как различные внешние факторы влияют на работу генов человека. Острый и хронический стресс, дефицит питания могут повлиять на такой важный эпигенетический механизм, как метилирование ДНК. Так, известно, что характер питания влияет на экспрессию гена кисспептина *KISS1*: при дефиците питания экспрессия уменьшается, что в свою очередь негативно влияет на синтез гонадолиберина [23, 24]. Кисспептин оказывает прямое стимулирующее воздействие на нейроны гипоталамуса, секретирующие гонадотропин-рилизинг-гормон. Также он играет ключевую роль в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Воздействие стресса может снижать секрецию кисспептина. Также установлено, что у пациенток с нервной анорексией обнаруживается нарушение метилирования генов рецепторов дофамина, лептина, грелина и окситоцина [25–27].

Лептин вырабатывается в жировой ткани. Его функция в регуляции приема пищи не является единственной: он может оказывать влияние на репродукцию. Низкие концентрации лептина ассоциированы с супрессией выработки гонадолиберина, а повышение этой концентрации приводит к учащению пульсирующего выброса гонадолиберина у пациенток с ФГА [28]. Но действие лептина на высвобождение гонадолиберина, по-видимому, не прямое, так как нейроны, высвобождающие гонадолиберин, не имеют рецепторов этого адипокина. Вероятнее всего, эффект лептина реализуется опосредованно через другие пептиды, например через кисспептин, а также, возможно, нейрокинин В и динорфин [29]. Такие вещества, как нейропептид Y, окситоцин, грелин, инсулин и тиреоидные гормоны, вносят вклад в патогенез стресс-зависимых расстройств МЦ, в том числе ФГА [30, 31]. Грелин вместе с лептином регулирует пищевое поведение, увеличивая прием пищи. При голодании развивается грелинрезистентное состояние [32–34].

Не только ограничение питания, но и ожирение включает эпигенетические механизмы, приводящие к нарушениям в работе системы репродукции, при этом, по-видимому, велика роль кисспептина [35, 36].

В настоящее время внимание уделяют роли микроРНК в происхождении ФГА. Эти маленькие некодирующие молекулы, по-видимому, могут нарушать трансляцию РНК и вызвать ее деградацию. Не исключено, что микроРНК играет значительную роль в формировании реакции репродуктивной системы на стресс [37–40].

Стресс – как кратковременный, так и продолжительный – активирует ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», увеличивая секрецию кортиколиберина, адренокортикотропного гормона, кортизола и эндогенных опиоидных пептидов, оказывающих супрессивное действие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Глюкокортикоиды влияют на репродукцию как на центральном, так и на периферическом уровне. Показано, что глюкокортикоиды подавляют продукцию гонадолиберина *in vitro* [41]. Эндогенные опиоидные пептиды также способны подавлять пульсирующее высвобождение гонадолиберина и гонадотропинов на фоне стресса, а также влиять на обмен нейротрансмиттеров, в том числе серотонина и дофамина, а опосредованно – пролактина [42].

Говоря о формировании стресс-зависимых расстройств МЦ, нельзя обойти вниманием пролактин. Продукция этого гормона находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором принимают участие гормоны, вырабатываемые периферическими эндокринными железами, и нейромедиаторы. Известно, что гиперпролактинемия может сопровождать многие эндокринные заболевания и нейропсихические нарушения. Длительное время считалось, что синтез пролактина находится только под супрессивным контролем фактора, подавляющего лейкемию, некоторых простагландинов и, главным образом, дофамина. Дофамин, поступая в гипофиз из гипоталамуса, связывается с D2-рецепторами лактотрофов и тормозит продукцию пролактина. Стимулирующее воздействие на продукцию пролактина в некоторых обстоятельствах оказывают эстрогены, тиролиберин, окситоцин, вазоактивный кишечинальный пептид.

В 1998 г. идентифицирован пептид, который, предположительно, является пролактинстимулирующим фактором (Prolactin-releasing hormone – PRLH) [43]. Е.В. Шахтшнейдер и соавт. [44] провели у молодых пациенток с неопухолевой гиперпролактинемией исследование по таргетному секве-

нированию генов пролактина, рецептора пролактина и рецептора пролактинстимулирующего фактора (PRL, PRLK и PRLHR), но характерных генетических особенностей для неопухоловой гиперпролактинемии не выявили, что, вероятно, связано с множественностью путей ее формирования. Пролактин по праву называют одним из гормонов стресса, который в том числе оказывает активирующее действие на стероидогенез в надпочечниках. Вполне вероятно, что пролактин принимает участие также в защите организма от последствий стресса и в ограничении воспроизведения потомства в неблагоприятных условиях. Стойкая или транзиторная гиперпролактинемия является одной из характерных реакций на стрессовое воздействие и часто оказывается одной из ведущих причин нарушения менструально-овариального цикла [45–48].

Можно выделить группы женщин, у которых формирование нарушений МЦ по типу овуляторной дисфункции наиболее вероятно. К первой следует отнести подростков, у которых стресс ожидаемо оказывает более выраженное негативное действие на систему репродукции в силу ее незрелости. Особенностью возраста является усиленная реакция на стресс в форме тревожных и панических расстройств, более выраженная, чем у взрослых. Возникающие в ответ на стресс нарушения не только опасны сами по себе (как, например, аномальные маточные кровотечения, приводящие к развитию анемии), но и чреваты последствиями в виде эндокринного дисбаланса (патологией органов-мишеней, нарушением фертильности). Одной из причин неоднозначных по интенсивности и клиническим проявлениям реакций на стресс у пациенток различных возрастных групп является особенность реализации эффектов нейрорегуляторного аллопрегнанолон, оказывающего у взрослых седативное и антидепрессантное действие, а у подростков, напротив, усиливающего беспокойство и чувство немотивированной тревоги. С этих позиций именно у подростков наиболее целесообразным при стресс-индуцированных нарушениях МЦ, а также предменструальном синдроме и мастодинии является применение стандартизированного растительного лекарственного препарата на основе экстракта плодов *Vitex agnus-castus*, или прутняка обыкновенного (Циклодинон®, Bionorica SE, Германия), который оказывает мягкий дофаминимитический эффект. Оправданно применение данного препарата у подростков еще и потому, что в этой возрастной группе прием половых гормонов не всегда желателен на фоне незавершенных процессов полового созревания.

Другой группой риска транзиторной гиперпролактинемии являются женщины с нарушениями ритма сна и бодрствования и вообще биологических ритмов (например, при работе в ночное время, сюда в полной мере можно отнести медицинских работников – врачей и медицинских сестер). Это, по-видимому, связано с нарушениями в синтезе мелатонина, который принимает участие в регуляции секреции гонадотропных гормонов и пролактина.

Женщины, испытывающие значительный психологический стресс, с повышенной тревожностью и склонностью к депрессии – безусловные кандидаты на формирование нарушений в репродуктивной сфере. По нашим данным, среди девушек, получающих высшее образование, примерно в 3 раза чаще выявляются пациентки с овуляторной дисфункцией и, как следствие, аномальными маточными кровотечениями. Нарушения питания – как избыток, так и дефицит массы тела – часто лежат в основе нарушений в репродуктивной сфере. И, наконец, женщины, чья профессиональная деятельность связана с разнообразными стрессорными

воздействиями, также могут относиться к группе риска по формированию нарушений МЦ [2].

Эффективность растительного дофаминимитика (Циклодинон®) подтверждена в клинических исследованиях при лечении пациенток различного возраста, в том числе тех, у кого нарушения МЦ связаны со стрессом [49–56]. Так, в работе 2009 г. оценивалась эффективность препарата прутняка у женщин с НМЦ на фоне дисинхроноза [49]. В исследовании участвовало 30 медицинских работниц с 7 и более ночными дежурствами в месяц, средний возраст составил $29,1 \pm 3,5$ года. Через 3 мес терапии у 26,6% женщин наступила нормализация параметров МЦ, у 36,5% имел место частичный положительный эффект. В 83,3% наблюдений отмечено смягчение симптомов предменструального синдрома и/или мастодинии, а также нормализация уровня пролактина.

Часть исследований посвящена возможности применения этого препарата у юных пациенток [36, 52, 54]. В рандомизированном исследовании И.В. Кузнецовой и соавт. показано, что у подростков и молодых женщин с функциональной олигоменореей терапия препаратом Циклодинон® способствует достоверному укорочению межменструальных интервалов (с 44,4 до 31,8 дня, $p < 0,0001$) и улучшению контроля ациклических кровяных выделений [54]. Кроме этого достоверно уменьшается выраженность масталгии (с 5,2 до 2,4 баллов, $p < 0,0001$), улучшается вегетативная функция и нормализуется секреция пролактина. Схожие данные получены в работе Е.В. Брюхиной и соавт., нормализация цикла на фоне 4 мес терапии произошла у 75% подростков с нарушениями МЦ вследствие редуцированных диет, умственных перегрузок и смены климатических поясов [56].

Таким образом, можно отметить, что актуальность стресс-зависимых расстройств МЦ чрезвычайно высока, хотя их частота оценивается авторами по-разному. Учитывая значительную роль гиперпролактинемии в генезе нарушений репродуктивной регуляции, перспективным является применение препаратов растительных дофаминимитиков в группах женщин различного возраста, находящихся в состоянии кратковременного или продолжительного стресса.

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.

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.

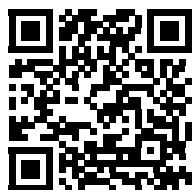
Литература/References

- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я., и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М., 1995 [Serov VN, Prilepskaia VN, Pshenichnikova TJa, et al. Prakticheskoe rukovodstvo po ginekologicheskoi endokrinologii. Moscow, 1995 (in Russian)].
- Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Репродуктивное здоровье бортпроводниц гражданской авиации: медицинский мониторинг и профилактика. М.: Воздушный транспорт, 2004 [Podzolkova NM, Glazkova OL. Reproductivnoe zdorov'e bortprovodnits grazhdanskoi aviatsii: meditsinskii monitoring i profilaktika. Moscow: Vozdushnyi transport, 2004 (in Russian)].
- Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., и др. Роль кисспептина в патогенезе функциональной гипоталамической аменореи. *Проблемы репродукции*. 2023;29(6):81-6 [Adamyan LV, Sibirskaia EV, Pivazyan LG, et al. Role of kisspeptin in the pathogenesis of the functional hypothalamic amenorrhea. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(6):81-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20232906181
- Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1413-39. DOI:10.1210/jc.2017-00131
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2006;86:S148-55. DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.08.013
- Saadeldine M, Kapoor E, Shufelt C. Functional hypothalamic amenorrhea: recognition and management of a challenging diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2023;98:1376-85. DOI:10.1016/j.mayocp.2023.05.027
- Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010;363(4):365-71. DOI:10.1056/NEJMcp0912024
- Męczekalski B, Niwczyk O, Battipaglia C, et al. Neuroendocrine disturbances in women with functional hypothalamic amenorrhea: an update and future directions. *Endocrine*. 2024;84(3):769-85. DOI:10.1007/s12020-023-03619-w
- Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev*. 1998;19:521-39. DOI:10.1210/edrv.19.5.0344
- Laitinen EM, Vaaralahti K, Tammiska J, et al. Incidence, phenotypic features and molecular genetics of Kallmann syndrome in Finland. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:41. DOI:10.1186/1750-1172-6-41
- Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:569-76. DOI:10.1038/nrendo.2009.177
- Stamou MI, Cox KH, Crowley WF Jr. Discovering genes essential to the hypothalamic regulation of human reproduction using a human disease model: adjusting to life in the "omics" Era. *Endocr Rev*. 2015;36:603-21. DOI:10.1210/er.2015-1045
- Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:124-34. DOI:10.1016/j.metabol.2017.10.012
- Franco B, Guioli S, Pragliola A, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature*. 1991;353:529-36. DOI:10.1038/353529a0
- Gianetti E, Hall JE, Au MG, et al. When genetic load does not correlate with phenotypic spectrum: lessons from the GnRH receptor (GNRHR). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1798-807. DOI:10.1210/jc.2012-1264
- Beneduzzi D, Trarbach EB, Min L, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in patients with a wide spectrum of pubertal delay. *Fertil Steril*. 2014;102:838-46.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.05.044
- Hietamäki J, Hero M, Holopainen E, et al. GnRH receptor gene mutations in adolescents and young adults presenting with signs of partial gonadotropin deficiency. *PloS One*. 2017;12:e0188750. DOI:10.1371/journal.pone.0188750
- de Roux N, Young J, Misrahi M, et al. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med*. 1997;337:1597-602. DOI:10.1056/NEJM199711273372205
- Caronia LM, Martin C, Welt CK, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2011;364:215-25. DOI:10.1056/NEJMoa0911064
- Kim SH, Hu Y, Cadman S, Bouloux P. Diversity in fibroblast growth factor receptor 1 regulation: learning from the investigation of Kallmann syndrome. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:141-63. DOI:10.1111/j.1365-2826.2007.01627.x
- Matsumoto S, Yamazaki C, Masumoto KH, et al. Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:4140-5. DOI:10.1073/pnas.0508881103
- Delaney A, Burkholder AB, Lavender CA, et al. Increased burden of rare sequence variants in gnRH-associated genes in women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e1441-52. DOI:10.1210/clinem/dgaa609
- Fontana L, Garzia E, Marfia G, et al. Epigenetics of functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:953431. DOI:10.3389/fendo.2022.953431
- Vazquez MJ, Toro CA, Castellano JM, et al. SIRT1 mediates obesity- and nutrient-dependent perturbation of pubertal timing by epigenetically controlling Kiss1 expression. *Nat Commun*. 2018;9:4194. DOI:10.1038/s41467-018-06459-9
- Frieling H, Gozner A, Römer KD, et al. Global DNA hypomethylation and DNA hypermethylation of the alpha synuclein promoter in females with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2007;12:229-30. DOI:10.1038/sj.mp.4001931
- Neyazi A, Buchholz V, Burkert A, et al. Association of leptin gene DNA methylation with diagnosis and treatment outcome of anorexia nervosa. *Front Psychiatry*. 2019;10:197. DOI:10.3389/fpsy.2019.00197
- Batury VL, Walton E, Tam F, et al. DNA methylation of ghrelin and leptin receptors in underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2020;131:271-8. DOI:10.1016/j.jpsychires.2020.08.026
- Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *New Engl J Med*. 2004;351:987-97. DOI:10.1056/NEJMoa040388
- Xie Q, Kang Y, Zhang C, et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:925206. DOI:10.3389/fendo.2022.925206
- Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95:229-38. DOI:10.1111/cen.14399
- Laughlin GA, Dominguez CE, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:25-32. DOI:10.1210/jcem.83.1.4502
- Batury VL, Walton E, Tam F, et al. DNA methylation of ghrelin and leptin receptors in underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2020;131:271-8. DOI:10.1016/j.jpsychires.2020.08.026
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409:194-8. DOI:10.1038/35051587
- Bernardoni F, Bernhardt N, Poosch S, et al. Metabolic state and value-based decision-making in acute and recovered female patients with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci*. 2020;45:253-61. DOI:10.1503/jpn.190031
- Barbagallo F, Condorelli RA, Mongioi LM, et al. Molecular mechanisms underlying the relationship between obesity and male infertility. *Metabolites*. 2021;11:840. DOI:10.3390/metabo11120840
- Болотова Н.В., Тимофеева С.В., Поляков В.К., и др. Роль кисспептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков. Коррекция клинко-гормональных нарушений. *Доктор.Ру*. 2020;19(2):13-9 [Bolotova NV, Timofeeva SV, Polyakov VK, et al. The Role of Kisspeptin in Menstrual Disorders in Adolescent Girls. Treatment of Clinically Manifested Endocrine Abnormalities. *Doctor.Ru*. 2020;19(2):13-9 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-2-13-19

37. Fontana L, Garzia E, Marfia G, et al. Epigenetics of functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:953431. DOI:10.3389/fendo.2022.953431
38. Cao C, Ding Y, Kong X, et al. Reproductive role of miRNA in the hypothalamic-pituitary axis. *Mol Cell Neurosci*. 2018;88:130-7. DOI:10.1016/j.mcn.2018.01.008
39. Lannes J, LHôte D, Garrel G, et al. Rapid communication: A microRNA-132/212 pathway mediates GnRH activation of FSH expression. *Mol Endocrinol*. 2015;29:364-72. DOI:10.1210/me.2014-1390
40. Ye RS, Li M, Li CY, et al. miR-361-3p regulates FSH by targeting FSHB in a porcine anterior pituitary cell model. *Reproduction*. 2017;153:341-9. DOI:10.1530/REP-16-0373
41. Calogero AE, Burrello N, Bosboom AM, et al. Glucocorticoids inhibit gonadotropin-releasing hormone by acting directly at the hypothalamic level. *J Endocrinol Invest*. 1999;22:666-70. DOI:10.1007/BF03343627
42. Nappi RE, Petraglia F, Genazzani AD, et al. Hypothalamic amenorrhea: evidence for a central derangement of hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis activity. *Fertil Steril*. 1993;59:571-6. DOI:10.1016/S0015-0282(16)55802-6
43. Lin SH. Prolactin-releasing peptide. *Results Probl Cell Differ*. 2008;46:57-88. DOI:10.1007/400_2007_048
44. Шахтштейн Е.В., Иванов Д.Е., Воевода С.М., Рымар О.Д. Результаты таргетного секвенирования генов PRL, PRLR, PRLHR у молодых женщин с гиперпролактинемией неопухолевого генеза. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42 (4):79-86 [Shakhtshneider EV, Ivanoshchuk DE, Voevoda SM, Rymar OD. Results of targeted sequencing of the PRL, PRLR, PRLHR genes in young women with non-tumor hyperprolactinemia. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):79-86 (in Russian)]. DOI:10.18699/SSMJ20220407
45. Gala RR. The physiology and mechanisms of the stress-induced changes in prolactin secretion in the rat. *Life Sci*. 1990;46(20):1407-20. DOI:10.1016/0024-3205(90)90456-2
46. Torner L, Toschi N, Pohlner A, et al. Anxiolytic and anti-stress effects of brain prolactin: improved efficacy of antisense targeting of the prolactin receptor by molecular modeling. *J Neurosci*. 2001;21(9):3207-14.
47. Torner L, Toschi N, Nava G, et al. Increased hypothalamic expression of prolactin in lactation: involvement in behavioral and neuroendocrine stress responses. *Eur J Neurosci*. 2002;15:1381-9. DOI:10.1046/j.1460-9568.2002.01965.x
48. Faron-Górecka A, Kuśmider M, Solich J, et al. Involvement of prolactin and somatostatin in depression and the mechanism of action of antidepressant drugs. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1640-6. DOI:10.1016/S1734-1140(13)71525-1
49. Подзолкова Н.М., Полетова Т.Н., Глазкова О.Л., Созаева Л.Г. Клиническая оценка негормональной монотерапии при нарушениях менструальной функции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(3):33-6 [Podzolkova NM, Poletova TN, Glazkova OL, et al. A clinical evaluation of nonhormonal monotherapy in disorders of the menstrual function. *Vopr. ginek. akus. perinatol./Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2009;8(3):33-6 (in Russian)].
50. Артымук Н.В., Зотова О.А. Влияние препарата «Циклодинон» на сексуальную функцию у пациенток с бесплодием и нарушениями менструального цикла. *Акушерство и гинекология*. 2023;(11):158-68 [Artymuk NV, Zotova OA. The effect of the Cyclodiyon drug on sexual function in patients with infertility and menstrual disorders. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2023;(11):158-68 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.1939
51. Shahnazi M, Khalili AF, Hamdi K, Ghahremaninasab P. The Effects of Combined Low-Dose Oral Contraceptives and Vitex Agnus on the Improvement of Clinical and Paraclinical Parameters of Polycystic Ovarian Syndrome: A Triple-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(12):e37510. DOI:10.5812/ircmj.37510
52. Уварова Е.В. Эффективность и безопасность применения растительного лекарственного препарата Циклодинон® для лечения нарушений менструального цикла у девочек-подростков: обзор опыта клинического применения. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2021;17(2):51-6 [Uvarova EV. Effectiveness and safety of herbal medicinal product Cyclodiyon® in treatment of menstrual irregularities in adolescent girls: a review of clinical usage. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2021;17(2):51-64 (in Russian)]. DOI:10.33029/1816-2134-2020-17-2-51-64
53. Вуттке В., Ярри Г., Зайдлова-Вуттке Д., и др. Терапевтические возможности экстрактов из Авраамова дерева (Vitex Agnus castus) в гинекологической практике. *Проблемы репродукции*. 2009;(4):53-8 [Vuttker V, Jarri G, Zaidlova-Vuttker D, et al. Terapevticheskie vozmozhnosti ekstraktov iz Avraamova dereva (Vitex Agnus castus) v ginekologicheskoi praktike. *Problemy reproduktivnoy*. 2009;(4):53-8 (in Russian)].
54. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Диль В.В., Гринева А.М. Использование растительных дофаминиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом. *Акушерство и гинекология*. 2015;(11):70-7 [Kuznetsova IV, Uspenskaya YuB, Dil VV, Grineva AM. Use of herbal dopamine mimetics in adolescents and young women with menstrual irregularities. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2015;(11):70-7 (in Russian)].
55. Яворская С.Д. Место фитотерапии в лечении пациенток с гиперпролактинемией. *Гинекология*. 2013;15(4):28-30 [Yavorskaya SD. Herbal medicine in the treatment of hyperprolactinemia patients. *Gynecology*. 2013;15(4):28-30 (in Russian)].
56. Брюхина Е.В., Украинская О.А., Усольцева Е.Н. Опыт использования препарата циклодинон при лечении нарушений менструального цикла у подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2008;3:37-40 [Bryukhina EV, Ukrainskaya OA, Usoltseva EN. Experience of using the drug cyclodiyon in the treatment of menstrual disorders in adolescents. *Reproductive health of children and adolescents*. 2008;3:37-40 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.08.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Ультразвуковые особенности функциональной анатомии внутренних половых органов в период раннего постменоархе

Н.Г. Истомина, К.А. Раздрогоина, А.Н. Баранов✉

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск, Россия

Аннотация

Раннее постменоархе, период от первой менструации до окончания пубертата, представляет собой критический этап формирования репродуктивной функции, в течение которого происходит функциональная настройка оси «гипоталамус – гипофиз – яичники», обеспечивающая переход от ановуляторных к овуляторным менструальным циклам. Цель исследования – обобщить современные данные о физиологических механизмах становления овуляторной функции и нейроэндокринной регуляции менструального цикла, а также охарактеризовать эхографические особенности репродуктивных органов в этот период. В этом контексте акцент должен быть смещен с формальных признаков на индивидуальные траектории становления менструального цикла и овуляторной функции. Клинико-инструментальное наблюдение в этот период должно включать регулярную оценку характеристик менструального цикла, динамики объема и морфологии яичников, наличия доминантного фолликула, а также яичниково-маточного соотношения. Представленные сведения подчеркивают значимость раннего постменоархе как чувствительного окна для диагностики и потенциальной коррекции нарушений репродуктивного развития.

Ключевые слова: подростки, раннее постменоархе, ультразвуковая диагностика, пубертат

Для цитирования: Истомина Н.Г., Раздрогоина К.А., Баранов А.Н. Ультразвуковые особенности функциональной анатомии внутренних половых органов в период раннего постменоархе. Гинекология. 2025;27(3):209–214. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203382

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Ultrasound features of the internal genitalia functional anatomy in the early postmenarcheal period. A review

Natalya G. Istomina, Kseniia A. Razdrogina, Aleksei N. Baranov✉

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Abstract

Early postmenarche, the period from the first menstruation to the end of puberty, is a critical stage in the formation of reproductive function, during which the functional adjustment of the hypothalamus-pituitary-ovarian axis occurs, providing a transition from anovulatory to ovulatory menstrual cycles. The purpose of the study was to summarize current data on the physiological mechanisms of the formation of ovulatory function and neuroendocrine regulation of the menstrual cycle, as well as to characterize the ultrasound features of the reproductive organs during this period. In this context, the emphasis should shift from formal signs to individual trajectories of menstrual cycle development and ovulatory function. Clinical and instrumental observations during this period should include regular evaluation of menstrual cycle characteristics, changes in ovarian volume and morphology over time, the presence of a dominant follicle, as well as the ovarian/uterine ratio. The presented data emphasize the importance of the early postmenarcheal period as a sensitive window for the diagnosis and potential correction of reproductive development disorders.

Keywords: adolescents, early postmenarche, ultrasound diagnosis, puberty

For citation: Istomina NG, Razdrogina KA, Baranov AN. Ultrasound features of the internal genitalia functional anatomy in the early postmenarcheal period. A review. Gynecology. 2025;27(3): 209–214. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203382

Введение

Меноархе – важная индивидуальная точка отсчета в жизни женщины, еще не свидетельствующая о завершении процесса созревания гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Первые несколько лет с появления менархе и до завершения пубертата (раннее постменоархе) имеют большое значение в репродуктивном развитии женщины. При этом критерии созревания репродуктивной системы и критерии нормального менструального цикла для этого периода находятся в стадии изучения и обсуждения, как и момент окончания пубертата [1].

Считается, что нерегулярные менструальные циклы в первые 3–5 лет после менархе – вариант физиологической нормы, поэтому клиническая или эндокринная оценка их не требуется [2]. С точки зрения ультразвуковой (УЗ) диагностики этот период у большинства подростков характеризуется мультифолликулярной УЗ-картиной яичников, которая в настоящий момент также не имеет своего определения и границ нормы. Но изучение функциональной анатомии внутренних половых органов девочек в этот период особенно важно, так как имеет потенциал для новых знаний в области репродуктивного здо-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Баранов Алексей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: a.n.baranov2011@yandex.ru; SPIN-код: 5935-5163

Истомина Наталья Георгиевна – канд. мед. наук., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СГМУ. SPIN-код: 3839-9145

Раздрогоина Ксения Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СГМУ

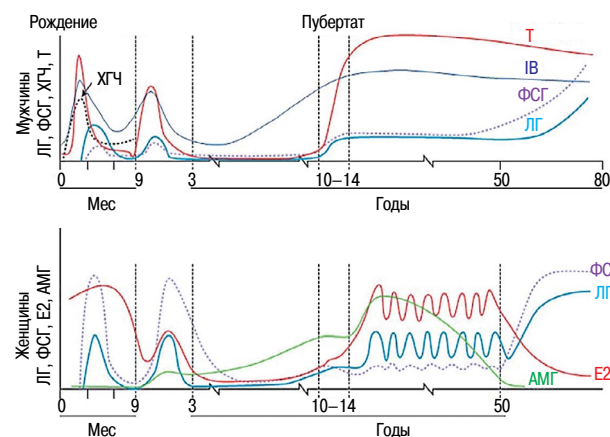
✉ **Aleksei N. Baranov** – D. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University. E-mail: a.n.baranov2011@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2530-0379

Natalya G. Istomina – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of Department Head, Northern State Medical University. ORCID: 0000-0001-9214-8923

Kseniia A. Razdrogina – Graduate Student, Northern State Medical University. ORCID: 0000-0003-3010-2983

Рис. 1. Циркулирующие концентрации гонадотропинов, тестостерона и ингибина В (IB) во время пренатального и постнатального периода у мужчин (верхняя панель) и гонадотропинов, эстрадиола и антимюллерова гормона у женщин (нижняя панель) [14].

Fig. 1. Blood levels of gonadotropins, testosterone, and inhibin B (IB) during the prenatal and postnatal period in males (top panel) and gonadotropins, estradiol, and anti-Müllerian hormone in females (bottom panel) [14].



Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ХГЧ – хорионический гонадотропин человека, Т – тестостерон, AMH – антимюллеров гормон, E2 – эстрадиол, IB – ингибин В.

ровья и формирования базы для последующих исследований и наблюдений, а также ранней профилактики ключевой гинекологической и соматической патологии [3].

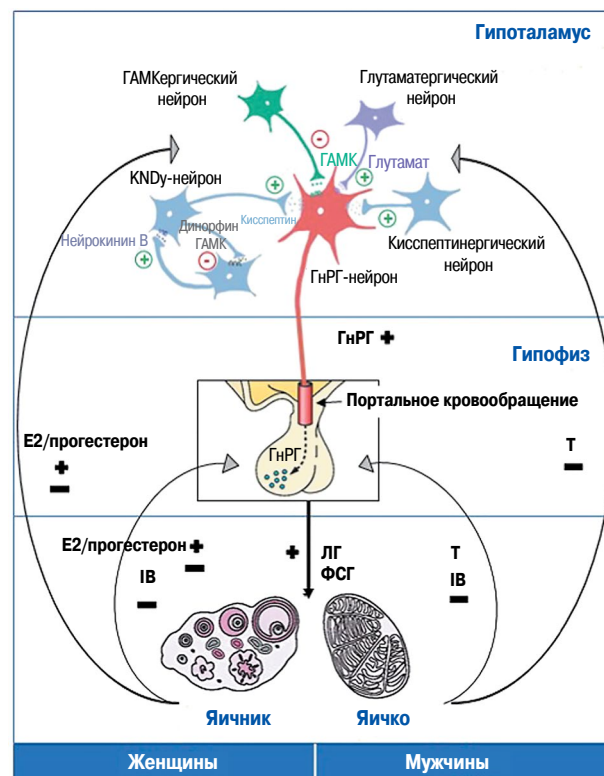
Данные отечественных и зарубежных исследований, посвященных УЗ-параметрам в периоде раннего постменоархе, пока разрозненны, часто проводятся или на небольших выборках, или среди подростков с различной гинекологической патологией без групп контроля [4–10]. Важно добавить, что и теоретически такие исследования объединены разве что идеей временности, неустойчивости выявляемых клинических, лабораторных и УЗ-параметров, что составляет самостоятельную трудность в поиске критериев нормы и патологии.

Кроме того, существуют и технические особенности, заключающиеся в том, что при исследовании внутренних половых органов у детей и подростков чаще всего используется трансабдоминальное УЗ-исследование (УЗИ) как метод выбора для сексуально неактивных пациентов. Как показывают данные одних исследователей, он обеспечивает достаточный уровень для оценки формы, размеров и структуры органов малого таза (ОМТ) [4, 7, 8, 11, 12]. Однако в научных работах, где у одних и тех же подростков проводили исследование с помощью трансабдоминального и вагинального датчиков, размеры матки, яичников и толщины эндометрия отличались [4, 13]. Этот момент требует внимания, так как затрудняет сравнительный анализ с пациентками репродуктивного возраста, и, конечно, должен быть более ясно обозначен, что нечасто встречается в опубликованных научных исследованиях на эту тему.

Цель исследования – обобщение современных знаний о физиологических основах развития репродуктивной системы и УЗ-характеристиках женских репродуктивных органов в период от менархе до завершения пубертата (раннего постменоархе).

Рис. 2. Схема гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [14].

Fig. 2. Diagram of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis [14].



Примечание. Выработка ГнРГ нейронами гипоталамуса регулируется ксипептином, нейрокинином и динофином (KNDy) и другими восходящими сигналами, включая ГАМКергические и глутаматергические нейроны. Существуют отрицательная обратная связь от IB на гипофиз и смесь отрицательной и положительной обратной связи от половых стероидов на гипофиз и гипоталамус через нейроны ксипептина: – отрицательная обратная связь; + положительная обратная связь [14].

Гормональная регуляция пубертата и развития репродуктивной системы у девочек

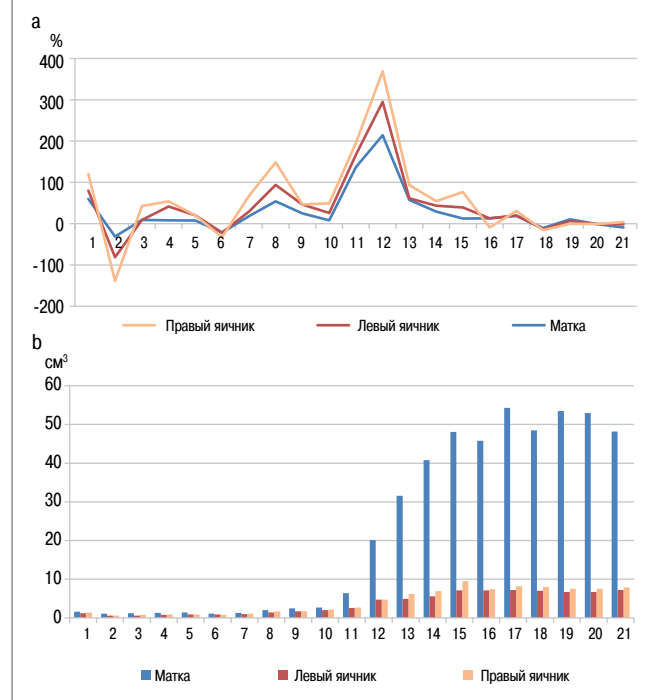
Половое созревание – это переходный период, который приводит к достижению репродуктивной функции. Эндокринным признаком начала полового созревания является активация *пульсирующей* секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипоталамусом. Но развитие гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси начинается намного раньше, и два предыдущих подготовительных этапа, сопровождающихся пиками уровней гонадотропинов – фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), – более автономны и не подчинены этому механизму (рис. 1) [14].

Именно третья активация ГГГ-оси инициирует половое созревание. Несколько популяций нейронов гипоталамуса, которые секретируют ГнРГ, составляют небольшую часть (примерно из 1000 клеток) многокомпонентной сети, состоящей из популяций и субпопуляций нейронов, экспрессирующих ксипептин, нейрокинин В и динофин, а также глиальных клеток, таких как танициты, астроциты и эпендимальные клетки (рис. 2) [14].

Для достижения пульсирующего характера высвобождения ГнРГ с предвульварным пиком требуется формирование достаточно сложной системы, включающей каскад нейронных передач между разными популяциями нейронов, описанными ранее. Важно отметить, что сами ГнРГ-нейроны практически не экспрессируют рецепторы к стероидным гормонам, в частности эстрогену (ЭР) [14, 15]. Поэтому регуляция ГнРГ-секреции зависит от компонентов

Рис. 3. Динамика объемов матки и яичников по данным УЗИ Gilligan LA (модифицированы): *a* – график ежегодного прироста объемов матки и яичников от 0 до 21 года в процентах к предыдущему, демонстрирует несколько конкордантных пиков роста; *b* – объемы матки и яичников (те же данные) в абсолютных значениях (см³).

Fig. 3. The changes in volumes of the uterus and ovaries according to ultrasound by Gilligan LA (modified): *a* – graph of the annual increase in volumes of the uterus and ovaries from 0 to 21 years as a percentage of the previous one, demonstrates several concordant growth peaks; *b* – volumes of the uterus and ovaries (the same data) in absolute values (cm³).



промежуточных нейронных цепей и их модуляторов активности, включая возраст, активность водителя ритма, а также метаболические стимулы и суточные колебания.

Эта система складывается постепенно, после рождения и до периода полового созревания стероидогенез частично обеспечивается известной автономностью гипофиза и яичников, а также эпизодическими выбросами гонадолиберина, вероятно, связанными со средовыми или метаболическими воздействиями и не зависящими от циркадных ритмов [15].

Но в период полового созревания происходит активация ксипептин-экспрессирующих нейронов. Сначала, скорее всего, под контролем базового суточного ритма нейронов супрахиазматического ядра начинает формироваться циркадный (преимущественно в ночное время) ритм секреции ЛГ [16]. В дальнейшем на этот базовый ритм наслаивается многокомпонентный менструальный (циклический) ритм секреции ГнРГ и зависимых от него гонадотропинов. Формирование циклического ритма обеспечивается включением новых субпопуляций нейронов гипоталамуса.

К моменту менархе ГГГ-ось практически сформирована: гипоталамус секретирует ГнРГ в циклическом паттерне, с работающей отрицательной обратной связью, гипофиз и яичники встраиваются в общую иерархическую систему, базальный циркадный ритм не исчезает, но со временем теряется за новыми настройками [14].

За период пубертата (точные критерии окончания которого не сформированы к настоящему времени) необходимо сформировать механизм положительной обратной связи,

посредством которого высокие уровни ЭР будут стимулировать выброс ЛГ, необходимый для овуляции. Несмотря на то что механизм предовуляторного пика ЛГ остается предметом для изучения, очевидно, что он требует, с одной стороны, достаточного пула ЛГ для высвобождения из гипофиза, а с другой – адекватного уровня ЭР, происходящих из доминантного фолликула яичника (т.е. достаточно развитого и чувствительного фолликулярного аппарата яичников) [15, 17].

В дальнейшем правильно сформированная ГГГ-система характеризуется сложной иерархической структурой, включающей механизмы обратной связи, разнообразие путей активации различных субпопуляций ГнРГ-высвобождающих нейронов, обеспечивающих пульсирующую секрецию ГнРГ и тонкую настройку ее характерных циклических паттернов, а также частичной (со временем уменьшающейся) автономностью гипофиза и яичников. Совокупность этих механизмов обуславливает пластичность системы, позволяя ей адаптироваться к изменяющимся условиям, и инертность, обеспечивая устойчивость к резким колебаниям и поддержание стабильной репродуктивной функции.

Созревание ГГГ-оси определяется сложным взаимодействием внутри отдельных ее уровней, где механизмы обратной отрицательной и сложноорганизованной положительной связи требуют активного участия яичников и опосредованно матки. Понимание этих динамических процессов делает особенно ценным анализ таких УЗ-исследований репродуктивных органов в период пубертата и особенно в раннем постменархе с целью оценить кумулятивные эффекты гормонального воздействия на матку, рассмотреть яичники не только как орган-мишень, но и как важный регулятор формирования всей репродуктивной системы, обладающий собственной динамикой развития, а также найти маркеры нормального и патологического вариантов становления репродуктивной функции.

УЗ-морфология ОМТ в период полового созревания

УЗИ – неинвазивный и доступный метод, позволяющий оценить размеры, структуру и васкуляризацию матки и яичников. К настоящему моменту работ, посвященных изучению ОМТ у девочек в возрасте препубертата и пубертата, достаточно много [4–13, 18, 19].

Матка

Как показывают данные многочисленных исследований, матка постепенно растет в течение всего антенатального периода, и сразу после рождения объем матки примерно соответствует объему и размерам матки шестилетнего ребенка, но уже в течение первых недель размер матки регрессирует, и несколько последующих лет ее размеры практически не меняются [7–9, 13, 18, 19].

Примерно с возраста 6–7 лет и далее объем матки постепенно увеличивается медленными темпами до появления вторичных половых признаков. Наиболее значимый рост начинается с 10–11 лет, достигая плато примерно к 14–16 годам [13, 18]. Это резкое ускорение коррелирует со стадиями Таннера, возрастом, массой тела, ростом и уровнем эстрадиола, дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерон-сульфата. При этом графики, показывающие ежегодный прирост в процентах (рис. 3, *a*), более очевидно демонстрируют пики роста, совпадающие с гормональными, чем графики абсолютных значений УЗ-размеров матки и яичников (рис. 3, *b*) [13].

С наступлением менархе размеры матки хотя и продолжают увеличиваться, но темпы роста значительно замед-

ляются, и постепенно она приобретает взрослые размеры и структуру, хотя взрослая морфология и соотношение тела и шейки матки уже достигнуты к возрасту менархе [18].

Интересно отметить, что такие репродуктивные параметры, как частота менструальных кровотечений, а также частота овуляции и уровень прогестерона, скорее всего, не связаны с размерами матки и скоростью ее роста [19]. Учитывая замедленную динамику роста матки с момента менархе, можно предположить, что в раннем постменархе рост преимущественно обусловлен появлением циклических периодов утолщения эндометрия в ходе менструальных циклов, а в более позднем возрасте – увеличением частоты распространенной патологии матки (миома, аденомиоз) [18].

При изучении эхоскопической картины развития матки важно отметить, что ее размеры зависят от хронологического и гинекологического возраста, стадии по Таннеру, индекса массы тела, наступления менархе, а у менструирующих девочек также от фазы цикла [20, 21].

К сожалению, большие исследования в этой области редко учитывают все перечисленные параметры, что может исказить информацию. Второй важный момент: к возрасту менархе «взрослая» морфология и структура, по данным исследователей, достигнуты в большинстве случаев [20]. Этот факт позволяет предполагать, что уже в раннем постменархе могут быть сформированы критерии нормальной УЗ-картины матки с учетом преимущественно гинекологического, а не хронологического возраста девушки. С другой стороны, с клинической точки зрения, УЗИ матки в этом возрасте преимущественно представляет интерес в плане исключения пороков развития и малоинформативно при функциональной патологии [22, 23].

Яичники

Среди всех компонентов репродуктивной системы именно яичники демонстрируют наибольшую морфологическую и эхографическую изменчивость в процессе становления репродуктивной функции. По данным УЗ и морфометрических исследований, начиная примерно с возраста 6 лет достоверно увеличивается объем яичников, усиливается васкуляризация и нарастает число малых антральных фолликулов [19, 20]. Эти изменения, не сопровождающиеся еще клиническими признаками пубертата, отражают начальную активацию гонадной чувствительности к низкоамплитудной базальной секреции гонадотропинов, особенно ФСГ.

Современные нейроэндокринологические данные подтверждают, что примерно с этого времени происходит активация гипоталамических KNDy-нейронов аркуатного ядра – центрального генератора ритма пульсаций ГнРГ [24, 25]. Ответная продукция эстрадиола растущими фолликулами постепенно достигает пороговых значений, достаточных для формирования эффективной отрицательной обратной связи. Эта связь реализуется, с одной стороны, через торможение KNDy-нейронов, что снижает частоту и амплитуду ГнРГ-импульсов, а с другой – через прямое снижение секреции ЛГ и ФСГ гипофизом.

Таким образом, достижение зрелости фолликулярного аппарата критично не только для стероидогенеза, но и для установления регуляторных механизмов между звеньями ГГГ-оси. Первый заверченный эпизод отрицательной обратной связи приводит к отторжению эндометрия и манифестирует в виде первой менструации. С этого момента гормональные взаимодействия приобретают циклический характер, и система начинает функционировать в рамках менструального цикла [15, 17, 24, 25].

После установления начальной отрицательной обратной связи и появления менархе репродуктивная система вступает в фазу раннего постменархе – периода между первой менструацией и завершением пубертата. На этом этапе продолжается созревание ГГГ-оси, ключевой элемент которого – формирование положительной обратной связи, необходимой для индукции пика ЛГ и овуляции [15, 17].

Этот механизм реализуется с участием отдельной субпопуляции гипоталамических кисспептиновых нейронов, локализованных в области переднемедиального ядра (AVPV) [26, 27]. В отличие от KNDy-нейронов аркуатного ядра, ответственных за пульсационную секрецию ГнРГ, нейроны AVPV активируются при достижении еще более высокого порога эстрадиола, секретируемого доминантным фолликулом. Это вызывает усиленный выброс кисспептина, стимулирующего ГнРГ-нейроны медиальной преоптической области и индуцирующего резкий пик ЛГ, запускающий овуляцию [15].

Морфологически этот этап сопровождается переходом от хаотичной фолликулярной структуры «фолликулярных джунглей» к упорядоченному виду яичников с доминантным фолликулом [19]. В этом же обзоре предложена классификация последовательных изменений яичников: гомогенные яичники с единичными фолликулами (менее 4, диаметром до 5 мм), характерные для раннего препубертатного периода, с течением времени становятся мультифолликулярными – с 5–9 фолликулами (размерами 5–10 мм), расположенными периферически или диффузно, которые не всегда, но могут переходить в поликистозные – с увеличенным объемом, плотной стромой и числом фолликулов более 10 (диаметром 3–8 мм), у которых, в свою очередь, в финале пубертата на фоне мультифолликулярной или поликистозной структуры появляются кистозные структуры, диаметром превышающие 13 мм, указывающие на овуляторный потенциал и заверщенное формирование связи между яичником и центральными отделами ГГГ-оси.

Таким образом, складывается впечатление, что в период раннего постменархе появляется «окно терапевтических возможностей», в течение которого происходит либо становление, либо срыв механизмов, обеспечивающих овуляторную цикличность, определяется способность яичников формировать зрелый доминантный фолликул, обеспечивать адекватный эстрадиоловый отклик и участвовать в запуске нейроэндокринного каскада, необходимого для овуляции. Нарушения этого тонкого взаимодействия на этапе функциональной настройки могут закрепляться и персистировать, формируя предикторы ановуляторных состояний в постпубертатном и взрослым периодах, включая синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и функциональную гипоталамическую аменорею [28].

Косвенные УЗ-маркеры, позволяющие судить о благоприятном или неблагоприятном сценарии, активно изучаются. Одним из наиболее информативных параметров может быть яичниково-маточное соотношение объемов, отражающее степень анатомо-функционального взаимодействия между органами-мишенями ГГГ-оси и прогрессивно снижающееся у девочек с регулярными менструальными циклами [4, 20]. В целом процесс достижения взрослых параметров такого соотношения может достигать 6 лет, но у девочек с регулярными циклами уже в течение первого года после менархе наблюдается тренд на снижение объема яичников при параллельном увеличении объема матки, тогда как у пациенток с нерегулярными циклами, напротив, яичники увеличиваются, а матка остается незрелой, формируя высокий индекс отношения объемов яичников и матки [4].

Это может свидетельствовать о персистенции фолликулярного аппарата в состоянии «мультифолликулярной перегрузки», характерной для СПКЯ-подобного паттерна. В ряде исследований показано, что средний яичниково-маточный индекс у подростков с СПКЯ составляет $4,9 \pm 2,1$, тогда как у здоровых сверстниц – $3,3 \pm 1,1$. У девочек в возрасте 15–17 лет при пороговом значении выше 3,95 чувствительность диагностики СПКЯ достигала 83%, специфичность 81% [29]. Авторы подчеркивают, что такой индекс может быть особенно полезен в условиях, когда классические критерии диагностики (такие как морфология яичников по Роттердамским критериям) трудно применимы из-за физиологических возрастных особенностей. Дополнительные признаки риска – сохраняющаяся эхографическая мультифолликулярность без признаков доминантной фолликулярной селекции, отсутствие циклических изменений в толщине и структуре эндометрия, устойчиво повышенное количество антральных фолликулов (>20 на одном яичнике), а также объем яичника более $10,7 \text{ см}^3$ [4, 28–30].

Заключение

Несмотря на существенный прогресс в понимании механизмов становления репродуктивной функции, отсутствие четко сформулированных клинко-диагностических критериев завершения пубертата затрудняет раннее выявление гинекологических состояний, сопровождающихся ановуляцией. Современные данные позволяют рассматривать раннее постменоархе как критическое диагностическое и терапевтическое окно, в течение которого репродуктивная система остается функционально пластичной и восприимчивой к эндогенным и экзогенным воздействиям. В этом контексте акцент должен быть смещен с формальных признаков на индивидуальные траектории становления менструального цикла и овуляторной функции. Клинко-инструментальное наблюдение в этот период должно включать регулярную оценку характеристик менструального цикла, динамики объема и морфологии яичников, наличия доминантного фолликула, а также яичниково-маточного соотношения. Эти параметры позволяют не только отразить степень интеграции центральной и периферической регуляции, но и идентифицировать группы риска по развитию устойчивых ановуляторных состояний, таких как СПКЯ или функциональная гипоталамическая аменорея. Индивидуализированный подход к оценке и сопровождению репродуктивного становления в раннем постменоархе – необходимое условие ранней профилактики репродуктивных нарушений в последующие возрастные периоды.

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

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

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

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

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

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

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

Литература/References

- De Sanctis V, Rigon F, Bernasconi S, et al. Age at Menarche and Menstrual Abnormalities in Adolescence: Does it Matter? The Evidence from a Large Survey among Italian Secondary Schoolgirls. *Indian J Pediatr*. 2019;86(Suppl. 1):34–41. DOI:10.1007/s12098-018-2822-x
- Lacroix AE, Gondal H, Shumway KR, et al. Physiology, Menarche. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470216/> Accessed: 03.03.2025.
- Glueck CJ, Woo JG, Khoury PR, et al. Adolescent oligomenorrhea (age 14–19) tracks into the third decade of life (age 20–28) and predicts increased cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism*. 2015;64(4):539–53. DOI:10.1016/j.metabol.2015.01.005
- Radivojevic UD, Lazovic GB, Kravic-Stevovic TK, et al. Differences in Anthropometric and Ultrasonographic Parameters between Adolescent Girls with Regular and Irregular Menstrual Cycles: A Case-Study of 835 Cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(4):227–31. DOI:10.1016/j.jpaga.2013.11.007
- Hart R, Sloboda DM, Doherty DA, et al. Prenatal determinants of uterine volume and ovarian reserve in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4931–7. DOI:10.1210/jc.2009-1342
- Cooper N, Meehan H, Linton-Reid K, et al. Clinical utility of ultrasonography in pediatric and adolescent gynecology: retrospective review of 1313 ultrasound examinations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025;65(2):226–34. DOI:10.1002/uog.29155
- Озерская И.А., Щеглова Е.А., Гавриленко Н.Б. Дифференциальная ультразвуковая диагностика поликистозных и мультифолликулярных яичников у девушек 15–18 лет. *Медицинская визуализация*. 2015;4:116–30 [Ozerskaya IA, Shcheglova EA, Gavrilenko NB. Differential Ultrasound Diagnosis of Polycystic Ovaries and Multifollicular Ovaries in Girls 15–18 Years Old. *Meditinskaja Vizualizatsiia*. 2015;4:116–30 (in Russian)]. EDN: UHRJXD
- Волк Ю.В., Солнцева А.В. Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников у подростков. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2021;11(1):41–9 [Volk J, Solntsava A. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Reproduktivnoe Zdorove. Vostochnaia Evropa*. 2021;11(1):41–9 (in Russian)]. DOI:10.34883/PI.2021.11.1.014
- Камилова Н.Н., Султанова И.А., Халилова Г.М., Ахмедзаде В.А. Комплексная ультразвуковая диагностика органов малого таза у девушек-подростков при ожирении. *Пермский медицинский журнал*. 2019;36(3):43–50 [Kamilova NM, Sultanova IA, Khalilova GM, Akhmedzade VA. Complex Ultrasound Diagnosis Of Pelvic Organs In Girls-Adolescents With Obesity. *Permskii Meditsinskii Zhurnal*. 2019;36(3):43–50 (in Russian)]. DOI:10.17816/pmj36343-50
- Bumbuliene Z, Klimasenko J, Sragyte D, et al. Uterine size and ovarian size in adolescents with functional hypothalamic amenorrhoea. *Arch Dis Child*. 2015;100(10):948–51. DOI:10.1136/archdischild-2014-307504
- Ziereisen F, Guissard G, Damry N, Avni EF. Sonographic imaging of the paediatric female pelvis. *Eur Radiol*. 2005;15(7):1296–309. DOI:10.1007/s00330-005-2648-6
- Razzaghy-Azar M, Ghasemi F, Hallaji F, et al. Sonographic measurement of uterus and ovaries in premenarcheal healthy girls between 6 and 13 years old: correlation with age and pubertal status. *J Clin Ultrasound*. 2011;39(2):64–73. DOI:10.1002/jcu.20723
- Gilligan LA, Trout AT, Schuster JG, et al. Normative values for ultrasound measurements of the female pelvic organs throughout

- childhood and adolescence. *Pediatr Radiol*. 2019;49(8):1042-50. DOI:10.1007/s00247-019-04419-z
14. Howard SR. Interpretation of reproductive hormones before, during and after the pubertal transition-identifying health and disordered puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(5):702-15. DOI:10.1111/cen.14578
15. Christian CA, Moenter SM. The neurobiology of preovulatory and estradiol-induced gonadotropin-releasing hormone surges. *Endocr Rev*. 2010;31(4):544-77. DOI:10.1210/er.2009-0023
16. Белова И.С., Хащенко Е.П., Уварова Е.В., Андреева В.О. Психо-эмоциональный статус и нарушения пищевого поведения в генезе развития синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2021;17(3):82-93 [Belova IS, Khashchenko EP, Uvarova EV, Andreeva VO. Psychoemotional Status and Eating Disorders in the Polycystic Ovary Syndrome Pathogenesis Among Adolescence. *Reproduktivnoe Zdorove Detei i Podrostkov*. 2021;17(3):82-93 (in Russian)]. DOI:10.33029/1816-2134-2021-17-3-82-93
17. Kauffman AS. Neuroendocrine mechanisms underlying estrogen positive feedback and the LH surge. *Front Neurosci*. 2022;16:953252. DOI:10.3389/fnins.2022.953252
18. Kelsey TW, Ginbey E, Chowdhury MM, et al. A Validated Normative Model for Human Uterine Volume from Birth to Age 40 Years. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157375. DOI:10.1371/journal.pone.0157375
19. Porcu E. Imaging in pediatric and adolescent gynecology. *Endocr Dev*. 2004;7:9-22. DOI:10.1159/000077074
20. Rahman G, Urrutia MA, Salaberry MI, et al. The role of gynecologic sonography in sexual development assessment of girls and adolescents. *Radiologia (Engl Ed)*. 2025;67(2):128-36. DOI:10.1016/j.rxeng.2023.08.006
21. Galvez MV, Salazar VPB, Adell MP, et al. Updated reference values in pelvic ultrasonography for a Spanish population of healthy girls between 6 and 12 years old. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(3):e00233. DOI:10.1002/edm2.233
22. Сальникова И.А., Уварова Е.В., Хащенко Е.П., Мамедова Ф.Ш. Остановка маточного кровотечения у подростков: выбор метода лечения с учетом клинических рекомендаций. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2023;19(3):62-73 [Salnikova IA, Uvarova EV, Khashchenko EP, Mamedova FSh. Management Of Uterine Bleeding In Adolescents: Treatment Options According To Clinical Recommendations. *Reproduktivnoe Zdorove Detei i Podrostkov*. 2023;19(3):62-73 (in Russian)]. DOI:10.33029/1816-2134-2023-19-3-62-73
23. Pecchioli Y, Oyewumi L, Allen LM, Kives S. The Utility of Routine Ultrasound in the Diagnosis and Management of Adolescents with Abnormal Uterine Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(2):239-42. DOI:10.1016/j.jpag.2016.09.012
24. Moore AM, Novak AG, Lehman MN. KNDy Neurons of the Hypothalamus and Their Role in GnRH Pulse Generation: an Update. *Endocrinology*. 2023;165(2):bqad194. DOI:10.1210/endocr/bqad194
25. Constantin S. Targeting KNDy neurons to control GnRH pulses. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;67:102316. DOI:10.1016/j.coph.2022.102316
26. Mohr MA, Esparza LA, Steffen P, et al. Progesterone Receptors in AVPV Kisspeptin Neurons Are Sufficient for Positive Feedback Induction of the LH Surge. *Endocrinology*. 2021;162(11):bqab161. DOI:10.1210/endocr/bqab161
27. Starrett JR, Moenter SM. Hypothalamic kisspeptin neurons as potential mediators of estradiol negative and positive feedback. *Peptides*. 2023;163:170963. DOI:10.1016/j.peptides.2023.170963
28. Senaldi L, Gopi RP, Milla S, Shah B. Is ultrasound useful in the diagnosis of adolescents with polycystic ovary syndrome? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(5-6):605-12. DOI:10.1515/jpem-2014-0307
29. Хащенко Е.П., Уварова Е.В., Иванец Т.Ю., и др. Ключевые критерии диагностики синдрома поликистозных яичников у подростков с учетом уточненных возрастных нормативов гормонального и метаболического статуса. *Акушерство и гинекология*. 2019;9:102-10 [Khashchenko EP, Uvarova EV, Ivanets TYu, et al. Key diagnostic criteria for adolescent polycystic ovary syndrome adjusted for age-specific hormonal and metabolic status standards. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;9:102-10 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.9.102-110
30. Medeiros S, Medeiros A, Magalhaes LF, et al. Fundamentals to Diagnosing Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: A Critical Literature Review. *J Gynecol Obstet*. 2024;12:67-80. DOI:10.11648/j.jgo.20241204.12

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.05.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Разнообразные аспекты дисплазии соединительной ткани в контексте акушерско-гинекологической практики. Знать, чтобы не потерять

Г.Р. Ахметьянова^{✉1}, Е.А. Матейкович², Т.В. Легалова^{2,3}, Н.В. Дроздова³

¹ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», Тюмень, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень, Россия;

³ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», Тюмень, Россия

Аннотация

В современных реалиях проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ) остается актуальной. Широта ее клинических проявлений крайне высока, в том числе в контексте акушерско-гинекологической практики. В связи с этим необходимо осветить механизмы осложнений течения беременности, ассоциированной с наличием ДСТ. Мы проанализировали основные публикации, преимущественно 2018–2024 гг., посвященные проблеме ДСТ в акушерско-гинекологической практике, авторов из России и стран СНГ в связи с фактическим отсутствием научных работ по этой проблеме в зарубежной литературе. Приведенные данные подтверждают наличие такой нозологии, как ДСТ, у женщин репродуктивного возраста, которая становится триггером осложненного течения беременности. Вопрос диагностики, профилактики и лечения такой патологии остается открытым, поэтому необходимо продолжать исследования в этой области и на их основе в будущем сформулировать алгоритмы профилактики и тактику ведения пациенток с ДСТ.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, наследственные заболевания соединительной ткани, невынашивание беременности, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, плацентарная недостаточность, истмико-цервикальная недостаточность, тромбофилия

Для цитирования: Ахметьянова Г.Р., Матейкович Е.А., Легалова Т.В., Дроздова Н.В. Разнообразные аспекты дисплазии соединительной ткани в контексте акушерско-гинекологической практики. Знать, чтобы не потерять. Гинекология. 2025;27(3):216–222. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203391

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Various aspects of connective tissue dysplasia in the context of obstetric and gynecological practice. To know so as not to lose. A review

Guzel R. Akhmetyanova^{✉1}, Elena A. Mateykovich², Tatiana V. Legalova^{2,3}, Natalia V. Drozdova³

¹Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia;

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

³Perinatal center, Tyumen, Russia

Abstract

Currently, the problem of connective tissue dysplasia (CTD) remains a significant concern. Its manifestations are highly variable, including in obstetric and gynecological practice. Therefore, it is necessary to address complications of pregnancy associated with CTD. We reviewed key papers, primarily published between 2018 and 2024, on CTD in obstetric and gynecological practice by authors from Russia and the CIS countries, given the virtual absence of scientific publications on this topic in the foreign literature. These data confirm the presence of such a pathology as CTD in women of reproductive age, which can become a trigger for a complicated course of pregnancy. The issues of diagnosis, prevention, and treatment of this disorder remain relevant; therefore, further research is necessary in this area to develop algorithms for the prevention and management of patients with CTD.

Keywords: connective tissue dysplasia, hereditary connective tissue diseases, miscarriage, premature birth, premature rupture of membranes, placental insufficiency, cervical incompetence, thrombophilia

For citation: Akhmetyanova GR, Mateykovich EA, Legalova TV, Drozdova NV. Various aspects of connective tissue dysplasia in the context of obstetric and gynecological practice. To know so as not to lose. A review. Gynecology. 2025;27(3): 216–222. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203391

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ахметьянова Гузель Ришатовна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ ТО ОКБ №2.
E-mail: guzelahmetyanova96@gmail.com

Матейкович Елена Александровна – канд. мед. наук, гл. детский акушер-гинеколог департамента здравоохранения Тюменской обл., доц. каф. акушерства и гинекологии, дир. Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

Легалова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ ТО «Перинатальный центр»

Дроздова Наталья Владимировна – врач акушер-гинеколог, зав. поликлиники ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью населения ДЗ ТО

[✉]Guzel R. Akhmetyanova – obstetrician-gynecologist, Regional Clinical Hospital No. 2. E-mail: guzelahmetyanova96@gmail.com;
ORCID: 0009-0002-3397-8227

Elena A. Mateykovich – Cand. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University.
ORCID: 0000-0002-2612-7339

Tatiana V. Legalova – Cand. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University.
ORCID: 0000-0001-7510-3619

Natalia V. Drozdova – obstetrician-gynecologist, Perinatal center.
ORCID: 0009-0009-4088-1934

Введение

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – состояние, которое лежит в основе формирования множества соматических заболеваний, проявляющихся разнообразной симптоматикой и не имеющих четких диагностических критериев. Исследования на тему ДСТ в основном сосредоточены на кардиологических и пульмонологических нозологиях, патологии опорно-двигательной системы и аутоиммунных процессах. В настоящее время существует лишь небольшое число статей и публикаций, затрагивающих проблему ДСТ в аспекте акушерства и гинекологии. Только в последние годы появились работы по патологии соединительной ткани в контексте некоторых гинекологических заболеваний и состояний, связанных с акушерством. ДСТ у женщин представляет собой весомую проблему в области акушерства и гинекологии, которая требует дополнительного наблюдения и исследований [1].

Данные статистики

Доля выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) составляет от 26 до 80% в зависимости от группы исследования, в настоящее время наблюдается тенденция к увеличению частоты этой патологии [2, 3].

Классификация

Наследственные заболевания соединительной ткани принято подразделять на дифференцированные и недифференцированные [4, 5]. Согласно определению НДСТ – генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем и имеющие прогредиентное течение [2, 6]. К дифференцированным формам ДСТ относят нозологии, где установлен генный дефект, с определенным типом наследования и характерной клинической картиной. Это такие заболевания, как синдромы Марфана и Элерса–Данло и несовершенный остеогенез [7].

Проявления

В последние годы НДСТ все больше влияет на развитие некоторых заболеваний [3]. НДСТ диагностируют в том случае, когда выявляемые фенотипические проявления не вписываются ни в одну из типичных наследственных нозологий соединительной ткани [8]. Фенотипические проявления НДСТ в основном делят на группы в соответствии с органами и системами, которые включены в патологический процесс (табл. 1) [9–11].

Согласно классификации Т.Ю. Смольновой и соавт. выделяют 3 степени выраженности НДСТ: до 9 баллов уместно рассуждать о легкой степени тяжести, где 1 балл равен одному фенотипическому признаку, от 10 до 16 – средней степени тяжести, более 17 баллов – тяжелой степени тяжести [12].

НДСТ в контексте акушерской практики

Роль НДСТ в формировании акушерских осложнений показана в немногочисленных исследованиях в России и странах СНГ. Согласно этим данным беременные с НДСТ чаще имеют осложненное течение беременности, сопровождающееся угрозой прерывания, несостоятельностью шейки матки, преждевременным разрывом плодных оболочек, преэклампсией и плацентарной недостаточностью (ПН) [13–19].

По итогам одного из исследований, нацеленного на установление механизмов патогенеза привычного невынашивания на ранних сроках при наличии НДСТ, обнаружено

состояние эндометрия, которое характеризуется морфологическими изменениями, не соответствующими дню и фазе менструального цикла, что говорит об отставании этапа секреции, неадекватном ангиогенезе и синтезе коллагена вследствие снижения фибринолитической активности. Нам известно, что существенную роль в процессе миграции и имплантации оплодотворенной яйцеклетки играют аспекты адгезии и инвазии, включая фибринолитическую активность, которая свойственна эндометрию в норме. Авторы не отрицают, что при наличии НДСТ в эндометрии в условиях нарушенного фибринолиза формируется тромбофилия, которая воздействует на I этап цитотрофобласта, что дает возможность прогрессирования беременности. Интересно, что выявлен избыток магния в эндометрии, который объясняют перераспределением магния с накоплением его ионов в тканях матки при магнидефицитных состояниях. Также отмечено нарушение трансформации фибробластоподобных клеток, диссонанс системы ферментов, а именно ММР-9 и ТИМР-1, что также может служить одним из звеньев патогенеза в невынашивании беременности [20].

Вопрос невынашивания беременности женщин с ДСТ в сочетании с наследственной тромбофилией (НТ) изучали в работе Т.А. Демур и соавт., в результате чего выявлена предрасположенность к нарушенной имплантации за счет генетически детерминированного ремоделирования эндометрия, что приводит к развитию бесплодия и нарушению исходов беременности. При наличии у пациентов с НДСТ НТ зафиксировано повреждение рецептивности эндометрия, что характеризуется нарушением развития эндометрия, понижением числа зрелых пиноподий в поверхностном эпителии эндометрия, вдобавок дефектом микроциркуляции, что подтверждается на молекулярном уровне усилением экспрессии PAI-1. В итоге в эндометрии прогрессируют микротромбозы, что ведет к местной ишемии. Такие изменения препятствуют инвазии бластоцисты в эндометрий. Морфологическое доказательство дефекта рецептивности эндометрия – установление микротромбозов, очагов дезорганизации и очагового склероза в эндометрии. Плюс ко всему отмечается нарушение адгезии и имплантации бластоцисты, на которое косвенно указывает снижение экспрессии LIF и остеопонтина, что сокращает их накопление в пиноподиях [8].

При прогрессировании беременности в условиях НДСТ ряд авторов отмечают повышение рисков ее невынашивания с увеличением срока. Присутствие НДСТ увеличивает вероятность формирования угрозы прерывания беременности в I триместре в 2,7 раза, во II и III триместрах – в 3,4 и 3,9 раза [21].

Известно, что основной компонент соединительной ткани шейки матки – коллаген, который имеет специфическое строение в различных частях шейки матки и обеспечивает ее механическую прочность [22]. Таким образом, дефекты коллагеновых волокон шейки матки при НДСТ влияют на репродуктивную функцию женщины и течение беременности в связи со структурными изменениями шейки матки, а именно ее преждевременным укорочением и расширением внутреннего зева, что может привести к преждевременным родам (ПР) [23].

В работе Т.В. Ибадовой и соавт. подтверждается такое наблюдение при исследовании группы беременных с угрозой ПР. Выявлены фенотипы НДСТ у 97,5±2,5% беременных в группе с угрозой ПР, с привычным невынашиванием беременности и коррекцией истмико-цервикальной недостаточности при помощи пессария в анамнезе, у 90,0±6,9% в группе с угрозой ПР и коррекцией истмико-цервикальной

Таблица 1. Фенотипические проявления НДСТ [9–11]**Table 1. Phenotypic manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia [9–11]**

Костно-суставные изменения	• Долихостеномелия: отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему <0,86, размах рук / рост $\geq 1,05$, отношение длины стопы / рост >15%, отношение длины кисти / рост >11% • Арахнодактилия («паучьи пальцы») • Симптомы запястья и большого пальца • Килевидная деформация грудной клетки • Воронкообразная деформация грудной клетки • Сколиотическая деформация позвоночника, кифоз • Кифосколиоз • Синдром «прямой спины» • Протрузия вертлужной впадины • Ограничение выпрямления локтя до 170° и менее • Деформации черепа (долихоцефалия, энтофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия) • Арковидное небо • Искривление носовой перегородки • Нарушение роста и скученность зубов
Изменения кожи и мышц	• Тонкая, легкоранимая, вялая, сухая, растяжимая (>3 см) кожа • Атрофические стрии • Заживление в виде широких атрофических рубцов по типу «папиросной бумаги» • Келлоидные рубцы • Маллюскоидные псевдоопухоли и сфероидные образования в области локтей и колен • При проведении проб щипка, жгута и манжетки появление кровоподтеков, экхимозов, петехий • Ломкость костей
Признаки НДСТ сердечно-сосудистой системы	• Пролапсы клапанов • Миксоматозная дегенерация клапанных структур • Дилатация фиброзных колец • Пролабирование межжелудочковой перегородки • Аневризма межпредсердной перегородки • Расширение корня аорты • Расширение ствола легочной артерии в возрасте до 40 лет при отсутствии периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины • Расширение или расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет • Аневризмы, снижение диаметра и повышенная извитость артериальных сосудов • Диссекция или разрыв сосуда с кровоизлиянием во внутренние органы в молодом возрасте • Структурные изменения абдоминальной сосудистой системы • Хроническая гипотензия

недостаточности при помощи пессария без отягощенного акушерского анамнеза и у $20,0 \pm 9,2\%$ в контрольной группе практически здоровых женщин. Таким образом, порог фенотипической стигматизации в 1 и 2-й группах оказался достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной. Среди беременных женщин, подверженных риску ПР при недостаточности шейки матки, выявлена высокая частота диспластической стигматизации, которая может свидетельствовать о молекулярно-генетических механизмах развития коллагенопатии при такой акушерской патологии [24].

Е.В. Фотина и соавт. также выявили, что у пациенток с более выраженной НДСТ наблюдается более раннее (г-Спирмена = -0,26) и более значимое (г-Спирмена = -0,29) укорочение шейки матки и раскрытие внутреннего зева (г-Спирмена = 0,28). Также отмечено, что у пациенток с НДСТ значимо чаще происходят ПР ($p = 0,02$) [25]. Не менее интересна роль НДСТ в развитии преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО). При проведении морфологического исследования (гистологическое и иммуногистохимическое исследования, электронная микроскопия) внеплацентарных оболочек (ВО) у пациенток с НДСТ выявлено нарушение ги-

Таблица 1. Фенотипические проявления НДСТ [9–11] (Окончание)**Table 1. Phenotypic manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia [9–11] (End)**

Признаки НДСТ органа зрения	• Миопия • Плоская роговица • Увеличение длины оси глазного яблока по УЗИ • Подвывих (вывих) хрусталика • Гипопластическая радужная оболочка или гипопластическая мерцательная мышца, вызывающая миоз • Голубые склеры
Признаки НДСТ бронхолегочной системы	• Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов) • Апикальные буллы • Спонтанный пневмоторакс
Признаки НДСТ верхних мочевых путей	Нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы
Признаки НДСТ желудочно-кишечного тракта	• Несостоятельность жомов желудочно-кишечного тракта (кардии желудка, баугиниевой заслонки), моторно-тонические нарушения (рефлюксы) • Нарушения фиксации органов (гастроптоз, колоноптоз, птоз желчного пузыря) • Изменения размеров и длины полых органов (удлиненный желчный пузырь, перегибы желчного пузыря, мегаколон, долихосигма и др.) • Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника
Признаки НДСТ системы крови	Тромбоцитопатии, коагулопатии, гемоглобинопатии
Признаки НДСТ нервной системы	• Расстройства вегетативной нервной системы. • Диспластическая полиневропатия
Психические расстройства и расстройства поведения при НДСТ	• Невротические расстройства, депрессии, тревожность, ипохондрия, обсессивно-фобические расстройства, нервная анорексия • Соматоформные расстройства. Неврастения

стоархитектоники и увеличение экспрессии MMP-9 в клетках ВО, которое рассматривают как проявление дезорганизации соединительной ткани и одно из звеньев патогенеза ПРПО на фоне НДСТ. Также в ВО после родов женщин с НДСТ установлен субамниальный отек, дезориентация и фрагментация коллагеновых структур компактного слоя, изменение структуры щеточной каемки амниотического эпителия, преобладание вакуолизированных форм цитотрофобласта. Структурные изменения сопровождались изменением функции клеток ВО, установленным при иммуногистохимическом исследовании, в форме увеличения экспрессии MMP-9 амниоцитами и клетками цитотрофобласта. Пролиферация амниотического эпителия, упорядоченное расположение коллагеновых волокон и крупные, продольно ориентированные фибробласты также отмечены при ПРПО. При ПРПО в условиях НДСТ отмечено изменение функции клеток ВО в виде увеличения экспрессии MMP-9 в амниоцитах и клетках цитотрофобласта. Последнее сопровождается повышенным протеолизом экстрацеллюлярного матрикса [26]. Таким образом, причиной неполноценности амниотической оболочки могут служить все указанные нарушения как проявление дезорганизации соединительной ткани, что может рассматриваться как одно из звеньев патогенеза ПРПО на фоне НДСТ [27].

Чрезвычайно важен вопрос формирования ПН при НДСТ [14], которая проявляется развитием синдрома задержки роста плода (СЗРП) и подтверждена в рамках морфологического исследования. В исследовании участвовали 90 беременных женщин в сроки гестации 22–36 нед: 60 с НДСТ (основная группа) и 30 соматически здоровых женщин с течением беременности без патологии (группа контроля). При морфологическом исследовании у основной группы обнаружено недостоверное увеличение частоты

встречаемости плацент неправильной формы, с дополнительными дольками (30,8%; $p=0,1445$), также последы данной группы имели нефизиологичное прикрепление пуповины (53,8%), из них парамаргинальное прикрепление выявлено в 30,8%, краевое – в 15,4% и оболочечное – в 7,7%. Пуповины основной группы имели патологические изменения следующего характера: извитость (78,2%), варикозное расширение пупочной вены (61,8%), отек (23,6%), в 1 случае выявлены ложные узлы. В 9 плацентах основной группы визуально отмечены отек с расслоением, очаги уплотнений и мелкоочаговые кровоизлияния в плодных оболочках, в 47,2% плацент зафиксировано увеличение количества промежуточных ворсин с отеком стromы и открытием стромальных каналов, в 9 плацентах основной группы (16,4%) присутствует вариант промежуточных незрелых ворсин. Частота развития процессов адаптации и компенсации в плацентах основной группы ниже, чем в группе контроля. На основании изложенного выявленные патологии пуповины, нарушения созревания ворсинчатого хориона и слабо-развитые адаптивно-компенсаторные процессы в плаценте могут послужить триггером ПН, которая сопровождает беременность, протекающую на фоне НДСТ [28].

По результатам другого исследования (2022 г.) авторы склоняются к мнению, что основное патогенетическое звено плацентарной дисфункции с высокоустойчивым кровотоком в артериях пуповины у беременных с синдромом НДСТ – нарушение функциональной дифференцировки ворсинок, а именно преобладание ворсинок крупного и среднего размера с суженным просветом артериальных, веноулярных и капиллярных сосудов и артериальным спазмом и венозным полнокровием, а также с многочисленными хаотично склерозированными ворсинками, указывающими на I и II стадии ПН. В межворсинчатом пространстве содержится большое количество фибринов, которые сужают его и приводят к нарушению микроциркуляции и гипоксии ткани плаценты [29].

Определена большая частота ПН у женщин с НДСТ, что отмечено у 42,1–43,0% обследованных женщин в работе Т.С. Фадеевой и соавт. Основными клиническими проявлениями ПН у беременных с НДСТ были хроническая внутриутробная гипоксия и СЗРП, выявленные в 48,7% при 1-й, 48,9% при 2-й и в 64,3% при 3-й степени тяжести ДСТ [30].

В СНГ также опубликовали результаты исследования, проведенного среди беременных с проявлениями НДСТ: риск формирования плацентарных нарушений на 227% (доверительный интервал 172,6–281,4) выше, чем в группе без ДСТ [21].

Аналогичные данные получены в исследовании, которое включало пациенток в возрасте до 18 лет с НДСТ. Отмечено, что акушерские осложнения имели место у большинства несовершеннолетних беременных (77,2%), причем у девочек с наличием ДСТ они встречались значительно чаще (89,38% против с 57,75%), чем в группе сравнения без ДСТ: преэклампсия – в 2,2 раза; плацентарные нарушения – в 1,8 раза; внутриутробная гипоксия и СЗРП – соответственно в 1,9 и 2,0 раза [31].

Ранее уже выявляли связь между степенью тяжести НДСТ и акушерскими осложнениями, и проведено исследование с целью выявить данную закономерность. Авторы пришли к мнению, что с увеличением степени тяжести проявления ДСТ у обследуемых также обнаружена тенденция увеличения удельной массы тела женщин с угрозой досрочного прерывания беременности в I, II и III триместрах; прирост угрозы прерывания беременности составил +6,6, +12,1, +9,6% для средней степени и +8,2, +12,8, +18,6% для тяжелой степени ДСТ относительно легкой степени дан-

ной соматической патологии ($p>0,05$). Досрочное окончание беременности произошло у значительно большей доли женщин с тяжелой степенью ДСТ в виде самопроизвольного выкидыша (10,7%; $p<0,05$) и преждевременных родов (35,7%; $p<0,01$) по сравнению с обследуемыми с легкими и средними проявлениями ДСТ, где указанные осложнения беременности установлены в 1,3–1,2 и 13,2–11,6% случаев соответственно [30, 31].

Также акушерские осложнения при НДСТ связаны с изменениями в системе гемостаза. Общее мезенхимальное происхождение соединительной ткани и системы кроветворения объясняет эту зависимость [32]. В результате исследования в I триместре беременности у пациенток с НДСТ содержание всех форменных элементов крови ниже, чем у беременных без НДСТ, также по мере прогрессирования беременности у пациенток основной группы снижается содержание эритроцитов в единице объема крови, причем это снижение сопровождается параллельным уменьшением концентрации гемоглобина. У всех беременных с НДСТ зафиксировано выраженное снижение количества тромбоцитов. Некоторое снижение уровня тромбоцитов характерно для III триместра беременности на фоне физиологической беременности, но оно не должно выходить за рамки допустимых показателей. В случае с женщинами с НДСТ во II триместре 25% из них имели показатели содержания тромбоцитов ниже физиологической нормы, а в III триместре их доля достигла почти 50%. В норме агрегационная активность тромбоцитов имеет возрастающую тенденцию по мере развития беременности. Тенденция роста агрегационной активности тромбоцитов наблюдается и в группе женщин с НДСТ, но выражена меньше. Накануне родов тромбоцитарное звено гемостаза у пациенток с НДСТ оказывается в состоянии функциональной ямы. У пациенток основной группы агрегация с коллагеном имела нисходящую тенденцию по мере прогрессирования степени тяжести ДСТ, находясь несколько ниже уровня нижней границы нормы у пациенток с НДСТ 1-й и 2-й степени и значительно ниже нормы – с НДСТ 3-й степени. Из этого следует, что изучение особенностей гемостаза у пациенток с НДСТ особенно актуально в акушерстве, где всякое изменение реологии системы гемостаза может стать пагубным [33].

Диагностика

Помимо выявления фенотипических проявлений НДСТ, в настоящее время для ее диагностики используются преимущественно биохимические, иммунохимические и иммунофлуоресцентные методы исследования [34].

Так, один из маркеров диагностики НДСТ – оксипролин – аминокислота коллагена, отражающая катаболизм этого белка [35]. В результате одного из исследований авторы отметили увеличение содержания свободного оксипролина в крови и экскрецию его с мочой по мере увеличения срока гестации на фоне НДСТ. В I триместре в группах женщин с синдромом НДСТ этот маркер деструкции коллагена достоверно ($p<0,05$) не отличался (основная – $53,6\pm8,1$ мкмоль/сут, сравнения – $51,5\pm3,2$ мкмоль/сут), однако более чем в 2 раза превышал контрольные показатели ($22,4\pm2,2$ мкмоль/сут). Экскреция оксипролина у здоровых беременных к III триместру была в 2 раза ниже ($30,16\pm2,71$ мкмоль/сут). Однако у женщин в группе сравнения уровень выведения оксипролина с мочой на 30% превышал показатели в основной группе (сравнения – $78,4\pm8,7$ мкмоль/сут) и в 4 раза превышал контрольные [36].

Ряд других авторов предлагают для диагностики НДСТ исследовать уровень магния в крови. Так, в работе Н.В. Ни-

кифоровой и соавт. выявлено, что у пациенток с НДСТ отмечается достоверно более низкая концентрация этого макроэлемента в эритроцитах. В I триместре снижение содержания магния в эритроцитах встречалось в 64,5% случаев, во II – в 70,9%, в III – в 80,6%. Также отмечено, что содержание магния в эритроцитах менее 1,65 ммоль/л в I триместре служит прогностическим критерием угрожающего выкидыша, а именно формирования ретрохориальных гематом [37, 38].

Стоит отметить, что лабораторные тесты, основанные на определении продуктов распада коллагена и белков внеклеточного матрикса, дают ориентировочные результаты и позволяют лишь заподозрить наличие или тип ДСТ. В последнее время все чаще отмечается важность генетических тестов, которые позволяют точно диагностировать наличие нозологии, основанное на выявлении мутаций в соответствующих причинных генах, а именно в данном контексте коллагеновых генах или генах белков внеклеточного матрикса [2].

Так, в результате исследования Н.Е. Кан и соавт. определены генетические маркеры, которые сопряжены с развитием осложнений беременности и родов у пациенток с высокой и умеренной степенью НДСТ. Это генотипы C/C гена *IL6*: 174 C>G, G/C гена *VEGFA*: -634 G>C, 6A/6A гена *MMP3*: 1171 5A>6A, A/A гена *MMP9*: 855 A>G. Таким образом, выявленные полиморфизмы генов могут быть использованы в качестве маркеров для предвидения риска развития акушерских и неонатальных осложнений [39].

Заключение

Подводя итоги, нельзя не отметить, что НДСТ остается в ряду недоисследованных нозологий. Важно продолжать изучать ее влияние на течение беременности, а именно патогенетический механизм прерывания беременности. Приведенные данные показали, что вопросов остается еще очень много и важно продолжать исследования в этой области для дальнейшего совершенствования методов диагностики, разработку тактики ведения пациенток с НДСТ и эффективных стратегий ее коррекции для улучшения качества медицинской помощи этой категории пациенток с целью повышения репродуктивной функции и качества жизни женщин России.

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 of interests.

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

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

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

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

Литература/References

1. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Бабичева И.А., и др. Роль дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике. *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(6):897-904 [Gasparov AS, Dubinskaya ED, Babicheva IA. Role of connective tissue dysplasia in obstetrics and gynecology. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2014;95(6):897-904 (in Russian)]. EDN:SZNTQX
2. Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Акатова А.В., и др. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медицинское информационное агентство, 2017 [Nechaeva GI, Martynov AI, Akatova AV, et al. *Displaziia soedinitelnoi tkani: serdechno-sosudistye izmeneniia, sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2017 (in Russian)]. EDN:YRJBWV
3. Золото Е.В. Дисплазия соединительной ткани – проблема в современной медицине. *Университетская клиника*. 2018;4(29):109-16 [Zoloto EV. *Displaziia soedinitelnoi tkani – problema v sovremennoi meditsine*. *Universitetskaya Klinika*. 2018;4(29):109-16 (in Russian)]. DOI:10.26435/UC.V014(29).252
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009 [Kadurina TI, Gorbunova VN. *Displaziia soedinitelnoi tkani. Rukovodstvo dlia vrachei*. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2009 (in Russian)].
5. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Лечащий врач*. 2008;2:22-8 [Nechaeva GI, Iakovlev VM, Konev VP, et al. *Displaziia soedinitelnoi tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie*. *Lechashchii Vrach*. 2008;2:22-8 (in Russian)]. EDN:IJPXEP
6. Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;3(1-2):137-209 [Martynov AI, Nechaeva GI. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniiu i reabilitatsii patsientov s displaziiami soedinitel'noi tkani (pervyi peresmotr)*. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018;3(1-2):137-209 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2018.13037
7. Друк И.В., Рождественский А.С., Смяловский Д.В., и др. Церебральный сосудистый синдром дисплазии соединительной ткани как причина субарахноидальных кровоизлияний у пациентов молодого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12-2):15-22 [Druk IV, Rozhdestvenskii AS, Smyalovsky DV, et al. *Cerebral vascular syndrome of connective tissue dysplasia as a cause of subarachnoid hemorrhage in young patients*. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12-2):15-22 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201811812215
8. Демур Т.А., Коган Е.А., Занозин А.С., Колосовский Д.Ю. Морфологический субстрат и молекулярные механизмы нарушений исходов беременности у женщин с наследственными тромбофилиями и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Архив патологии*. 2018;80(5):33-9 [Demura TA, Kogan EA, Zanozin AS, Kolosovsky DYU. *The morphological substrate and molecular mechanisms of impaired pregnancy outcomes in women with hereditary thrombophilias and undifferentiated connective tissue dysplasia*. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2018;80(5):33-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/ptol20188005133
9. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Друк И.В., и др. Основные направления в лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2014;8:70 [Nechaeva GI, Drokina OV, Druk IV, et al. *Osnovnye napravleniia v lechenii patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani*. *Lechashchii Vrach*. 2014;8:70 (in Russian)]. EDN:SKHIOH
10. Небышинец Л.М. Фенотипические маркеры соединительнотканной дисплазии в акушерской практике. БГМУ в авангарде медицинской

- науки и практики: рецензируемый ежегодный сборник научных трудов: в 2 т. Минск, 2024. Вып. 14, т. 1: Клиническая медицина. С. 157-64 [Nebyshinets LM. Fenotipicheskie markery soedinitelnotkannoi displazii v akusherskoi praktike. BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: retsenziруемый ezhegodnyi sbornik nauchnykh trudov: 2 vol. Minsk, 2024. Vyp. 14, t. 1: Klinicheskaya meditsina. P. 157-64 (in Russian)].
11. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия*. 2019;(7) [Nedifferentsirovannye displazii soedinitelnoi tkani (proekt klinicheskikh rekomendatsii). *Therapy*. 2019;(7) (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2019.7.9-42
 12. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., и др. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин. *Клиническая медицина*. 2003;81(8):42-7 [Smolnova TYu, Buyanova SN, Savelyev SV. The phenotypical symptom complex of connective tissue dysplasia in females. *Klinicheskaya Meditsina*. 2003;81(8):42-7 (in Russian)]. EDN:OJXUZN
 13. Шишловская В.С. Течение беременности, родов и их исходы при плацентарных нарушениях у пациенток на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященный 95-летию со дня рождения профессора Обухова Геннадия Алексеевича. Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2019; с. 551-2 [Shishlovskaya VS. Tchenie beremennosti, rodov i ikh iskhody pri platsentarnykh narusheniakh u patsientok na fone nedifferentsirovannoi displazii soedinitelnoi tkani. Sbornik materialov konferentsii studentov i molodykh uchenykh, posviashchennyi 95-letiiu so dnia rozhdeniia professora Obukhova Gennadiia Alekseevicha. Grodno: Grodnenskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2019; p. 551-2 (in Russian)]. EDN:OHIEPL
 14. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И., Сидоров А.Е., и др. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Практическая медицина*. 2018;6:39-44 [Smirnova TL, Gerasimova LI, Sidorov AE. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Prakticheskaya Meditsina*. 2018;6:39-44 (in Russian)]. EDN:YBTKOD
 15. Жабченко И.А., Олешко В.Ф. Особенности течения беременности и родов, состояния плода и новорожденного у женщин с нарушениями обтурационной функции шейки матки при гестации. *Охрана материнства и детства*. 2016;1(27):5-9 [Zhabchenko IA, Oleshko VF. Peculiarities of pregnancy course and delivery, fetus and newborn condition in women with obstructive failure of cervix function. *Okhrana Materinstva i Detsstva*. 2016;1(27):5-9 (in Russian)]. EDN:WKQUQZ
 16. Ильина И.Ю., Чикишева А.А. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(3):182-8 [Ilyina IYu, Chikisheva AA. Course of the pregnancy in women with connective tissue disorders. *RMZh. Mat i diita*. 2020;3(3):182-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188
 17. Грудницкая Е.Н., Небышинец Л.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у женщин репродуктивного возраста: одномоментное исследование. *Акушерство и гинекология*. 2024;5:100-6 [Grudnitskaya EN, Nebyshinets LM. Undifferentiated connective tissue dysplasia in women of reproductive age: cross sectional study. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2024;5:100-6 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2024.65
 18. Ibadova TV, Maliar VV, Maliar VV, Maliar VV. Peculiarity of adaptation of babies are born prematurely from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Wlad Lek*. 2021;74(10-2):2566-8. DOI:10.36740/WLek202110206
 19. Грудницкая Е.Н., Небышинец Л.М. Особенности исходов беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: обсервационное когортное проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(4):17-29 [Grudnitskaya EN, Nebyshynets LM. Pregnancy outcomes in patients with undifferentiated connective tissue disease: An observational cohort prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(4):17-29 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2024-31-4-17-29
 20. Перетятко Л.П., Гулиева З.С., Герасимов А.М., и др. Морфологические и функциональные изменения эндометрия при привычном невынашивании беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(1):14-20 [Peretiatko LP, Gulieva ZS, Gerasimov AM, et al. Endometrial morphological and functional changes in recurrent miscarriage in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(1):14-20 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201717114-20
 21. Новицкая Т.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска гестационных осложнений. *Журнал ГрГМУ*. 2022;20(6):637-41 [Novitskaya TV. Undifferentiated connective tissue dyplasia as a risk factor of gestational complications. *Zhurnal GrGMU*. 2022;20(6):637-41 (in Russian)]. DOI:10.25298/2221-8785-2022-20-6-637-641
 22. Khan S, Qadir M, Khalid A, et al. Characterization of cervical tissue using Mueller matrix polarimetry. *Lasers Med Sci*. 2023;38(1):46. DOI:10.1007/s10103-023-03712-6
 23. Косина Е.А., Шатунова Е.П., Линева О.И. Клинические особенности течения беременности у женщин с рубцом на матке при дисплазии соединительной ткани. *Практическая медицина*. 2022;20(3):74-8 [Kostina EA, Shatunova EP, Lineva OI. Clinical features of pregnancy in women with a scar on the uterus with connective tissue dysplasia. *Prakticheskaya meditsina*. 2022;20(3):74-8 (in Russian)]. DOI:10.32000/2072-1757-2022-3-79-87
 24. Ibadova TV, Maliar VV, Maliar VV, Maliar VV. Epidemiology of the prevalence of phenotypic signs undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in woman with miscarriages. *Wlad Lek*. 2021;74(4):880-3. DOI:10.36740/WLek202104112
 25. Фотина Е.В., Закирова Р.Р., Алексеенкова М.В., Панина О.Б. Дисплазия соединительной ткани в генезе истмико-цервикальной недостаточности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15(1):41-50 [Fotina EV, Zakirova RR, Alekseenkova MV, Panina OB. Connective tissue dysplasia in the genesis of cervical incompetence. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*. 2021;15(1):41-50 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.131
 26. Сарыева О.П., Перетятко Л.П., Вахромеев А.П., Парейшвили В.В. Патоморфология внеплацентарных оболочек при их преждевременном разрыве и недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин. *Архив патологии*. 2019;81(4):26-32 [Saryeva OP, Peretiatko LP, Vakhromeev AP, Pareishvili VV. Pathomorphology of extraplacental membranes in their premature rupture and undifferentiated connectivetissue dysplasia in women (in Russian only). *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2019;81(4):26-32 (in Russian)]. DOI:10.17116/ptol20198104126
 27. Лагутко Н.Н. Плацентарная недостаточность при артериальной гипотонии и недифференцированной дисплазии соединительной ткани: Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2018. Режим доступа: https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/autoref/9-861-1545735592_lagutko_natalya_nikolaevna.pdf. Ссылка активна на 14.01.2025 [Lagutko NN. Placentranaia nedostatocnost pri arterialnoi gipotonii i nedifferentsirovannoi displazii soedinitelnoi tkani: Cand. Sci. (Med.) Diss. Volgograd, 2018. Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/dsovet/autoref/9-861-1545735592_lagutko_natalya_nikolaevna.pdf. Accessed: 14.01.2025 (in Russian)].
 28. Сарыева О.П., Вахромеев А.П., Парейшвили В.В. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на формирование системы «мать-плацента-плод». *Детская медицина Северо-Запада*. 2020;8(1):303-4 [Saryeva OP, Vakhromeev AP, Pareishvili VV. Vlianie nedifferentsirovannoi displazii soedinitelnoi tkani na formirovanie sistemy «mat-platsenta-plod». *Detskaia Meditsina Severo-Zapada*. 2020;8(1):303-4 (in Russian)]. EDN:RPDCOS

29. Maliar V, Ibadova T, Maliar V, Maliar V. Morphofunctional peculiarities of the placenta in women with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome. *Wiad Lek.* 2022;75(10):2467-70. DOI:10.36740/WLek202210128
30. Фадеева Т.С., Молоканова М.В., Павлов О.Г. Влияние степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани на течение беременности. *Вестник новых медицинских технологий.* 2019;3 [Fadeeva TS, Molokanova MV, Pavlov OG. The influence of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia on pregnancy. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii.* 2019;3 (in Russian)]. DOI:10.24411/2075-4094-2019-16395
31. Фадеева Т.С., Геймерлинг В.Э., Юдина А.С. Роль степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани в течении родов и раннего послеродового периода. *Вестник новых медицинских технологий.* 2019;4 [Fadeeva TS, Geymerling VE, Yudina AS. The role of the degree of undifferentiated connective tissue dysplasia during childbirth and early postbirth period. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii.* 2019;4 (in Russian)]. DOI:10.24411/2075-4094-2019-16427
32. Комиссарова Л.М., Карачаева А.Н., Кесова М.И. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани. *Акушерство и гинекология.* 2012;3:4-8 [Komissarova LM, Karachayeva AN, Kesova MI. The course of pregnancy and labor in connective tissue dysplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2012;3:4-8 (in Russian)]. EDN:PGJPRH
33. Низаметдинов У.Р., Масленников А.В. Изменение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 180-летию клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. СПб.: СпецЛит, 2022 [Nizametdinov UR, Maslennikov AV. Changes in vascular-platelet hemostasis in pregnant women against the background of nondifferentiated connective tissue dysplasia. *Materialy vsearmeiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posviashchennoi 180-letiiu kliniki akusherstva i ginekologii Voenno-meditsinskoi akademii im. S.M. Kirova.* Saint Petersburg: SpetsLit, 2022 (in Russian)]. EDN:LYCLKW
34. Баранов В.С. Генетика и эпигенетика дисплазий соединительной ткани. *Педиатрия.* 2013;92(4):19-26 [Baranov VS. Genetika i epigenetika displazii soedinitelnoi tkani. *Pediatriia.* 2013;92(4):19-26 (in Russian)]. EDN:RKACYL
35. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф., и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. *Педиатр.* 2016;2 [Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. *Pediatr.* 2016;2 (in Russian)]. DOI:10.17816/PED725-39
36. Лунева Н.Н., Вустенко В.В., Чайка В.К. Клинико-статистическая оценка уровня оксипролина у беременных при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Тезисы XV Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» и VIII Общероссийской конференции «Контрверсии неонатальной медицины и педиатрии». Сочи: Редакция журнала StatusPraesens, 2021 [Luneva NN, Vustenko VV, Chaika VK. Kliniko-statisticheskaya otsenka urovnia oksiprolina u beremennykh pri sindrome nedifferentsirovannoi displazii soedinitelnoi tkani. Tezisy XV Obshcherossiiskogo nauchno-prakticheskogo seminarara „Reproduktivnyi potentsial Rossii: versii i kontraversii“ i VIII Obshcherossiiskoi konferentsii „Kontraversii neonatalnoi meditsiny i pediatrii“. Sochi: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2021 (in Russian)]. EDN:XSSBZV
37. Никифорова Н.В., Керимкулова Н.В., Громова О.А., и др. Клинико-диагностическое значение определения уровня магния в сыворотке крови и эритроцитах у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2020;25(3-4):80-3 [Nikiforova NV, Kerimkulova NV, Gromova OA. Clinical diagnostic significance of magnesium level determination in blood serum and erythrocytes in pregnant women with undifferentiated dysplasia of connective tissue. *Vestnik Ivanovskoi Meditsinskoi Akademii.* 2020;25(3-4):80-3 (in Russian)]. EDN:WRPPUD
38. Небышинец Л.М., Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л., Волковец Э.Н. Сывороточный магний у женщин с неблагоприятными исходами беременности в анамнезе. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2023;8(4):8-15 [Nebyshynets LM, Grudnitskaya EN, Voskresensky SL, Volkovets EN. Serum magnesium in women with a history of adverse pregnancy outcomes. *Fundamentalnaia i Klinicheskaya Meditsina.* 2023;8(4):8-15 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2023-8-4-8-15
39. Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю., и др. Акушерские осложнения и недифференцированная дисплазия соединительной ткани. *Клиническая и экспериментальная хирургия.* 2015;2(8). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/akusherskie-oslozhneniya-i-nedifferentsirovannaya-displaziya-soedinitelnoy-tkani>. Ссылка активна на 14.01.2025 [Kan NE, Tyutyunnik VL, Amiraslanov EYu. Obstetric complications and undifferentiated connective tissue dysplasia. *Klinicheskaya i Eksperimentalnaia Khirurgiya.* 2015;2(8). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/akusherskie-oslozhneniya-i-nedifferentsirovannaya-displaziya-soedinitelnoy-tkani>. Accessed: 14.01.2025 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Акушерская травма в генезе генитального пролапса: клинико-патогенетический анализ

М.Р. Оразов^{✉1}, В.Е. Радзинский¹, Ф.Ф. Миннуллина^{2,3}

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

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова»

Аннотация

Обоснование. Проплапс тазовых органов (ПТО) – значимая медико-социальная проблема с широкой распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости, существенным негативным влиянием на качество жизни и склонностью к рецидивированию после хирургической коррекции поддерживающих структур тазового дна. Несмотря на доказанную связь ПТО с акушерскими травмами, их вклад остается малоизученным.

Цель. Оценить частоту акушерских травм у пациенток с ПТО и определить возможности их профилактики.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование «случай-контроль» с участием 210 женщин (150 пациенток с ПТО, 60 – контроль), прошедших хирургическое лечение в 2023–2024 гг. Проанализирован акушерский анамнез: травмы промежности, эпизио-/перинеотомия, роды крупным плодом, тип родоразрешения. **Результаты.** Абсолютное число родов не влияло на риск развития ПТО ($p>0,05$), но осложненное течение родов было ключевым предиктором; у пациенток с акушерскими травмами риск ПТО повышен в 4,2 раза (относительный риск – ОР 4,20, 95% доверительный интервал – ДИ 1,68–8,78), с эпизио-/перинеотомией – в 8,8 раза (ОР 8,80, 95% ДИ 1,9–18,6), с макросомией плода – в 5,4 раза (ОР 5,40, 95% ДИ 3,35–13,43). Кесарево сечение не показало протективного эффекта в отношении профилактики ПТО ($p>0,05$).

Заключение. Акушерские травмы – значимый, но частично модифицируемый фактор риска ПТО. Профилактика макросомии, отказ от рутинной эпизиотомии и минимизация акушерского травматизма – ключевые направления снижения заболеваемости ПТО.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, дисфункция мышц тазового дна, акушерский травматизм, макросомия плода, эпизиотомия, перинеотомия, кесарево сечение

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Миннуллина Ф.Ф. Акушерская травма в генезе генитального пролапса: клинико-патогенетический анализ. Гинекология. 2025;27(3):223–227. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203395

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Obstetric trauma in the etiology of genital prolapse: Clinical and pathogenetic analysis. Case control study

Mekan R. Orazov^{✉1}, Viktor E. Radzinskiy¹, Farida F. Minnullina^{2,3}

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

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

³Sadykov City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia

Abstract

Background. Pelvic organ prolapse (POP) is a significant medical and social problem with a high prevalence and an upward trend in the incidence. It significantly impacts the quality of life and tends to relapse after surgical treatment of the supporting structures of the pelvic floor. Despite the proven association of POPs with obstetric traumas, their role remains poorly understood.

Aim. To assess the frequency of obstetric traumas in patients with POP and determine the directions for their prevention.

Materials and methods. A prospective case-controlled study was conducted involving 210 women (150 patients with POP and 60 control patients) who underwent surgical treatment in 2023–2024. Obstetric history was reviewed, including perineal trauma, episio-/perineotomy, large foetus, type of delivery.

Results. The absolute number of births did not affect the risk of POP ($p>0,05$); however, the complicated course of labor was a key predictor; in patients with obstetric traumas, the risk was 4.2 times higher (relative risk – RR 4.20, 95% confidence interval – CI 1.68–8.78), with episio-/perineotomy – 8.8 times higher (RR 8.80, 95% CI 1.9–18.6), with fetal macrosomy – 5.4 times higher (RR 5.40, 95% CI 3.35–13.43). Cesarean section did not show a protective effect on POP prevention ($p>0,05$).

Conclusion. Obstetric traumas are a significant but partially modifiable risk factor for POP. Prevention of macrosomia, avoidance of routine episiotomy, and minimization of obstetric traumas are key areas for reducing the POP incidence.

Keywords: pelvic organ prolapse, pelvic floor muscle dysfunction, obstetric trauma, fetal macrosomy, episiotomy, perineotomy, cesarean section

For citation: Orazov MR, Radzinskiy VE, Minnullina FF. Obstetric trauma in the etiology of genital prolapse: Clinical and pathogenetic analysis. Case control study. Gynecology. 2025;27(3):223–227. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203395

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Миннуллина Фарида Фоатовна – канд. мед. наук, зав. каф. акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, зав. отд.-нием гинекологии №2 ГАУЗ «ГКБ №7 им. М.Н. Садыкова»

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. ORCID: 0000-0003-4956-0466

Farida F. Minnullina – Cand. Sci. (Med.), Kazan (Volga region) Federal University, Sadykov City Clinical Hospital No. 7. ORCID: 0000-0001-8270-085X

Введение

Пролапс тазовых органов (ПТО) – патологическое состояние, связанное со смещением органов малого таза (матки, влагалищных сводов и стенок, мочевого пузыря, кишки) за пределы их естественного анатомического положения вследствие несостоятельности поддерживающих структур тазового дна [1].

ПТО остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, связанных со здоровьем женщин, вследствие широкого распространения, неуклонного роста заболеваемости, негативного влияния на качество жизни (КЖ), рецидивирующего течения и высокой частоты повторных операций после хирургической коррекции. В целом распространенность пролапса в женской популяции, по данным разных авторов, оценивается в 1,9–46,5% [2–4]. Среди пациенток, обращающихся за плановой гинекологической помощью, генитальный пролапс имеют 43–76%, а у 3–6% пациенток наблюдают десценцию органов малого таза за пределы гимена [5].

К 2050 г., по прогнозам аналитиков, следует ожидать прироста заболеваемости ПТО на 50% [1], что связано с демографической тенденцией к постарению населения. Это, безусловно, усилит финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

ПТО не является причиной смертности, но влияние выраженного пролапса на КЖ пациенток иначе как фатальным не назовешь. Симптомы недержания мочи, каловой инконтиненции и хронический дискомфорт (вплоть до болевого синдрома) существенно ограничивают не только профессиональную деятельность, но и повседневную активность женщин и их социальную адаптацию. ПТО – ведущее показание к гистерэктомии в постменопаузе (15–18% всех операций) [1]. В исследованиях показано, что пожизненный риск хирургической коррекции мягких тканей тазового дна может приближаться к 20% [5].

Однако есть еще один фактор, ставящий клиницистов в тупик: практическая непродотвратимость ПТО и отсутствие инструментов, позволяющих предпринимать первичные профилактические меры в отношении этого состояния [6–11].

В эпидемиологических исследованиях найдена корреляция ПТО с ожирением, сахарным диабетом, тяжелыми физическими нагрузками, вагинальными родами и акушерским травматизмом [5]. Из перечисленных факторов только ожирение и акушерский травматизм теоретически можно рассматривать как модифицируемые факторы риска. Однако на практике преодоление избыточной массы тела на популяционном уровне представляет собой еще более глобальную и трудно решаемую задачу, чем лечение ПТО.

В отношении модификации акушерских факторов, которые сегодня связывают с наибольшим риском ПТО спустя годы и десятилетия после родоразрешения, ситуация почти тупиковая. Теоретически родовые травмы в значительной степени также предотвратимы при правильном ведении беременности и родов, своевременном выявлении и устранении факторов риска. Однако полностью исключить родовой травматизм, перинео-/эпизиотомию абсолютно невозможно.

В настоящее время сохраняются проблемы в изучении вклада акушерской травмы в развитие ПТО:

- методологическая неоднородность (разной в определении «травмы», отсутствие градации тяжести);
- проблемы дизайна исследований – короткий срок наблюдения (в большинстве работ – 1–5 лет после родов, тогда как ПТО часто манифестирует через десятки лет),

наличие неконтролируемых переменных (дефекты коллагена/эластина, кумулятивное влияние устранимых и немодифицируемых факторов), эффект «перекрытия» (травмам часто предшествуют другие риски, например крупный плод, затяжные роды, что затрудняет изучение изолированного вклада);

- диагностические ограничения [субъективные оценки ПТО без применения стандартизированной шкалы POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification); игнорирование бессимптомных форм].

Очевидно, что современные исследования недооценивают комплексность патогенеза ПТО. Акушерские травмы – не изолированный фактор, а «пусковой крючок» для каскада процессов: окислительный стресс → ремоделирование матрикса → мышечная дистрофия и дифференцировка.

Таким образом, отсутствие консенсуса по ведению женщин группы риска по ПТО существенно затрудняет его профилактику. Выявление вклада родовой травмы в генез ПТО, причинно-следственных связей между акушерскими факторами (родовой травматизм, количество родов, масса тела плода) и ПТО критически важно для разработки эффективных профилактических программ. Исключительно интеграция этиопатогенетических подходов позволит перейти от синдромального лечения к персонализированной профилактике ПТО, что снизит нагрузку на систему здравоохранения и улучшит КЖ женщин.

Цель исследования – оценить частоту акушерских травм у пациенток с ПТО и определить возможности их профилактики.

Материалы и методы

Для изучения частоты акушерской травмы и факторов, непосредственно связанных с ней (крупный плод, многоплодная беременность), мы провели проспективное исследование «случай-контроль» с участием 210 пациенток, прооперированных в отделении гинекологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ (г. Казань, Республика Татарстан) в период 2023–2024 гг. В основную группу включены 150 больных с ПТО, в контрольную – 60 женщин с другими гинекологическими заболеваниями, но без ПТО.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18 лет и старше;
 - для основной группы – наличие клинически выраженного ПТО, требующего хирургического лечения;
 - для контрольной группы – отсутствие анатомического и симптоматического ПТО;
 - наличие подписанного информированного согласия.
- Критериями невключения служили:
- беременность и лактация;
 - острые инфекционные заболевания;
 - хронические заболевания в стадии декомпенсации;
 - злокачественные новообразования органов репродукции;
 - острые травмы;
 - отсутствие подписанного информированного согласия.

На основании результатов анкетирования проведен анализ акушерского анамнеза у пациенток с ПТО в сравнении с контрольной группой женщин с другими гинекологическими заболеваниями. Среди изученных нами показателей – количество беременностей, паритет родов, тип родоразрешения, макросомия плода, многоплодная беременность, перинео-/эпизиотомия, родовые травмы промежности и влагалища.

Статистический анализ выполнен в программе SPSS 26.0 (IBM Corp., США) и R 4.2.0. Статистическую значимость

определяли при $p < 0,05$. Данные представлены в виде непрерывных показателей с нормальным распределением: среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$); категориальные переменные – в виде абсолютных значений и процентных долей.

При сравнительном анализе для установления межгрупповых различий использован критерий Стьюдента (количественные данные); внутригрупповые сравнения – парный t -критерий или критерий Уилкоксона. Относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) рассчитан для количественной оценки влияния факторов риска на исходы. Многофакторные зависимости проанализированы с помощью логистической регрессии.

Результаты

По возрасту пациенток обе группы были сопоставимы, статистически значимой разницы не выявлено: в основную группу включены женщины 28–81 года (средний возраст – $60,0 \pm 13,5$ года), в контрольную – 26–79 лет (средний возраст – $59,8 \pm 12,4$ года); 86% пациенток с ПТО и 83,3% без ПТО были в возрасте 50 лет и старше; менопаузы достигли 80 и 78,3% пациенток соответственно. По росту разницы между группами также не отмечено: в основной группе этот показатель составлял от 145 до 176 см (средний рост – $160,15 \pm 3,4$ см); в контрольной – от 150 до 175 см (средний рост – $162,5 \pm 3,2$ см).

При сравнении данных репродуктивного анамнеза получены следующие результаты: число беременностей в группе женщин с ПТО составило в среднем $4 \pm 0,4$, без ПТО – $3,1 \pm 0,5$. У пациенток с ПТО было от 0 до 8 родов (среднее значение – $2,4 \pm 0,8$), без ПТО – от 1 до 4 (средний показатель – $2,2 \pm 0,6$). Паритет родов 3 и более отмечен у 34% женщин в основной группе и у 30% – в контрольной.

У 98% женщин с ПТО и у 83,3% группы контроля как минимум однократно были вагинальные роды, в том числе с оказанием инструментального пособия. Последний фактор отмечен у 1,3% пациенток с генитальным пролапсом и у 0% – без ПТО.

Макросомия плода подтверждена у 19,3% женщин основной группы и у 3,3% – группы контроля.

В основной группе у 42% пациенток в анамнезе отмечены травмы промежности и/или таза, в контрольной акушерский травматизм подтвержден у 10% женщин. В родах выполнена эпизио-/перинеотомия у 31,3 и 3,3% женщин соответственно. На многоплодную беременность указали 0,7% участниц основной группы и 3,3% – контрольной, на воспалительные заболевания органов малого таза – 10,7 и 13,3% соответственно.

Таким образом, у пациенток с ПТО репродуктивный анамнез характеризовался повышенной акушерской нагрузкой: среднее число беременностей составило $4,0 \pm 0,4$ против $3,1 \pm 0,5$ – в контроле ($p < 0,05$), тогда как паритет родов ≥ 3 (34% против 30%) и абсолютное число родов (2,4 против 2,2 соответственно) не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Это указывает на то, что в исследованной когорте формирование генитального пролапса предопределено не столько паритетом, сколько осложненным течением родов.

Критическими предикторами ПТО стали:

- макросомия плода (19,3% в группе ПТО против 3,3% в контроле, ОР 5,40, 95% ДИ 3,35–13,43; $p < 0,05$);
- травмы промежности (42% против 10%, ОР 4,20, 95% ДИ 1,68–8,78; $p < 0,05$);
- перинео-/эпизиотомия (31,3% против 3,3% соответственно, ОР 8,80, 95% ДИ 1,9–18,6; $p < 0,05$).

Инструментальное родоразрешение регистрировалось исключительно среди пациенток с пролапсом (1,3% против 0%), однако малая частота события не позволила установить статистическую значимость. Вагинальные роды преобладали в обеих группах, а небольшой перевес в основной группе не достиг статистической значимости (97,3% против 83,3%; $p = 0,058$). Протективный эффект кесарева сечения (КС) в отношении профилактики ПТО в нашем исследовании не подтвердился.

Нам было интересно также проанализировать связь негативных акушерских факторов с риском рецидива ПТО в основной группе обследованной когорты. Частота акушерской травмы, перинео-/эпизиотомии у женщин с рецидивами ПТО оказалась сопоставима (соответственно 43,75% против 41,8%, по 31,3% в обеих подгруппах).

Хотя статистически значимых различий между подгруппами с рецидивным и первичным ПТО не выявлено, интерпретация этих результатов требует учета ограничения: малая численность ($n = 15$) когорты с рецидивами увеличивает риск ошибки. Полученные данные не подтверждают роль перечисленных факторов в рецидивах, но и не исключают ее полностью. Для валидных выводов необходимы исследования с пропорционально представленными подгруппами.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают, что акушерские факторы остаются ключевыми частично модифицируемыми детерминантами первичного ПТО и смещают акцент с паритета родов на качество акушерского пособия. Очевидно, что именно в снижении родового травматизма, разработке и четком соблюдении алгоритма ведения женщин с родовой травмой в анамнезе следует искать пути первичной профилактики ПТО. Рецидивы, скорее, обусловлены не столько механическими повреждениями в родах, сколько прогрессирующей дистрофией фасции и мышц тазового дна, системной несостоятельностью соединительной ткани (дефекты синтеза коллагена), некурабельными клеточными нарушениями (оксидативный стресс, нарушение процессов регенерации мягких тканей тазового дна после хирургической коррекции).

Профилактика макросомии, минимизация травматичных вмешательств и отказ от рутинной эпизиотомии могут стать векторами усилий для снижения заболеваемости ПТО.

Обсуждение

Проведенное нами исследование подтвердило ведущую роль акушерских факторов в развитии первичного генитального пролапса. Полученные нами данные позволяют сместить акцент с общего паритета родов на качество акушерского пособия и наличие осложнений в родах.

Критические акушерские предикторы ПТО. Наше исследование позволило выявить 3 статистически значимых фактора риска:

- 1) травмы промежности/таза ассоциированы с увеличением риска ПТО в 4,2 раза (ОР 4,20, 95% ДИ 1,68–8,78);
- 2) перинео-/эпизиотомия повышала риск ПТО в 8,8 раза (ОР 8,80, 95% ДИ 1,9–18,6);
- 3) макросомия плода ассоциирована с 5,4-кратным ростом риска ПТО (ОР 5,40, 95% ДИ 3,35–13,43).

Эти данные согласуются с результатами крупных систематических обзоров. В частности, S. Schulten и соавт. (2022 г.) также подтвердили связь макросомии с повышенным риском ПТО (отношение шансов 1,04, 95% ДИ 1,02–1,06) [12], а L. Cattani и соавт. (2021 г.) показали, что инструментальное родоразрешение, часто сопровождающееся травмами промежности, увеличивает риск симптоматического ПТО в 2,5 раза (отношение шансов 2,51, ДИ 1,34–4,69) [13].

Однако наше исследование демонстрирует более высокие показатели ОР, особенно для эпизиотомии. Это может быть связано с особенностями выборки, а также с тем, что эпизио-/перинеотомию выполняли по показаниям (крупный плод, риск разрыва промежности), которые являются маркером уже осложненных родов, а не самостоятельной причиной.

Паритет родов и протективная роль КС. Хотя среднее число беременностей в группе ПТО было статистически значимо выше, по признакам «абсолютное количество родов» и «паритет» ≥ 3 нами не выявлено статистической значимости. Это важный вывод нашей работы, указывающий на то, что не количество родов, а их осложненное течение следует рассматривать как критический фактор риска ПТО.

Кроме того, в обследованной когорте нам не удалось подтвердить протективный эффект КС, что расходится с данными других исследований [13]. Это можно объяснить 2 причинами: во-первых, выборка женщин с КС в основной и контрольной группах могла быть недостаточной; во-вторых, как справедливо отмечается в литературе, изменения в тканях тазового дна начинаются уже во время беременности [13, 14], поэтому КС может не повышать риск ПТО, но и не защищает от него.

Рецидивы ПТО и гипотеза тканевой несостоятельности. Наши данные не выявили различий в частоте акушерского травматизма между подгруппами с первичным пролапсом и рецидивом ПТО. Частота травм у пациенток с рецидивами (43,75%) не отличалась от первичных случаев (41,8%; $p > 0,05$), а эпизиотомия встречалась одинаково часто (31,3% в обеих подгруппах), но эти данные в связи с малой численностью подгруппы с рецидивом ПТО следует интерпретировать с осторожностью.

Хотя интерпретация этих результатов ограничена малой численностью подгруппы с рецидивом ($n=15$), это позволяет нам выдвинуть гипотезу о том, что в основе рецидивов ПТО лежат не столько механические повреждения в анамнезе, сколько глубинные тканевые нарушения, предшествующие пролапсу, а также осложненное течение восстановительного периода после хирургической реконструкции. Эта гипотеза находит мощное подтверждение в современных фундаментальных исследованиях. Исследование Q. Wang и соавт. (2024 г.) на моделях животных показало, что родовая травма запускает каскад патологических процессов: дисрегуляцию ремоделирования коллагена, оксидативный стресс и несостоятельность репаративных механизмов [15]. Именно эти прогрессирующие дистрофические процессы – дефекты синтеза коллагена, некурабельные клеточные нарушения, ишемия мягких тканей тазового дна – могут быть основной причиной несостоятельности тазовой фасции и мышц, что и приводит к рецидивам ПТО после его хирургической коррекции.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Объем выборки, особенно подгруппы с рецидивом ПТО, мог быть недостаточен для выявления менее выраженных, но клинически значимых ассоциаций между акушерскими факторами и риском первичного ПТО/рецидива. Период с момента родоразрешения мог быть недостаточным для полной реализации отдаленных последствий акушерских осложнений в виде клинически манифестировавшего ПТО. Кроме того, хотя дизайн исследования был проспективным, но оценка некоторых анамнестических факторов (например, травм промежности в прошлом) опиралась на данные медицинской документации, что потенциально могло внести элемент систематической ошибки (погрешности) при сборе информации.

Выводы и практическая значимость

1. Ведущими частично модифицируемыми факторами риска первичного ПТО в исследованной когорте являются не паритет родов, а эпизио-/перинеотомия, макросомия плода и акушерский травматизм.
2. Протективная роль КС в отношении профилактики ПТО в нашем исследовании не подтвердилась.
3. Рецидивы ПТО, вероятно, в меньшей степени связаны с акушерским анамнезом и в большей – с биологическими особенностями ремоделирования соединительной ткани.

Полученные нами данные подчеркивают важность первичной профилактики, направленной на бережное ведение родов с минимизацией травматичных вмешательств, отказ от рутинной эпизиотомии, профилактику макросомии. Для предупреждения рецидивов усилия следует сосредоточить на выявлении пациенток с системной несостоятельностью соединительной ткани и разработке для них персонализированных методов лечения, направленных на улучшение регенерации тканей.

Заключение

На основании проведенного исследования мы можем сделать следующие выводы.

1. Статистически значимыми и независимыми предикторами ПТО в нашем исследовании являются макросомия плода (ОР 5,4), травмы промежности (ОР 4,2) и выполнение перинео-/эпизиотомии (ОР 8,8). При этом общий паритет родов не показал статистически значимой связи с развитием пролапса.
2. Не подтверждена протективная роль КС в отношении развития ПТО в исследованной когорте.
3. Роль акушерских факторов в рецидивировании ПТО не является определяющей. Не выявлено статистически значимых различий в частоте изученных акушерских осложнений между подгруппами с первичным пролапсом и его рецидивом.

Полученные данные обосновывают целесообразность:

- при формировании групп риска ПТО опираться прежде всего на наличие акушерских осложнений;
- смещения акцента в профилактике ПТО на снижение частоты осложнений в процессе родоразрешения.

Основными векторами таких усилий могут стать:

- профилактика макросомии плода;
- отказ от рутинной эпизиотомии;
- совершенствование методов ведения родов у женщин с высоким риском травматизма.

Перспективы дальнейших исследований связаны с углубленным изучением молекулярных механизмов несостоятельности соединительной ткани у пациенток с рецидивами ПТО.

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

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы (протокол №10 от 15.10.2024). 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 of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Minutes No.10 dated 15.10.2024). 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.

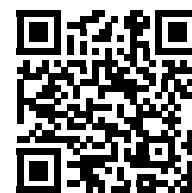
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Выпадение женских половых органов. Клинические рекомендации. М., 2024 [Vypadenie zhenskikh polovykh organov. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2024 (in Russian)].
2. Benti Terefe A, Gameda Gudeta T, Teferi Mengistu G, Abebe SS. Determinants of pelvic floor disorders among women visiting the gynecology outpatient department in wolkite university specialized center, wolkite, Ethiopia. *Obstet Gynecol Int.* 2022;13(2022):1-10. DOI:10.1155/2022/6949700
3. Malaekah H, Al Medbel HS, Al Mowallad S, et al. Prevalence of pelvic floor dysfunction in women in Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Women's Health.* 2022;18:174550652110722. DOI:10.1177/17455065211072252
4. Sawai M, Yuno C, Shogenji M, et al. Prevalence of symptoms of pelvic floor dysfunction and related factors among Japanese female healthcare workers. *Low Urin Tract Symptoms.* 2022;14(5):380-6. DOI:10.1111/luts.12455
5. Liu H, Wu W, Xiang W, Yuan J. Lifestyle factors, metabolic factors and socioeconomic status for pelvic organ prolapse: A Mendelian randomization study. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):183. DOI:10.1186/s40001-023-01148-w
6. Eggebo TM, Volloyhaug I. The pelvic floor during pregnancy and delivery: Can pelvic floor trauma and disorders be prevented? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(6):1012-4. DOI:10.1111/aogs.14875
7. Packet B, Page AS, Cattani L, et al. Predictive factors for obstetric anal sphincter injury in primiparous women: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;62:486-96. DOI:10.1002/uog.26292
8. Eggebo TM, Rygh AB, von Brandis P, Skjeldestad FE. Prevention of obstetric anal sphincter injuries with perineal support and lateral episiotomy: A historical cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103:488-97. DOI:10.1111/aogs.14742
9. Okeahialam NA, Sultan AH, Thakar R. The prevention of perineal trauma during vaginal birth. *Am J Obstet Gynecol.* DOI:10.1016/j.ajog.2022.06.021
10. Eggebo TM, Benediktsdottir S, Hjartardottir H, et al. Ultrasound examination of the pelvic floor during active labor: A longitudinal cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(9):1203-9. DOI:10.1111/aogs.14620
11. Hage-Fransen MAH, Wiezer M, Otto A, et al. Pregnancy- and obstetric-related risk factors for urinary incontinence, fecal incontinence, or pelvic organ prolapse later in life: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(3):373-82. DOI:10.1111/aogs.14027
12. Schulten SFM, Claas-Quax MJ, Weemhoff M, et al. Risk factors for primary pelvic organ prolapse and prolapse recurrence: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(2):192-208. DOI:10.1016/j.ajog.2022.04.046
13. Cattani L, Decoene J, Page AS, et al. Pregnancy, labour and delivery as risk factors for pelvic organ prolapse: A systematic review. *Int Urogynecol J.* 2021;32(7):1623-31. DOI:10.1007/s00192-021-04724-y
14. DeLancey JOL, Masteling M, Pipitone F, et al. Pelvic floor injury during vaginal birth is life-altering and preventable: What can we do about it? *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(3):279-94.e2. DOI:10.1016/j.ajog.2023.11.1253
15. Wang Q, Wu X, Wang S, et al. Mechanical stress-oxidative stress axis: Biological basis in the vaginal wall and pelvic floor muscles of rats with simulated birth injury. *Int Urogynecol J.* 2024;35(11):2141-52. DOI:10.1007/s00192-024-05943-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Реализация идеи прецизионного подхода в предоперационной подготовке пациенток перед гистероскопией

Т.В. Тазина^{✉1}, Ю.В. Габанян²

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия;

²АО «Группа Компаний „Медси“», Москва, Россия

Аннотация

Введение. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики и лечения внутриматочной патологии считается гистероскопия. Диагностические и хирургические гистероскопии – одни из наиболее часто выполняемых исследований и вмешательств в гинекологии. Несмотря на признанную безопасность гистероскопии, процедура не лишена рисков, что не позволяет считать ее простой операцией. Таким образом, вопросы безопасности проведения гистероскопии остаются актуальными.

Цель. Оценить целесообразность предоперационной подготовки с применением местного противомикробного препарата для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после проведения гистероскопии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ и клиник АО «Группа Компаний „Медси“» в период с февраля 2023 г. по август 2024 г. В проспективное исследование включены 143 женщины в возрасте от 18 до 45 лет, обратившиеся в гинекологические отделения для выполнения диагностической гистероскопии в связи с жалобами на аномальные маточные кровотечения и бесплодие, по результатам обследования имеющие промежуточный тип мазка при его микроскопической оценке в сочетании с абсолютным или условным нормоценозом по данным полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Пациентки случайным образом распределены на 2 группы. Экспериментальную группу составили 72 женщины, получающие в предоперационном периоде комбинированное противомикробное средство для местного применения в гинекологии Эльжина с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после выполнения гистероскопии. Контрольную группу составила 71 пациентка, которой такая терапия не проводилась. Препарат Эльжина (таблетки вагинальные с аппликатором – АО «ВЕРТЕКС», Россия) назначался интравагинально по 1 вагинальной таблетке 1 раз в день в течение 6 дней перед сном. В состав препарата Эльжина входят следующие компоненты: неомицина сульфат, орнидазол, преднизолона натрия фосфат, экконазола нитрат.

Результаты. При оценке течения послеоперационного периода отмечено, что в группе пациенток, которым проводилась предоперационная коррекция микробиотоза влагалища препаратом Эльжина, не зарегистрировано ни одного случая инфекционно-воспалительных осложнений. В контрольной группе в связи с развитием воспалительных заболеваний органов малого таза после проведения гистероскопии проводилась противовоспалительная, противомикробная, инфузионно-трансфузионная и десенсибилизирующая терапия у 5 (7%) пациенток.

Заключение. Персонализированный подход к предоперационной подготовке пациенток перед гистероскопией позволяет предупреждать инфекционно-воспалительные осложнения после этой манипуляции. В исследовании продемонстрирована целесообразность предоперационного применения препарата Эльжина (таблетки вагинальные с аппликатором) у пациенток с промежуточным типом мазка в сочетании с абсолютным или условным нормоценозом по данным полимеразной цепной реакции.

Ключевые слова: гистероскопия, микробиотоз влагалища, полимеразная цепная реакция, профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний, Эльжина
Для цитирования: Тазина Т.В., Габанян Ю.В. Реализация идеи прецизионного подхода в предоперационной подготовке пациенток перед гистероскопией. Гинекология. 2025;27(3):228–234. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203415

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики и лечения внутриматочной патологии считается гистероскопия. Диагностические и хирургические гистероскопии относятся к наиболее часто выполняемым исследованиям и вмешательствам в гинекологии и проводятся прежде всего с целью выяснения причины аномальных маточных кровотечений и репродуктивных проблем [1–3].

Несмотря на признанную безопасность вмешательства за счет его малоинвазивности, постоянного совершенствования эндоскопического оборудования, корректного подбора пациенток, привлечения к процедуре только обученных квалифицированных специалистов, оно не лишено рисков, что не позволяет считать гистероскопию полностью безопасной операцией. Распространенность осложнений гистероскопии, по оценкам мировых экспертов, составляет

0,7–1,6%, при этом приоритет принадлежит оперативным методикам [4–10]. Среди осложнений гистерорезектоскопии чаще всего встречаются патологии, обусловленные применением средств растяжения полости матки, травматические повреждения матки, кровотечения, инфицирование. Частота возникновения инфекционно-воспалительных осложнений после гистероскопии невысока и составляет 0,11–3,5% всех осложнений [11, 12]. Тем не менее тяжесть подобных осложнений чревата серьезной угрозой не только здоровью, включая развитие infertility, но и жизни пациентки за счет возможного развития пельвиоперитонита и инфекционно-токсического шока [13]. С целью профилактики подобных осложнений необходимо скрупулезное соблюдение показаний и особенно учет противопоказаний к проведению как традиционной, так и офисной гистероскопии. Абсолютные противопоказания для такого вмешательства – маточная

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тащина Татьяна Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова».
E-mail: tazina@inbox.ru

Габанян Юлия Валиковна – канд. мед. наук, АО «Группа Компаний „Медси“»

[✉]Tatiana V. Tazina – Cand. Sci. (Med.), Pavlov Ryazan State Medical University.
E-mail: tazina@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-1029-0390

Yuliia V. Gabanyan – Cand. Sci. (Med.), Group of Companies „Medsi“.
ORCID: 0009-0006-9066-9657

Implementation of the idea of a precision approach in the preoperative preparation of patients before hysteroscopy. An prospective study

Tatiana V. Tazina^{✉1}, Yuliia V. Gabanyan²

¹Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

²Group of Companies „Medsi“, Moscow, Russia

Abstract

Background. Currently, hysteroscopy is considered the "gold standard" for the diagnosis and treatment of intrauterine pathology. Diagnostic and surgical hysteroscopies are one of the most common interventions in gynecology. Despite the recognized safety of hysteroscopy, the procedure is not without risks, which does not allow it to be considered a simple operation. Therefore, the safety issues of hysteroscopy remain relevant.

Aim. To assess the benefits of preoperative preparation with a topical antimicrobial for the prevention of infectious and inflammatory complications after hysteroscopy.

Materials and methods. The study was conducted at the clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pavlov Ryazan State Medical University and the Group of Companies "MEDSI" clinics in the period from February 2023 to August 2024. The prospective study included 143 women aged 18 to 45 years admitted to gynecological departments for diagnostic hysteroscopy due to abnormal uterine bleeding and infertility. Microscopic examination in all patients showed an intermediate type of smear combined with absolute or conditional normocenosis according to real-time polymerase chain reaction data. Patients were randomized into two groups. The experimental group included 72 patients receiving a combined topical gynecological antimicrobial agent, Elgina, in the preoperative period to prevent infectious and inflammatory complications after hysteroscopy. The control group included 71 patients who did not receive this therapy. Elgina (vaginal tablets with applicator, JSC WERTEKS, Russia) was administered intravaginally, 1 vaginal tablet daily for 6 days before bedtime. Elgina contains neomycin sulfate, ornidazole, prednisolone sodium phosphate, and econazole nitrate.

Results. No cases of infectious and inflammatory postoperative complications were reported in the group of patients who underwent preoperative correction of vaginal microbiocenosis with Elgina. In the control group, 5 (7%) patients received anti-inflammatory, antimicrobial, infusion, transfusion, and desensitization therapy due to the development of pelvic inflammatory complications after hysteroscopy.

Conclusion. A personalized approach to the preoperative preparation of patients before hysteroscopy can prevent infectious and inflammatory complications after the procedure. The study demonstrated the benefits of preoperative use of Elgina (vaginal tablets with an applicator) in patients with an intermediate type of smear combined with absolute or conditional normocenosis according to polymerase chain reaction.

Keywords: hysteroscopy, vaginal microbiocenosis, polymerase chain reaction, prevention of infectious and inflammatory diseases, Elgina

For citation: Tazina TV, Gabanyan YuV. Implementation of the idea of a precision approach in the preoperative preparation of patients before hysteroscopy. An prospective study. Gynecology. 2025;27(3):228–234. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203415

беременность, острые воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), рак шейки матки [14, 15]. Относительное противопоказание – маточное кровотечение, затрудняющее полноценную визуализацию полости матки [16].

Кроме перечисленных противопоказаний, сопровождающихся, как правило, яркой клинической картиной и находящих отражение в лабораторных исследованиях, вероятными условиями для возникновения послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений могут быть имеющиеся бессимптомные нарушения микробиотоза влагалища или перенесенные ранее ВЗОМТ и ИППП [17, 18]. В отношении таких пациенток, не отмечающих клинических проявлений инфицирования, необходим индивидуальный подход к профилактике инфекционно-воспалительных осложнений при проведении гистероскопии. В публикациях рассматривают целесообразность профилактического применения антибактериальных препаратов, пробиотиков, проведения локальной деконтаминации влагалища перед манипуляциями [13, 17]. Особое внимание при этом необходимо уделять пациенткам, планирующим в будущем реализацию репродуктивной функции или имеющим в качестве показания для гистероскопии исключение маточного фактора бесплодия.

Цель исследования – оценить целесообразность предоперационной подготовки с применением местного противомикробного препарата для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после проведения гистероскопии.

Материалы и методы

Исследование проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад.

И.П. Павлова» и клиник АО «Группа Компаний „Медси“» с включением женщин, обратившихся в гинекологические отделения для выполнения диагностической гистероскопии в связи с жалобами на аномальные маточные кровотечения и бесплодие. Исследование проводилось в период с февраля 2023 г. по август 2024 г.

В исследовании приняли участие 143 женщины в возрасте от 18 до 45 лет включительно, в среднем 34,2±0,5 года. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании согласно Федеральному закону «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61.

Критерии включения в исследование:

- Показания для проведения гистероскопии – пациентки с обильными менструациями, межменструальными кровотечениями и проходящие обследование в связи с невозможностью достичь клинической беременности после 6–12 мес регулярной половой жизни без контрацепции.
- Промежуточный тип мазка, окрашенного по Граму, по данным микроскопического исследования, который характеризуется некоторым снижением представителей рода *Lactobacillus* – автохтонной флоры, поддерживающей колонизационную резистентность биотопа влагалища, а также наличием грамположительных кокков и грамотрицательных палочек [19].
- Данные анамнеза, отягощенного инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, выявление жалоб на возникающие эпизодически патологические выделения из половых путей.
- Абсолютный или условный нормоценоз по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием серийно выпускаемых и за-

регистрированных в соответствии с законодательством России наборов реагентов.

- Пациентки, способные понять предоставленную информацию о клиническом исследовании.
- Согласие на использование адекватных мер контрацепции в ходе всего исследования.
- Согласие воздерживаться от половых контактов на период участия в исследовании.
- Согласие не использовать какие-либо вводимые во влагалище средства (спермициды, тампоны, спринцевания, диафрагмы, презервативы) в течение 48 ч до первого визита и на протяжении всего исследования.

Критерии исключения:

- Необходимость проведения гистерорезектоскопии по данным ультразвукового исследования.
- Бактериальный вагиноз согласно критериям Амсея и данным ПЦР в реальном времени.
- Вагинит любой этиологии.
- Беременность или лактация либо планируемая в период исследования беременность.
- Другие заболевания вульвы или влагалища, которые могут затруднить интерпретацию результатов исследования.
- Гиперчувствительность к любому компоненту исследуемого препарата.
- Прием системных или местных противогрибковых, антибактериальных, антисептических или антипротозойных препаратов в течение 3 нед до скрининга.

Все пациентки перед проведением операции обследованы согласно действующим клиническим рекомендациям «Аномальные маточные кровотечения», разработанным Российским обществом акушеров-гинекологов, и клиническим рекомендациям «Женское бесплодие», которые разработали Российское общество акушеров-гинекологов и ООО «Российская ассоциация репродукции человека», одобренные Научно-практическим советом Минздрава России [20].

После сбора и анализа анамнеза заболевания каждой пациентке проведено гинекологическое обследование, включающее осмотр влагалища, шейки матки в зеркалах с целью исключения патологических изменений как причины аномальных кровотечений. Выполнено цитологическое исследование микропрепарата с экзо- и эндоцервикса методом традиционной или жидкостной цитологии. В качестве costest респонденткам старше 30 лет при отсутствии информации о носительстве вируса папилломы человека или, напротив, его наличии в предыдущих исследованиях произведено молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на выявление возбудителя папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска.

Все пациентки, подписавшие информированное согласие и включенные в исследование, случайным образом распределены в 2 группы. Экспериментальную группу составили 72 женщины, получающие в предоперационном периоде комбинированное противомикробное средство для местного применения в гинекологии Эльжина (АО «ВЕРТЕКС», Россия). Контрольную группу составила 71 пациентка, которой такая терапия не проводилась. Цель применения препарата Эльжина – профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после выполнения гистероскопии.

Препарат Эльжина назначался согласно инструкции по применению, интравагинально, по 1 вагинальной таблетке 1 раз в день в течение 6 дней перед сном с помощью аппликатора, находящегося в упаковке, в задний свод влагалища, что позволило избежать контакта слизистой оболочки с руками пациентки и обеспечить введение лекарства в область

наибольшей концентрации и разнообразия условно-патогенных микроорганизмов [21].

Эльжина – 4-компонентный лекарственный препарат. В каждую вагинальную таблетку входит неомицина сульфат 95,6 мг (в пересчете на неомицин 65 000 МЕ), орнидазол 500,0 мг, преднизолон натрия фосфат 4 мг (в пересчете на преднизолон 3,0 мг), эконазола нитрат 117,0 мг (в пересчете на эконазол 100,0 мг). **Орнидазол** представляет собой производное 5-нитроимидазола, обладающее антибактериальным, противопротозойным эффектом. Механизм его действия основан на изменении структуры ДНК чувствительных микроорганизмов, к которым относятся анаэробные бактерии и анаэробные кокки. Этот компонент активен и в отношении трихомонад. **Неомицина сульфат** – антибиотик из группы аминогликозидов. Блокируя биосинтез белков возбудителей, он препятствует образованию РНК микробной клетки и повреждает ее цитоплазматические мембраны, осуществляя бактериостатический и бактерицидный эффекты в отношении грамположительных (*Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei*, *Proteus spp.*) микроорганизмов. Резистентность к неомицину развивается крайне медленно [22]. **Эконазол** оказывает фунгицидное и бактерицидное действие. Реализуется этот эффект благодаря угнетению синтеза эргостерола – основного стерола мембран грибов, регулирующего проницаемость клеточной стенки микроорганизмов. Помимо этого, эконазол, препятствуя окислительной и перекисной активности ферментов, создает высокотоксическую концентрацию перекиси водорода внутри клетки, что приводит к повреждению ее внутриклеточных органелл и гибели микроорганизма. И наконец, **преднизолон в форме натрия фосфата**, являясь пролекарством, проявляет свойства глюкокортикостероида только после активации молекулы вследствие гидролиза ее под воздействием гидролаз тканей, поврежденных воспалением. Иными словами, противовоспалительный, противоаллергический и противоэкссудативный эффекты реализуются исключительно в случае активного воспалительного процесса. Такая форма топического преднизолон позволяет использовать его местное действие на воспаленную слизистую оболочку влагалища быстро и эффективно, а также минимизировать абсорбцию стероида в системный кровоток, предотвращая связанные с этим возможные резорбтивные нежелательные эффекты [23]. Благодаря содержанию перечисленных компонентов Эльжина реализует антибактериальный, противопротозойный, противогрибковый эффекты в очаге скопления микроорганизмов, а таблетированная форма выпуска позволяет более длительно осуществлять контакт с возбудителями и сохранять высокую концентрацию в очаге воздействия препарата.

Мы использовали имеющиеся на клинических базах возможности применения традиционной методики визуализации цервикального канала и полости матки, что сопровождается предварительным введением ложкообразного гинекологического зеркала, фиксацией шейки матки пулевыми щипцами на фоне общей неингаляционной анестезии при спонтанном дыхании. С целью морфологической диагностики, помимо визуального осмотра матки, с помощью биопсийных щипцов, введенных через тубус гистероскопа диаметром 8 мм, проводилась прицельная биопсия эндометрия.

Пациентки из экспериментальной и контрольной групп, перенесшие гистероскопию и планирующие в дальнейшем беременность, в последующем обследованы согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России «Женское бесплодие».

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ BM SPSS Statistics 26, StatTech v. 3.1.6 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

Результаты

Из акушерско-гинекологического анамнеза участвующих в исследовании женщин выяснен возраст наступления менархе, не отличающийся от среднепопуляционного и составляющий $12,2 \pm 0,7$ года. Среднее число беременностей составило $1,04 \pm 0,5$, аборт – $2,7 \pm 0,48$, родов – $0,8 \pm 0,04$. При этом жалобы на изменения менструальной функции предъявляли 92 (64,3%) пациентки, а в сочетании с бесплодием – 51 (35,7%).

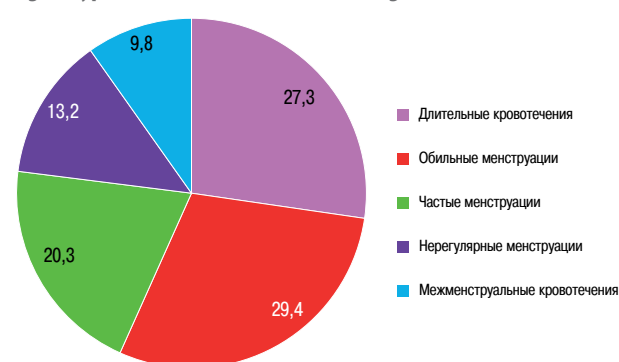
Аномальные маточные кровотечения в виде чрезмерных по длительности, т.е. более 8 сут, отмечались у 39 (27,3%) пациенток, избыточные по объему кровопотери, влияющие на самочувствие, встречались у 42 (29,4%) пациенток, с частотой менее 24 и более 38 сут – у 29 (20,3%), а нерегулярные, т.е. имеющие колебания от самого короткого до самого длинного цикла более 9 сут, зарегистрированы у 19 (13,2%) женщин, включенных в исследование. Симптомы межменструальных кровотечений отмечены у 14 (9,8%) женщин (рис. 1).

У 111 (77,6%) участвующих в исследовании отмечалась сопутствующая гинекологическая патология, среди которой лидировали такие нозологии, как ВЗОМТ – 42 (37,9%), аденомиоз – 25 (22,5%), миома матки – 23 (20,7%), доброкачественные новообразования яичников – 21 (18,9%); рис. 2.

Перенесенные ИППП зарегистрированы у 48 (34,0%) респонденток, в числе таковых зафиксированы хламидиоз – 10 (20,8%), трихомониаз – 3 (6,25%), инфекция, вызванная

Рис. 1. Варианты аномальных маточных кровотечений, %.

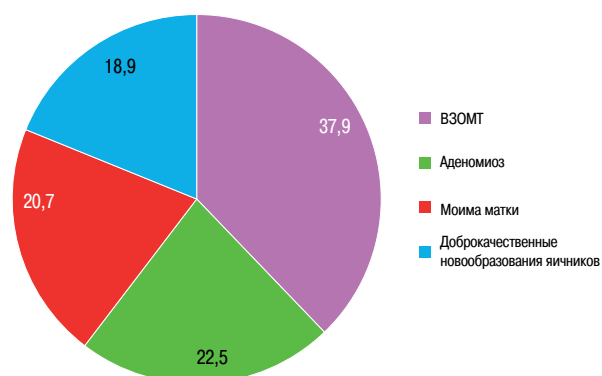
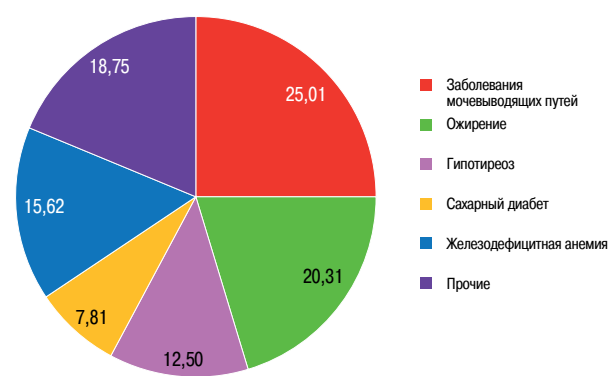
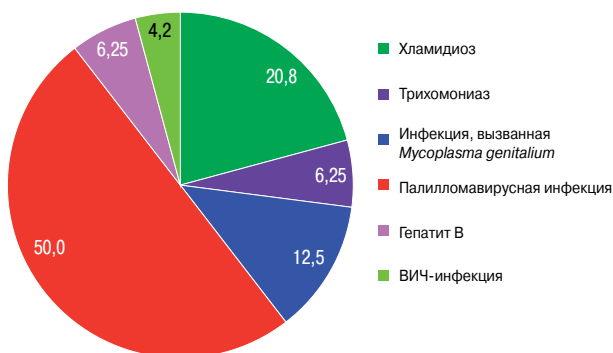
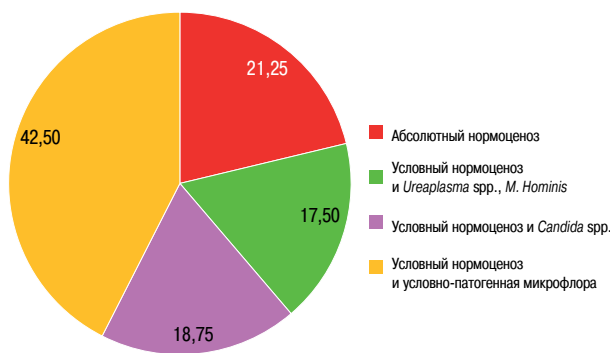
Fig. 1. Types of abnormal uterine bleeding, %.



Mycoplasma genitalium – 6 (12,5%), папилломавирусная инфекция – 24 (50,0%), гепатит В – 3 (6,25%), ВИЧ-инфекция – 2 (4,2%); рис. 3.

Соматический анамнез отягощен у 64 (44,6%) женщин. Среди экстрагенитальной патологии чаще всего отмечены заболевания мочевыводящих путей – у 16 (25%), ожирение – 13 (20,31%), гипотиреоз – 8 (12,5%), сахарный диабет – 5 (7,81%), железодефицитная анемия – 10 (15,62%), кроме того, у обследованных зафиксированы гипертоническая болезнь, врожденные пороки сердца, хронический гастрит, хронический холецистит в 12 (18,75%) случаях (рис. 4).

При анализе данных о состоянии микробиоценоза влагалища у включенных в исследование женщин получено не-

Рис. 2. Сопутствующие гинекологические заболевания, %.**Fig. 2. Gynecological comorbidities, %.****Рис. 4. Соматические заболевания, %.****Fig. 4. Somatic diseases, %.****Рис. 3. Перенесенные ИППП, %.****Fig. 3. History of sexually transmitted infections.****Рис. 5. Разновидности микробиоценоза, %.****Fig. 5. Types of microbiocenosis, %.**

сколько вариантов сочетания промежуточного типа мазка по классификации Е.Ф. Кирь при его микроскопической оценке и состояний биоценоза по данным ПЦР в режиме реального времени.

У 30 (21,25%) пациенток выявлен абсолютный нормоценоз влагалища. Вторая модификация – условный нормоценоз [24] – разновидность микробиоценоза влагалища, характеризующаяся доминированием лактобацилл (их доля более 80% от общей бактериальной массы) и присутствием ассоциантов микробиоценоза, таких как *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis* в количестве более 10^4 ГЭ/образец. Такой вариант фигурировал у 25 (17,5% пациенток). Помимо этого, в заключениях лаборатории у 27 (18,75%) обследуемых пациенток диагностирован условный нормоценоз, отличающийся преобладанием лактобацилл (их доля более 80% от общей бактериальной массы) и наличием ассоциантов микробиоценоза в виде *Candida* spp. в количестве более 10^4 ГЭ/образец. И наконец, у 61 пациентки (42,5%) обнаружен условный нормоценоз с преобладанием лактобактерий и присутствием условно-патогенной микрофлоры влагалища, среди которой в данной группе преобладали бактерии группы *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. (группа GPP), *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp., сем. *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* spp., *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. и др. (рис. 5).

Как правило, такого рода изменения не имеют клинических симптомов, часто встречаются у женщин репродуктивного возраста и рассматриваются как вариант нормы или транзитное состояние, не требующее лечения.

Решение о необходимости коррекции подобных состояний принимается с учетом клинической ситуации, напри-

мер планирования беременности у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом или подготовки к вагинальному оперативному лечению [25]. В случае необходимости терапии такого рода изменений предпочтительно применять интравагинальные препараты, чтобы гарантировать высокий уровень концентрации лекарственного препарата локально, максимально исключая системную абсорбцию действующих веществ.

При оценке течения послеоперационного периода отмечено, что в группе пациенток, которым проводилась предоперационная коррекция микробиоценоза влагалища препаратом Эльжина в течение 6 дней, не зарегистрировано ни одного случая инфекционно-воспалительных осложнений. В контрольной группе в связи с развитием ВЗОМТ после проведения гистероскопии проводилась противомикробная, инфузионно-трансфузионная и десенсибилизирующая терапия у 5 (7%) пациенток.

В ходе исследования при применении препарата Эльжина нежелательные реакции не отмечались.

Анализ состояния микробиоценоза влагалища методом ПЦР у респонденток экспериментальной группы после вмешательства фиксирует доминирование лактобактерий (их доля более 80% от общей бактериальной массы) и отсутствие ассоциантов микробиоценоза или их присутствие в количестве менее 10^4 ГЭ/образец (*Ureaplasma* spp., *M. hominis*, *Candida* spp., факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы).

Заключение

Ведение женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием маточного генеза, связанного с патологией эндо-

метрия, – безусловно, сложная задача, как и лечение женщин с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными нарушением функции эндометрия. Главный критерий благоприятного исхода в лечении таких пациенток – нормализация менструального цикла, наступление и вынашивание беременности. В связи с этим разработка и применение дополнительных методов персонифицированной профилактики, диагностики и лечения женщин, страдающих гинекологической патологией, становится приоритетной задачей специалистов в области акушерства и гинекологии.

Применение комбинированного противомикробного препарата Эльжина перед выполнением гинекологических операций у пациенток с промежуточным типом мазка при его микроскопической оценке в сочетании с абсолютным или условным нормоценозом по данным ПЦР и имеющих отягощенный анамнез по перенесенным ранее воспалительным заболеваниям урогенитального тракта, ИППП или жалобам на эпизодически возникающие патологические выделения из половых путей, обеспечивает адекватную профилактику инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

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.В. Тазина, Ю.В. Габанян – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. Tazina T.V., Gabanyan Yu.V. – development of the study design, obtaining data for analysis, literature review, writing the text of the manuscript. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова», протокол №4 от 01.02.2023). 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 (Pavlov Ryazan State Medical University, Minutes No. 4, 01 Febr 2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

Литература/References

1. Бежинашвили Е.В., Свиначев М.Ю. Опыт применения офисной гистероскопии для диагностики аномальных кровотечений пубертатного периода у девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2016;(2):48-9 [Bezhinashvili EV, Svinarev MYu. Experience in the use of office hysteroscopy for the diagnosis of abnormal bleeding in

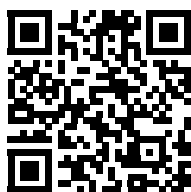
puberty in girls. *Reproduktivnoe Zdorove Detey i Podrozkov*. 2016;(2):48-9 (in Russian)]. EDN:VWPKNKD

2. Попов А.А., Мачанските О.В., Головина Е.Н. Офисная гистероскопия и бесплодие. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;60(4):87-90 [Popov AA, Machanskite OV, Golovina EN. Office hysteroscopy and infertility. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskih Bolezney*. 2011;60(4):87-90 (in Russian)]. EDN:OKDUPR
3. Попов А.А., Мачанските О.В., Головина Е.Н., и др. Офисная гистероскопия как этап подготовки к использованию программ экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;11(3):52-4 [Popov AA, Machanskite OV, Golovina EN, et al. Office hysteroscopy as a stage of preparation for the use of in vitro fertilization programs. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2011;11(3):52-4 (in Russian)]. EDN:OJNTRG
4. Giacobbe V, Rossetti D, Vitale SG, et al. Otorrhagia and Nosebleed as first signs of Intravascular Absorption Syndrome During Hysteroscopy: From Bench to Bedside. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2016;14(53):87-9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27892449/> Accessed: 14.03.2025.
5. Topsoe ME, Ibfelt EH, Settnes A. The Danish Hysterectomy and Hysteroscopy Database. *Clin Epidemiol*. 2016;25(8):515-20. DOI:10.2147/CLEP.S99465
6. Cholkari-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy safety. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(4):250-4. DOI:10.1097/GCO.0000000000000289
7. Salari BW, Bhagavath B, Galloway ML, et al. Hysteroscopic morcellator to overcome cervical stenosis. *Fertil Steril*. 2016;106(6):e12-3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.07.1091
8. Shazly SA, Laughlin-Tommaso SK, Breitkopf DM, et al. Hysteroscopic Morcellation Versus Resection for the Treatment of Uterine Cavitary Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(6):867-77. DOI:10.1016/j.jmig.2016.04.013
9. Sanad AS, Aboulfotouh ME. Hysteroscopic adhesiolysis: efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(2):411-6. DOI:10.1007/s00404-016-4107-9
10. Takai IU, Kwayabura AS, Ugwa EA, et al. A 10-year Review of the Clinical Presentation and Treatment Outcome of Asherman's Syndrome at a Center with Limited Resources. *Ann Med Health Sci Res*. 2015;5(6):442-6. DOI:10.4103/2141-9248.177984
11. Багдасарян А.Р., Саркисов С.Э. Осложнения диагностической и оперативной гистероскопии. *Акушерство и гинекология*. 2014;(1):36-40 [Bagdasaryan AR, Sarkisov SE. Complications of diagnostic and operative hysteroscopy. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2014;(1):36-40 (in Russian)]. EDN:RYKQUH
12. Давыдов А.И., Стрижаков А.Н., Новрузова Н.Х. Осложнения оперативной гистероскопии: профилактика и лечение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(6):52-60 [Davydov AI, Strizhakov AN, Novruzova NK. Complications of operative hysteroscopy: prevention and treatment. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2016;15(6):52-60 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2016-6-52-60
13. Малачинская М.И. Офисная гистероскопия – вопрос профилактики воспалительных осложнений. *Здоровье женщины*. 2015;(3):60 [Malachinskaya MI. In-office hysteroscopy – an issue of complications prevention. *Zdorove Zhenshchiny*. 2015;(3):60 (in Russian)].
14. ACOG Technology Assessment No. 13 Summary. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):1. DOI:10.1097/AOG.0000000000002634
15. Price TM, Harris JB. Fulminant hepatic failure due to herpes simplex after hysteroscopy. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt. 2):954-6. DOI:10.1016/s0029-7844(01)01511-3
16. Shalev J, Levi T, Orvieto R, et al. Emergency hysteroscopic treatment of acute severe uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol*. 2004;24(2):152-4. DOI:10.1080/01443610410001645442
17. Луговая А.В. Гистероскопия в условиях бактериального вагиноза. *Врач*. 2010;1:58-60 [Lugovaya AV. Hysteroscopy in bacterial vaginosis. *Vrach*. 2010;1:58-60 (in Russian)]. EDN:KYVXRT
18. Van Kerkvoorde TC, Veersema S, Timmermans A. Long-term complications of office hysteroscopy: Analysis of 1028 cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(4):494-7. DOI:10.1016/j.jmig.2012.03.003

19. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. 2019 г. Режим доступа: https://site-483828.mozfiles.com/files/483828/KR_Patologicheskie_vydelenija_2019_g.pdf. Ссылка активна на 15.06.2025 [Prilepskaia VN, Kira EF. Diagnostika i lechenie zabolevanii, soprovozhdaiushchikhsia patologicheskimi vydeleniiami iz polovykh putei zhenshchin. Klinicheskie rekomendatsii. 2019 g. Available at: https://site-483828.mozfiles.com/files/483828/KR_Patologicheskie_vydelenija_2019_g.pdf. Accessed: 15.06.2025 (in Russian)].
20. Женское бесплодие. Клинические рекомендации. 2024 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/641_2. Ссылка активна на 15.06.2025 [Zhenskoe besplodie. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/641_2. Accessed: 15.06.2025 (in Russian)].
21. Савичева А.М., Будилова О.В., Крысанова А.А., и др. Влияние способа введения препаратов на успех терапии вагинальных инфекций. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2024;4(107):31-4. Режим доступа: <https://spnavigator.ru/document/8c068b0c-53ba-4486-bce8-b65ce5ec0b29>. Ссылка активна на 27.06.2025 [Savicheva AM, Budilovskaia OV, Krysanova AA, et al. Vliianie sposoba vvedeniia preparatov na uspekhi terapii vaginal'nykh infektsii. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2024;4(107):31-4 9 (in Russian)].
22. Аляутдин Р.Н., Преферанская Н.Г., Преферанский Н.Г., и др. Лекарствоведение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Aliautdin RN, Preferanskaia NG, Preferanskii NG, et al. *Lekarstvovedenie*. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
23. Калинкина О.Б. Оптимизация терапии трубно-перитонеального бесплодия, обусловленного хроническим сальпингитом. *Пульс*. 2021;23(9):52-8 [Kalinkina O.B. Optimization of treatment of tubal-peritoneal infertility caused by chronic salpingitis. *Pulse*. 2021;23(9):52-8 (in Russian)]. DOI:10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-9-52-58
24. Ворошилина Е.С., Донников А.Е., Плотко Е.Э., и др. Биocenоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? *Акушерство и гинекология*. 2011;(1):57-65 [Voroshilina ES, Tumbinskaya LV, Donnikov AE, et al. Vaginal biocenosis in the context of view of quantitative polymerase chain reaction: what is its norm? *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2011;(1):57-65 (in Russian)]. EDN:PFZRQB
25. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Э. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017;(2):42-6 [Voroshilina ES, Zornikov DL, Plotko EE. Normal vaginal microbiota: patient's subjective evaluation, physical examination and laboratory tests. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2017;(2):42-6 (in Russian)]. EDN:YQPVMB

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.07.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Маркеры регуляции внутреннего пути апоптоза у пациенток репродуктивного возраста с различной внутриматочной патологией

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

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

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

Аннотация

Введение. В последние десятилетия отмечается рост внутриматочной патологии (ВП), которую диагностируют у 38–72% женщин репродуктивного возраста. В патогенезе ВП важную роль играет нарушение баланса процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток.

Цель. Определить содержание белков-регуляторов внутреннего пути апоптоза в лимфоцитах крови и клетках эндометрия у больных репродуктивного возраста с разными нозологическими формами ВП.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-инструментально-биохимическое исследование у 47 женщин репродуктивного возраста (средний возраст – 39,5±2,74 года) с разной ВП. У всех больных применяли клинические, эхографические, гистероскопические и морфо-биохимические методы исследований. **Результаты.** Установлено, что у пациенток с полипом эндометрия выявлен наиболее выраженный дисбаланс апоптотических факторов. У больных с этой патологией в эндометрии на фоне значимого возрастания проапоптотических факторов, таких как белок p53, цитохром С и расщепленная PARP (Cleaved PARP), отмечается статистически значимое увеличение противоапоптотического белка Bcl-2 по сравнению с женщинами без ВП. Одновременное увеличение Bcl-2 определяется в лимфоцитах крови.

Заключение. Комплексное применение клинических, инструментальных и биохимических методов обследования способствует повышению точности диагностики разных нозологических форм ВП. Интерпретацию клинических данных целесообразно проводить с учетом результатов инструментально-биохимического исследования, что позволит оптимизировать лечебную тактику и предотвратить вероятность развития рецидива заболевания.

Ключевые слова: внутриматочная патология, гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия, субмукозная миома матки, белки-регуляторы апоптоза, внутренний путь апоптоза

Для цитирования: Дамиров М.М., Иерусалимский А.П., Боровкова Н.В., Юрченко О.Б., Сторожева М.В., Нефедова Г.А. Маркеры регуляции внутреннего пути апоптоза у пациенток репродуктивного возраста с различной внутриматочной патологией. Гинекология. 2025;27(3):235–240. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203400 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Актуальность

Одной из актуальных проблем современной гинекологии является возрастание частоты разной внутриматочной патологии (ВП) в структуре гинекологической заболеваемости [1–4]: от 15 до 50% [5]. Истинная распространенность разных нозологических форм ВП остается неустановленной из-за нередкого бессимптомного течения заболевания [6–8].

ВП – условное обозначение большой группы заболеваний, возникающих в полости матки, включающее в себя: гиперплазию и полипы эндометрия, субмукозную миому матки (СММ), аденомиоз, внутриматочные синехии и др. [1, 9, 10]. Неослабевающий интерес к данной проблеме обусловлен

отсутствием специфических патогномоничных симптомов для разных нозологических форм ВП, сложностью их клинической диагностики, выбором методов лечения, а также нередким рецидивированием заболевания [1, 10]. В последние годы отмечено «омоложение» возраста возникновения этой патологии [10]. Следует учитывать, что риск развития в матке неопластического процесса на фоне ВП колеблется от 4 до 37% [11, 12].

Современный этап развития медицины характеризуется изучением механизмов возникновения патологических процессов на молекулярном уровне. В основе патогенетического развития разных видов ВП лежат не только гормо-

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Markers of the intrinsic apoptosis pathway in reproductive-age women with various intrauterine pathologies. A retrospective study

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

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

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

Abstract

Background. In recent decades, the frequency of various intrauterine pathologies (IUPs) has increased, which is diagnosed in 38–72% of women of reproductive age. An imbalance in cell proliferation, differentiation, and death plays a crucial role in the pathogenesis of IUPs.

Aim. To determine the content of proteins regulating the internal pathway of apoptosis in endometrial cells and circulating lymphocytes in patients of reproductive age with various IUPs.

Materials and methods. A comprehensive clinical, instrumental, and biochemical assessment was conducted in 47 women of reproductive age (mean age was 39.5±2.74 years) with various IUPs. Clinical, ultrasound, hysteroscopic, morphological, and biochemical methods were used in all patients.

Results. In patients with an endometrial polyp, the most pronounced imbalance of apoptotic factors was detected. In such patients, a statistically significant increase in the Bcl-2 anti-apoptotic protein was observed in the endometrium, as well as a considerable increase in pro-apoptotic factors, including p53 protein, cytochrome C, and cleaved PARP, compared to female subjects without IUPs. The simultaneous elevation in Bcl-2 was determined in circulating lymphocytes.

Conclusion. The combination of clinical, instrumental, and biochemical methods of examination enhances the accuracy of diagnosing various IUPs. Interpretation of clinical data should be carried out taking into account the results of instrumental and biochemical research, which will optimize treatment tactics and prevent the likelihood of disease recurrence.

Keywords: intrauterine pathology, endometrial hyperplasia, endometrial polyp, submucous uterine fibroids, apoptosis regulator proteins, intrinsic apoptosis pathway

For citation: Damirov MM, Ierusalimskiy AP, Borovkova NV, Yurchenko OB, Storozheva MV, Nefedova GA. Markers of the intrinsic apoptosis pathway in reproductive-age women with various intrauterine pathologies. A retrospective study. *Gynecology*. 2025;27(3):235–240. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203400

нальные механизмы, изменения иммунной системы, но и возникающий дисбаланс факторов пролиферации и апоптоза клетки [13–15]. Нормальная эндометриальная функция требует регуляции клеточной пролиферации и дифференциации, поэтому нарушения в этих процессах могут привести к развитию разных форм ВП. Именно поэтому особенно актуальным становится исследование механизмов нарушения процессов программируемой гибели клеток при ВП. Таким образом, высокая частота заболевания разными видами ВП у женщин репродуктивного возраста, трудности в диагностике и лечении определяют поиск новых механизмов развития заболеваний, связанных с изучением характера регуляции апоптотической гибели клеток.

Цель исследования – определение содержания белков-регуляторов внутреннего пути апоптоза в лимфоцитах крови и клетках эндометрия у больных репродуктивного возраста с разными нозологическими формами ВП.

Материалы и методы

Материалом исследования явились данные комплексного клинко-инструментально-биохимического обследования 47 женщин репродуктивного возраста с разными видами ВП (средний возраст – 39,5±2,74 года), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» с 2023 по 2024 г.

Больные распределены на 4 группы в зависимости от результатов морфологического исследования. Первую группу составили 16 (34%) больных, у которых при гистологическом исследовании диагностировали гиперплазию эндометрия без атипии (ГЭ); во 2-ю группу включены 18 (38,3%) пациенток с полипом эндометрия (ПЭ); в состав 3-й группы вошли 13 (27,7%) женщин с СММ. Группу сравнения составили 17 женщин репродуктивного возраста, у которых по результатам морфологического исследования не диагностировали ВП.

Всем пациенткам выполнено комплексное клинко-инструментально-лабораторное обследование. После деталь-

ного анализа жалоб, данных анамнеза, результатов гинекологического исследования для уточнения клинического диагноза проводили обследование больных с применением инструментальных методов: трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза в 2- и 3D-режимах, а также гистероскопии (ГС) и/или гистерорезектоскопии (ГРС) с раздельным диагностическим выскабливанием (РДВ) эндоцервикса и эндометрия. РДВ проводили щупами, чтобы не повредить тканевую структуру эндометрия. Материал, получаемый после такого выскабливания, не осложняет работу морфологам и позволяет поставить правильный диагноз. При проведении УЗИ выполняли продольное и поперечное сканирование внутренних половых органов с определением положения матки, ее размеров, характеристик внутренней структуры, срединного маточного эха (М-эха) и диагностику придатков матки. При подозрении на ВП особое внимание обращали на толщину и структуру срединного М-эха в сопоставлении полученных данных с параметрами, характерными для определенного возраста, фазы менструального цикла [16]. УЗИ выполняли на ультразвуковом аппарате Voluson S10 (Корея) с применением трансвагинального датчика 4 МГц и конвексного датчика 6 МГц.

ГС и/или ГРС с РДВ эндоцервикса и эндометрия выполнена всем больным. Визуализацию стенок полости матки проводили с помощью эндоскопического оборудования фирмы Storz (Германия). В качестве жидкости для расширения полости матки применяли 0,9% раствор натрия хлорида. Аппаратный поток жидкости составил 400 мл/мин, аппаратное давление подаваемой жидкости – 150 мм рт. ст. Все операции проводили под общим обезболиванием.

Заключительным и решающим методом диагностики разных видов ВП являлось гистологическое исследование соскоба слизистой оболочки матки, полученного после ее выскабливания [17, 18]. Исследование материала проводили в отделе патологической анатомии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифо-

Таблица 1. Концентрация в лимфоцитах крови белков, участвующих в регуляции внутреннего пути индукции апоптоза клеток, у пациенток с ВП**Table 1. The levels of proteins involved in the regulation of the internal pathway of cell apoptosis induction in circulating lymphocytes of patients with intrauterine pathologies**

Группы пациенток	Bcl-2, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Каспаза 3, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Cleaved PARP, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Цитохром С, пг/мл; Me (Q1; Q3)	p53, пг/мл; Me (Q1; Q3)
ГЭ (n=16)	1017 (861,5; 1518); p=0,255	43,5 (38,5; 49,5); p=0,128	10,05 (8,35; 16,225); p=0,172	2846,5 (2752,75; 3441,5); p=0,025	612 (405,25; 853,75); p=0,360
ПЭ (n=18)	3899 (733; 5988); p=0,039	51 (41; 79); p=0,033	14 (6; 22); p=0,222	2617 (2280; 3647); p=0,579	771 (472; 1262); p=0,175
Лейомиома матки (n=13)	1019 (871,75; 1192,75); p=0,270	38,5 (38; 42); p=0,740	9,4 (8,6; 12,25); p=0,315	3097,5 (2769; 3314,25); p=0,109	689,5 (549; 778,25); p=0,230
Здоровые женщины (n=17)	754 (680,5; 1108,5)	39 (34,5; 41,5)	7,5 (5,75; 10,05)	2580 (2294,5; 2781)	496 (433,5; 576)

Здесь и далее в табл. 2: p – уровень значимости отличий (с группой сравнения), критерий Манна–Уитни.

совского». Морфологическую картину интерпретировали в соответствии с гистологической классификацией опухолей женской половой системы Всемирной организации здравоохранения (Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 2020) [19].

Непосредственно перед выполнением операции (ГС/ГРС с РДВ эндоцервикса и эндометрия) для исследования белков-регуляторов апоптоза у исследуемых групп пациенток производили забор биоматериала из полости матки с помощью урогенитального зонда «Тип D». В клетках эндометрия и лимфоцитах крови исследовали концентрацию белков, участвующих в активации внутреннего пути апоптотической гибели клеток: ингибирующий апоптоз белок Bcl-2, ядерный белок p53, проапоптотический фактор – цитохром С, а также определяли содержание каспазы 3 и расщепленной поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (Cleaved PARP) как маркера апоптоза [20]. Мультиплексный анализ проводили на платформе LumineX 200 (технология xMAP) с использованием набора реагентов ProcartaPlex™ Human Apoptosis Panel, bplex. Концентрации определяемых факторов выражали в пг/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики. Результаты проведенных исследований представлены в виде медианы (Me), 1-го (Q1) и 3-го (Q3) квартиля. При сравнении показателей использовали критерий Манна–Уитни. Критическое значение уровня значимости составило $p < 0,05$.

Результаты

Анализ клинической картины у наблюдаемых групп больных показал, что большинство (54,7%) пациенток поступали в институт с клиникой аномальных маточных кровотечений из половых путей. Жалобы на межменструальные кровяные выделения предъявляли 8 (50%) больных с ГЭ, а на обильные менструальные кровотечения – 6 (37,5%) женщин. Обильные менструальные кровотечения беспокоили 5 (27,8%) пациенток с ПЭ, а 1 (5,6%) больная отмечала межменструальные кровяные выделения. Бессимптомное протекание ПЭ наблюдалось у 9 (50%) женщин. В группе больных с СММ 5 (38,5%) женщин отмечали межменструальные кровяные выделения, в то время как обильные менструальные кровотечения беспокоили 1 (7,7%) пациентку. Среди пациенток без ВП жалобы на обильные менструальные кровотечения предъявляли 7 (41,2%) больных, а на межменструальные кровотечения – 2 (11,8%) женщины. Боль в нижних отделах живота отмечалась у 8 (17%) больных с ВП.

При выполнении УЗИ больным с подозрением на ГЭ особое внимание обращали на толщину и структуру переднезаднего размера срединного М-эхо, сравнивая полученные данные с днем менструального цикла. Локальное или рав-

номерное увеличение толщины переднезаднего размера срединного М-эхо, повышение эхогенности и неоднородную структуру эндометрия расценивали как подозрение на патологию эндометрия [16, 21]. Диагностическими признаками ПЭ являлись локальное утолщение М-эхо, наличие включений в структуре повышенной или неравномерной эхогенности округлой либо овальной формы [16, 21, 22]. Точность диагностики значительно возростала при проведении цветового доплеровского картирования (в 67% наблюдений регистрировали наличие эхосигналов кровотока). Эхо-признаками СММ служили округлые гипоэхогенные образования четких контуров, выступающие в полость матки, с наличием очагов васкуляризации. Размеры узлов варьировали от 15 до 30 мм (в среднем составили $24 \pm 1,7$ мм).

Всем 16 больным с подозрением на ГЭ по результатам УЗИ проводили ГС, которая позволяла визуально оценивать состояние всех стенок полости матки, а после удаления функционального слоя эндометрия – сделать заключение о характеристике его базального слоя. Следует учитывать, что при выполнении РДВ полное удаление всего эндометрия наблюдается только у 35–50% больных, причем в удаленных тканях могут быть как доброкачественные, так и злокачественные процессы [1, 3]. В Национальном руководстве по гинекологии отмечено, что «... даже опытным гинекологам при раздельном диагностическом выскабливании слизистой оболочки матки без ГС не удается удалить полностью или диагностировать патологический субстрат в матке в 43–96% наблюдений» [10]. У 18 пациенток после диагностики ПЭ произведена ГРС с иссечением петлевым электродом сосудистой ножки полипа. При контрольной ГС у всех больных диагностировано полное удаление полипа. Выполнение ГРС-операций повысило значительно снижение рецидивов и повысило эффективность лечения ВП. У всех больных исследуемой группы с СММ также выполнено удаление миоматозного узла при помощи ГРС. Предварительный эндоскопический диагноз ориентировал врача-морфолога на характер ВП.

С целью исследования недостаточно изученных патогенетических механизмов развития рассматриваемых форм ВП проведено исследование некоторых белков, участвующих в активации внутреннего пути апоптоза клеток в лимфоцитах крови пациенток (табл. 1). У женщин с ГЭ без атипии отмечено достоверное увеличение цитохрома С в лимфоцитах крови, проапоптотического фактора, запускающего каспазный каскад реализации апоптотической смерти клетки. Следует отметить, что не выявлено изменения содержания других белков-регуляторов в лимфоцитах крови по сравнению с пациентками без ВП. Обращало на себя внимание статистически значимое увеличение концентрации про-

Таблица 2. Концентрация белков, участвующих в регуляции внутреннего пути индукции апоптоза клеток, у пациенток с ВП в клетках эндометрия**Table 2. The levels of proteins involved in the regulation of the internal pathway of cell apoptosis induction in endometrial cells of patients with intrauterine pathologies**

Группы пациенток	Bcl-2, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Каспаза 3, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Cleaved PARP, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Цитохром С, пг/мл; Me (Q1; Q3)	p53, пг/мл; Me (Q1; Q3)
ГЭ (n=16)	1488 (1099,75; 1787,25); p=0,535	85 (61,5; 138,6); p=0,535	9,2 (6,65; 10,05); p=0,400	4545,5 (3296,75; 5088,25); p=0,535	675 (539,75; 978,5); p=0,197
ПЭ (n=18)	10190 (1968; 18580); p=0,012	172 (109; 228); p=0,278	32 (18; 44); p=0,008	5672 (4255; 6796); p=0,039	2276 (954; 3797); p=0,027
Лейомиома матки (n=13)	1230,5 (909,75; 1788,5); p=0,740	90 (65,25; 131,25); p=0,601	8,15 (6,6; 12,8); p=0,669	3957 (3728,25; 4565,75); p=0,475	552,5 (416,75; 911,25); p=0,813
Здоровые женщины (n=17)	1374 (1298,5; 1514)	142 (66,5; 175)	9,7 (8,1; 11,85)	3513 (2990,5; 4724)	593 (445,5; 637,5)

тивоапоптотического белка Bcl-2 (в 5 раз) и достоверное возрастание эффекторной каспазы 3 у пациенток с ПЭ по сравнению с женщинами без ВП. Известно, что увеличение каспазы 3 происходит в эффекторной стадии апоптоза, когда изменения в клетке становятся необратимыми [13, 23]. Статистически значимое увеличение Bcl-2 в группе больных с ВП может быть ответом на чрезмерную индукцию апоптотической гибели клеток, находящихся в неблагоприятных условиях [24, 25]. Bcl-2 регулирует целостность митохондрий, блокирует высвобождение цитохрома С в цитоплазму, тем самым предупреждает индукцию митохондриального пути запуска апоптоза [26, 27].

Исследование концентрации белков-регуляторов внутреннего пути апоптоза в клетках эндометрия у пациенток с разными нозологическими формами ВП представлено в табл. 2.

У пациенток с ГЭ без атипии и с СММ нарушений концентрации белков-регуляторов апоптоза в клетках эндометрия не диагностировано в отличие от группы больных с ПЭ.

Обсуждение

Отмечено, что в исследуемой ткани у пациенток с ПЭ в клетках эндометрия статистически значимо возрастала концентрация цитохрома С и Cleaved PARP в сравнении с показателями у здоровых женщин, что свидетельствовало о повышенном уровне клеточной гибели. При этом уровень эффекторной каспазы 3 сохранялся в тех же концентрациях, что и у женщин без ВП. У больных с ПЭ в клетках эндометрия концентрация белка p53 повышалась более чем в 4 раза по сравнению с пациентками без ВП. Митохондриальный путь передачи апоптотического сигнала преимущественно связан с воздействием цитотоксических агентов или с повреждением ДНК [28]. Функция белка p53 состоит в поиске повреждений и репарации ДНК, однако при выраженном повреждении ДНК p53 высвобождается в цитоплазму клетки и участвует в индукции апоптоза [29]. Значимым эффектом активированного p53 является увеличение активности белков семейства Bcl-2 – ключевых регуляторов проницаемости наружной мембраны митохондрий [30, 31]. Однако мутация или ингибирование p53 другими белками также может прекратить его функцию, остановив при этом процесс апоптоза [32]. Показано, что PARP также участвует в репарации повреждений ДНК и ремоделировании хроматина. Известно, что PARP расщепляется каспазами на ранней стадии апоптоза, при этом ДНК-связывающий домен отделяется от каталитического домена каспазой 3, с последующей инактивацией фермента [33]. ДНК-связывающий домен необратимо соединяет межнуклеосомную ДНК в апоптотических клетках, тем самым домен прекращает доступ ферментов репарации к месту повреждения ДНК, что

делает процесс апоптоза необратимым [34]. Следует добавить, что расщепление PARP наблюдается при всех формах апоптоза, но при ингибировании Bcl-2 и каспаз расщепление данного фермента также блокируется [24]. Это подчеркивает необходимость инактивации PARP в выполнении апоптотической программы. Таким образом, у пациенток с ПЭ активирован внутренний (митохондриальный) путь запуска апоптоза клеток эндометрия, реализуемый посредством активации p53, увеличением выхода из митохондрий цитохрома С и высокой концентрацией расщепленной формы PARP. В то же время у этих пациенток отмечается резкое увеличение содержания противоапоптотического белка Bcl-2 (в 6–9 раз), что может быть связано с попыткой блокировать усиленный апоптоз клеток.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что индукция апоптоза клеток реализуется посредством двух путей: внешнего, с участием рецепторов и лигандов суперсемейства фактора некроза опухолей, и внутреннего – опосредованного высвобождением цитохрома С из митохондрий [26]. Оба пути приводят к фрагментации ДНК и ядра с образованием апоптотических телец и их быстрым фагоцитозом [26]. В ранее проведенных исследованиях нами установлено нарушение регуляции апоптотической гибели клеток эндометрия по внешнему пути у больных с ГЭ и у пациенток с ПЭ [35, 36]. В частности, в плазме крови пациенток отмечено снижение концентрации факторов, инициирующих клеточную гибель, на фоне увеличения содержания sFas, играющего роль «ловушки» и препятствующего запуску апоптоза. При этом показано, что у больных с ПЭ в эндометрии присутствовало повышенное количество апоптотических клеток на фоне увеличенного содержания противоапоптотических факторов, что говорит о нарушении нормальной регуляции клеточной гибели. Исследование формальной регуляции внутреннего пути индукции апоптоза показало нарушения, выявленные преимущественно у пациенток с ПЭ. Следует отметить увеличение концентрации цитохрома С в лимфоцитах крови у больных с ГЭ, что указывает на усиление проапоптотических процессов при возникновении рассматриваемой патологии.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования методов диагностики ВП на этапе клинического обследования больных. Для более точной диагностики ВП целесообразно проводить интерпретацию клинических данных с учетом результатов инструментально-биохимического исследования, что позволит оптимизировать лечебную тактику в зависимости от результатов обследования с целью профилактики рецидивов заболевания. Применение ГРС при лечении раз-

ных видов ВП является оптимальным методом мини-инвазивной хирургии, сохраняющим репродуктивную функцию пациенток.

Полученные в ходе исследования данные показали, что белки-регуляторы внутреннего пути апоптоза играют важную роль в развитии ВП. Наиболее выраженный дисбаланс апоптотических факторов выявлен у пациенток с ПЭ. У больных с этой патологией в клетках эндометрия на фоне значимого возрастания проапоптотических факторов (белок p53, цитохром С и расщепленная PARP) отмечается значительное увеличение количества противоапоптотического белка Bcl-2. При этом увеличение Bcl-2 определяется также в лимфоцитах крови. При другой ВП (ГЭ и СММ) не выявили изменения содержания апоптотических факторов. Полученные данные свидетельствуют о важных внутрикоммуникативных процессах у больных с разными видами ВП. Проведенный анализ поможет по-новому оценить патофизиологические механизмы развития ВП и разработать меры по профилактике их рецидивов. Необходимо дальнейшее проведение исследования изменения характера апоптоза с другими факторами для расширения представления о роли нарушения клеточной гибели в патогенезе этого заболевания, что будет не только способствовать улучшению диагностики ВП в комплексе с применением инструментальных методов, но и давать возможность разработать новые методы патогенетического лечения.

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 patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

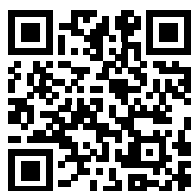
Литература/References

1. Внутриматочная патология: клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-метод. пособие / под ред. проф. Е.Б. Рудаковой. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2014 [Vnutrimatichnaia patologii: klinika, gisteroskopicheskaia diagnostika i lechenie: uchebno-metod. posobie / pod red. prof. E.B. Rudakovoi. 3-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2014 (in Russian)].
2. Гиперплазия эндометрия. Клинические рекомендации. М., 2021. Режим доступа: https://www.rzn8gb.ru/pub/att/9_1344_482.pdf. Ссылка активна на 19.08.2024 [Endometrial hyperplasia. Clinical guidelines. Moscow, 2021. Available at: https://www.rzn8gb.ru/pub/att/9_1344_482.pdf. Accessed: 19.08.2024 (in Russian)].
3. Дамиров М.М. Гиперпластические процессы эндометрия. М.: БИНОМ, 2021 [Damirov MM. Giperplasticheskie protsessy endometria. Moscow: BINOM, 2021 (in Russian)].
4. Полипы эндометрия. Клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/764_1. Ссылка активна на 13.04.2025 [Polipy endometrii. Klinicheskie rekomendatsii. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/764_1. Accessed: 13.04.2025 (in Russian)].
5. Саламова К.К., Сапрыкина Л.В., Рамазанова А.М., и др. Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(2):124-9 [Salamova KK, Saprykina LV, Ramazanova AM, et al. Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):124-9 (in Russian)].
6. Аномальные маточные кровотечения. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/645_2. Ссылка активна на 13.04.2025 [Anomal'nye matochnye krvotecheniia. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/645_2. Accessed: 13.04.2025 (in Russian)].
7. Миома матки. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/257_2. Ссылка активна на 13.04.2025 [Mioma matki. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/257_2. Accessed: 13.04.2025 (in Russian)].
8. Свиридова Н.И., Ткаченко Л.В., Яхонтова М.А., и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современные подходы к диагностике и лечению. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):83-95 [Sviridova NI, Tkachenko LV, Yakhontova MA, et al. Endometrial hyperplastic processes: modern approaches to diagnosis and treatment. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):83-95 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.464
9. Адамян Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендации по ведению больных. М., 2015 [Adamyan LV. Sochetannye dobrokachestvennyye opukholi i giperplasticheskie protsessy matki (mioma, adenomioz, giperplazia endometria). Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bolnykh. Moscow, 2015 (in Russian)].
10. Гинекология. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Ginekologia. Natsionalnoe rukovodstvo. 2-e izd., pererab. i dop. Pod red. GM Savelyevoi, GT Sukhikh, VN Serova, et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
11. Берлев И.В., Берштейн Л.М., Урманчиева А.Ф. Рак эндометрия. СПб.: Эко-Вектор, 2017 [Berlev IV, Bershteyn LM, Urmancheeva AF. Rak endometrii. Sant Petersburg: Eko-Vektor, 2017 (in Russian)].
12. Daya D. Endometrial hyperplasia and carcinoma with superimposed secretory changes: a double whammy. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;33(2):105-6.
13. Боровкова Н.В., Дамиров М.М., Олейникова О.Н., и др. Исследования апоптоза клеток эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. *Вестник Тверского государственного университета*. 2023;4(54):160-9 [Borovkova NV, Damirov MM, Oleinikova ON, et al. Studies of endometrial cell apoptosis in patients with hyperplastic processes of the endometrium. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2023;4(54):160-9 (in Russian)]. DOI:10.26456/vtchem2023.4.20
14. Pecorino B, Rubino C, Guardala V, et al. Genetic screening in young women diagnosed with endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(1):e4. DOI:10.3802/jgo.2017.28.e4.
15. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol*. 2022;140(6):1061-75. DOI:10.1097/AOG.0000000000004989

16. Демидов В.Н., Гус А.И. Эхография органов малого таза у женщин: практ. пособие. Вып. 4. Патология полости матки и эндометрия. БМК. М.: БИНОМ, 2016. [Demidov VN, Gus AI. Ekhografia organov malogo taza u zhenshchin: prakt. posobie. Vyp. 4. Patologia polosti matki i endometria. VMK. Moscow: BINOM, 2016 (in Russian)].
17. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2015 [Andreeva IYu, Frank GA. Opukholi tela i sheiki matki. Morfologicheskaya diagnostika i genetika: rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015 (in Russian)].
18. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., Олина А.А. Эндометрий. Атлас. М.: Медиабюро StatusPraesens, 2022 [Tolibova GK, Tral TG, Kogan IYu, Olina AA. Endometrii. Atlas. Moscow: Mediabiuro StatusPraesens, 2022 (in Russian)].
19. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4. 2020. Available at: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>. Accessed: 13.04.2025.
20. Подгорная А.С., Захарко А.Ю., Шибаева Н.Н., и др. Проллиферативные процессы эндометрия: современное состояние проблемы. Гомель: РНПЦ РМ и ЭЧ, 2017 [Podgornaia AS, Zakharko Au, Shibaeva NN, et al. Proliferativnye protsessy endometrii: sovremennoe sostoianie problemy. Gomei': RNPTs RM i ECh, 2017 (in Russian)].
21. Буланов М.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии: Руководство для врачей. М.: Издательский дом Видар-М, 2022 [Bulanov MN. Ul'trazvukovaya diagnostika v ginekologii: Rukovodstvo dlia vrachei. Moskva: Izdatel'skii dom Vidar-M, 2022 (in Russian)].
22. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, et al. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Up*. 2015;21(2):262-74.
23. Gu F, Zhang H, Ruan S, et al. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2018;109(3):493-500. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.11.029
24. Mitselou A, Ioachim E, Kitsou E, et al. Immunohistochemical study of apoptosis-related Bcl-2 protein and its correlation with proliferation indices (Ki67, PCNA), tumor suppressor genes (p53, pRb), the oncogene c-erbB-2, sex steroid hormone receptors and other clinicopathological features, in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *In Vivo*. 2003;17(5):469-77.
25. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Medicine*. 2019;7:1-12. DOI:10.1177/2050312119848247
26. Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(11):678-95.
27. Doria PLS, Moscovitz T, Tcherniakovsky M, et al. Association of IGF-1 CA(n) and IGFBP3 rs2854746 Polymorphisms with Endometrial Polyp Risk. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8704346. DOI:10.1155/2018/8704346
28. Kuwana T, Newmeyer DD. Bcl-2-family proteins and the role of mitochondria in apoptosis. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15:1-9.
29. Дятлова А.С., Дудков А.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. *Успехи современной биологии*. 2018;138(2):26-137 [Diatlova AS, Dudkov AV, Linkova NS, Khavinson VKh. Molekuliarnye markery kaspaza-zavisimogo i mitokhondrialnogo apoptoza: rol v razvitii patologii i v protsessakh kletchnogo starenia. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2018;138(2):26-137 (in Russian)].
30. Потапнев М.П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого. *Иммунология*. 2014;35(2):95-102 [Potapnev MP. Autophagy, apoptosis, necrosis and immune recognition of self and nonself. *Immunologiya*. 2014;35(2):95-102 (in Russian)].
31. Wu J, Xue Y, Lin L, et al. Expression and correlation of Bcl-2, ER and PR in endometrial hyperplasia. *Minerva Med*. 2023;114(2):269-71.
32. Marshall E, Lowrey J, MacPherson S, et al. In silico analysis identifies a novel role for androgens in the regulation of human endometrial apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):E1746-55.
33. Trabzonlu L, Muezzinoglu B, Corakci A. BCL-2 and PAX2 Expressions in EIN which Had Been Previously Diagnosed as Non-Atypical Hyperplasia. *Pathol Oncol Res*. 2019;2:471-6. DOI:10.1007/s12253-017-0378-0
34. Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(2):26-39 [Demakova NA. Molekulyarno-geneticheskie kharakteristiki patsientok s giperplaziei i polipami endometria. *Nauchnyi rezultat. Meditsina i farmatsia*. 2018;4(2):26-39 (in Russian)].
35. Дамиров М.М., Юрченко О.Б., Боровкова Н.В., и др. Оценка состояния апоптоза и пролиферации клеток у пациенток с внутриматочной патологией. *Гинекология*. 2025;27(1):44-8 [Damirov MM, Yurchenko OB, Borovkova NV, et al. Assessment of apoptosis and cell proliferation in patients with intrauterine pathology: A prospective study. *Gynecology*. 2025;27(1):44-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2025.1.203068
36. Дамиров М.М., Юрченко О.Б., Титова Г.П., и др. Современные подходы к диагностике гиперплазии эндометрия. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье*. 2024;14(6):78-86 [Damirov MM, Yurchenko OB, Titova GP, et al. Modern approaches to the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2024;14(6):78-86 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025



OMNIDOCUTOR.RU

Репродуктивное здоровье будущих врачей: оценка состояния и факторов влияния

Л.С. Матюшкина¹, С.С. Делль¹, П.О. Щетинина¹, В.Н. Журман^{✉1,2}

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

²ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия

Аннотация

Введение. Актуальна тема сохранения репродуктивного здоровья студенток медицинских вузов, их информированности по ключевым вопросам профилактики и поддержания репродуктивного потенциала.

Цель. Анализ состояния репродуктивного здоровья студенток медицинского вуза, выявление негативных факторов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 115 студенток медицинского вуза, среди которых проведено анкетирование. Статистический анализ выполняли расчетом частот и долей. Для выявления корреляционных связей рассчитывали коэффициент взаимной сопряженности Пирсона. Для проверки значимости связей использовали критерий хи-квадрат.

Результаты. В ходе исследования обнаружены ключевые показатели, отражающие состояние репродуктивных органов. Анализ корреляционных связей между факторами образа жизни студенток и менструальными симптомами показал положительную связь наличия хронических заболеваний с возрастом обучающихся, циклической масталгией, симптомами предменструального синдрома.

Заключение. Низкая физическая активность, стресс, особенно хронический, активируют симпатическую нервную систему и высвобождают кортизол, что также оказывает негативное влияние на гормональный фон и усугубляет менструальные симптомы, такие как дисменорея (болезненные менструации), предменструальный синдром и нарушения менструального цикла. Сочетание нескольких негативных факторов, характерных для обучения в медицинском вузе, создает порочный круг, в котором физиологические и психологические проблемы усиливают друг друга, приводя к значительному снижению качества жизни и успеваемости студенток.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, студентки медицинских вузов, гормональный статус молодых женщин, менструальные симптомы, информированность, оценка

Для цитирования: Матюшкина Л.С., Делль С.С., Щетинина П.О., Журман В.Н. Репродуктивное здоровье будущих врачей: оценка состояния и факторов влияния. Гинекология. 2025;27(3):241–246. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203389

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Reproductive health of future doctors: Assessment of the state and influencing factors

Lyudmila S. Matyushkina¹, Sofia S. Dell¹, Polina O. Shchetinina¹, Varvara N. Zhurman^{✉1,2}

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

²Primorsky Regional Oncology Dispensary, Vladivostok, Russia

Abstract

Background. Preserving the reproductive health of medical university students and their awareness of key prevention issues and maintenance of reproductive potential are relevant.

Aim. To analyze the state of reproductive health of female medical students and identify adverse factors.

Materials and methods. The study included 115 female medical students, who filled a questionnaire. Statistical analysis was performed by calculating frequencies and fractions. To identify correlations, the Pearson contingency coefficient was calculated. Chi-square test was used to check the significance of the relationships.

Results. During the study, key indicators reflecting the state of the reproductive organs were identified. The analysis of correlations between lifestyle factors of female students and menstrual symptoms showed a positive correlation between the presence of chronic diseases and the age of students, cyclic mastalgia, and symptoms of premenstrual syndrome.

Conclusion. Low physical activity and stress (especially chronic stress) activate the sympathetic nervous system and release cortisol, which also has an adverse effect on hormones and aggravates menstrual symptoms such as dysmenorrhea (painful menstruation), premenstrual syndrome, and menstrual irregularities. The combination of several adverse factors typical for a medical student creates a vicious circle with physiological and psychological problems enhancing each other, leading to a significant decrease in the quality of life and academic performance of female students.

Keywords: reproductive health, medical students, hormonal status of young women, menstrual symptoms, awareness, assessment

For citation: Matyushkina LS, Dell SS, Shchetinina PO, Zhurman VN. Reproductive health of future doctors: Assessment of the state and influencing factors. Gynecology. 2025;27(3):241–246. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203389

Информация об авторах / Information about the authors

✉Журман Варвара Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТГМУ, врач-онколог ГБУЗ ПКОД.
E-mail: varvara2007@yandex.ru

Матюшкина Людмила Семеновна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ТГМУ

Делль Софья Сергеевна – студентка ФГБОУ ВО ТГМУ

Щетинина Полина Олеговна – студентка ФГБОУ ВО ТГМУ

✉Varvara N. Zhurman – Cand. Sci. (Med.), Pacific State Medical University, Primorsky Regional Oncology Dispensary. E-mail: varvara2007@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6927-3336

Lyudmila S. Matyushkina – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pacific State Medical University. ORCID: 0000-0002-5404-4215

Sofia S. Dell – Student, Pacific State Medical University. ORCID: 0009-0009-5992-894X

Polina O. Shchetinina – Student, Pacific State Medical University. ORCID: 0009-0006-5070-5713

Введение

Репродуктивное здоровье – ключевой аспект общего благополучия, особенно для женщин, поскольку оно определяет их способность к зачатию и рождению здоровых детей [1]. Этот аспект имеет особое значение для студенток медицинских вузов, учитывая их будущую профессиональную ответственность. Репродуктивное здоровье определяется как состояние полного физического, психического и социального благополучия в сфере, связанной с репродуктивной системой, ее функциями и процессами, включая способность к зачатию, вынашиванию и рождению здорового потомства, а также доступ к информации и медицинской помощи, обеспечивающей безопасное материнство и профилактику заболеваний [2].

Значимость репродуктивного здоровья обусловлена его влиянием на демографическую ситуацию, качество жизни (КЖ) и общее состояние здоровья женщин [3]. Поддержание репродуктивного здоровья требует комплексного подхода, включающего медицинское сопровождение, образование и здоровый образ жизни. Биологическое, психическое и социальное развитие продолжается и в студенческом возрасте – это один из критических периодов жизни любого человека. Среди факторов, оказывающих значимое влияние на репродуктивное здоровье, следует назвать правильное питание, физическую активность и отсутствие или минимизацию нервных стрессов [4, 5].

Правильное питание играет ключевую роль в поддержании репродуктивного здоровья. Как отмечает Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), дефицит железа и фолиевой кислоты может привести к осложнениям при беременности. Эти элементы важны для гормонального баланса и общего состояния организма [6, 7]. В период юности как никогда требуется уделять особенное внимание рациону, обеспечивая организм всеми необходимыми веществами.

Физическая активность средней интенсивности улучшает гормональный баланс, нормализует массу тела и снижает уровень стресса, что положительно влияет на репродуктивное здоровье [8]. Данные ведущих мировых ассоциаций по репродуктивной медицине подтверждают пользу регулярных физических упражнений [9].

Стресс – один из ключевых факторов, влияющих на репродуктивное здоровье женщин, особенно студенток медицинских вузов, которые часто сталкиваются с высоким уровнем учебной нагрузки [10]. Согласно данным ВОЗ хронический стресс может привести к нарушениям менструального цикла (МЦ), что, в свою очередь, негативно сказывается на репродуктивной системе [11]. В исследовании, проведенном в России в 2020 г., установлено, что 70% студенток медицинских вузов испытывают высокий уровень стресса, что подчеркивает актуальность проблемы [12].

Согласно данным ВОЗ около 50% молодых женщин не обладают достаточными знаниями о репродуктивном здоровье [13, 14]. Введение в учебные планы специализированных курсов и лекций, посвященных таким вопросам, позволит устранить этот пробел. Исследования показывают, что такие программы способны увеличить уровень осведомленности студентов на 40%. Образовательные программы могут быть не только источником знаний, но и инструментом, способствующим улучшению общего состояния здоровья студенток [15, 16].

Для студенток медицинских вузов, которые часто сталкиваются с высокой учебной нагрузкой и ограниченными финансовыми возможностями, обеспечение доступных медицинских услуг становится первоочередной задачей. Это включает как географическую близость медицинских уч-

реждений, так и финансовую доступность услуг, что позволяет своевременно обращаться за медицинской помощью и получать необходимое лечение [17].

Профилактические меры включают регулярные медицинские осмотры, вакцинацию, а также образовательные программы, направленные на повышение осведомленности о здоровом образе жизни и методах предотвращения заболеваний. По данным ВОЗ, около 70% случаев рака шейки матки можно предотвратить благодаря регулярным скрининговым обследованиям [18]. Раннее выявление заболеваний играет ключевую роль в поддержании репродуктивной функции. Оно позволяет диагностировать и лечить заболевания на начальных стадиях, что значительно увеличивает шансы на успешное выздоровление и снижает риск долгосрочных осложнений.

Цель исследования – анализ состояния репродуктивного здоровья студенток медицинского вуза, выявление негативных факторов, влияющих на репродуктивный потенциал молодых женщин.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 115 студенток медицинского вуза, среди которых проведено анкетирование. Статистический анализ выполняли с помощью расчета частот и долей. Для выявления корреляционных связей рассчитывали коэффициент взаимной сопряженности Пирсона. Для переменных (порядковых и категориальных) оценивалась теснота связи – по аналогии с коэффициентом корреляции. В частности, для категориальных переменных мы рассчитывали чаще всего коэффициенты взаимной сопряженности (Пирсона–Чупрова). Для проверки значимости связей использовали критерий хи-квадрат.

Результаты

Большая часть студенток (35,7%) – обучающиеся II курса, 19,1% – обучающиеся IV курса и 27,8% – V курса. Доля студенток в возрасте от 18 до 20 лет составила 39,1%, от 21 до 23 лет – 47,8%. Отметим равное число студенток, проживающих в общежитии и с родителями, меньшее число студенток проживают в собственном жилье, еще меньшее – в съемной квартире. У 1/3 опрошенных ранее диагностированы хронические заболевания.

В табл. 1 представлены характеристики МЦ опрошенных студенток. У большинства (71,3%) менархе произошло в возрасте от 11 до 13 лет, регулярный МЦ наблюдался у 67%, у 4,3% диагностирована аменорея. Более чем у 1/2 студенток МЦ характеризовался как нормопонирующий, с продолжительностью менструации от 4 до 6 сут. Некоторые студентки (34,8%) замечали у себя аномальные маточные кровотечения. У такого же числа студенток диагностирована дисменорея, нарушающая повседневную активность. Проявления предменструального синдрома (ПМС) в виде головной боли отмечены у 15,7% студенток, циклическая масталгия – у 24,8% студенток. На долю опрошенных, принимающих комбинированные оральные контрацептивы с целью нормализации МЦ, пришлось 15,7%. За медицинской помощью для коррекции МЦ обращалась 1/2 опрошенных студенток. Ухудшение настроения в определенные фазы МЦ и тревожность выявлены у 50,6% студенток, при этом у 36,5% респонденток отмечена депрессия, связанная также с фазами МЦ.

При анализе образа жизни студенток отмечен высокий уровень стресса: 48,7% испытывают его часто на протяжении всего учебного года, 49,6% – в период сессий и зачетов. Около 1/2 опрошенных (50,4%) имеют низкий уровень фи-

Таблица 1. Характеристика МЦ**Table 1. Menstrual cycle characteristics**

Характеристики	Абс.	%
Сколько лет вам было, когда начались первые менструации?		
до 11 лет	11	9,6
от 11 до 13 лет	82	71,2
от 14 до 16 лет	21	18,3
19 лет	1	0,9
Как бы вы описали свой МЦ?		
регулярный (от 28 до 32 сут)	77	67,0
нерегулярный (меняется каждый месяц)	33	28,7
отсутствие менструаций (аменорея) более 3 мес	5	4,3
Какова продолжительность ваших менструаций?		
от 1 до 3 сут	7	6,1
от 4 до 6 сут	94	81,7
7 сут и более	14	12,2
Замечаете ли вы чрезмерно обильные кровотечения во время менструаций (аномальные маточные кровотечения)?		
нет, скудные	8	7,0
нет, нормальные	56	48,6
да, иногда	40	34,8
да, регулярно	11	9,6
Испытываете ли вы сильные боли внизу живота во время менструаций (дисменорея)?		
нет	11	9,6
легкая боль, не требует приема лекарств	13	11,3
умеренная боль, но лекарственные препараты не принимаю	18	15,7
умеренная боль, принимаю лекарственные препараты	36	31,3
сильная боль, мешающая повседневной активности	37	32,1
Возникают ли у вас мигрени или головные боли, связанные с МЦ (менструальная мигрень)?		
нет	53	46,1
редко (1–2 раза в год)	23	20,0
периодически (1–2 раза в полгода)	21	18,2
часто (почти каждый цикл)	18	15,7
Испытываете ли вы болезненность или чувство тяжести в груди в определенные фазы МЦ (циклическая масталгия)?		
нет	40	34,8
редко	26	22,6
периодически	21	18,3
часто	28	24,3

зической активности и только 8,7% – высокий. У 27% питание несбалансированное и/или ненормированное, только 12,2% постоянно придерживаются сбалансированного питания. Студентки мало спят, больше 1/2 из них (56,5%) спят от 5 до 6 ч, 11,3% – менее 5 ч, только 27,8% – от 7 до 8 ч в сутки.

В работе проведен сбор мнений респондентов о мерах по улучшению состояния здоровья во время обучения, результаты представлены в табл. 2. Почти 1/2 опрошенных хотели бы получать больше информации и консультаций по вопросам здоровья, связанным с МЦ и психическим состоянием, столько же студенток считают, что состояние здоровья могли бы улучшить консультации гинеколога, психологическая поддержка и программы по управлению стрессом.

Выполнен анализ корреляционных связей между характеристиками опрошенных и их образом жизни с менструальными симптомами. Статистически значимые связи представлены в табл. 3. Наличие хронических заболеваний коррелирует с возрастом обучающихся, циклической масталгией, симптомами ПМС и КЖ в связи с менструаль-

Таблица 1. Характеристика МЦ (Окончание)**Table 1. Menstrual cycle characteristics (End)**

Характеристики	Абс.	%
Наблюдаете ли вы симптомы ПМС, такие как раздражительность, депрессия, усталость, вздутие живота?		
нет	14	12,2
да, но слабо выражены	55	47,8
да, сильно выражены, мешают повседневной жизни	46	40,0
Влияют ли симптомы, связанные с МЦ, на вашу успеваемость и посещаемость занятий?		
нет, не влияют	72	62,7
да, иногда вынуждена пропускать занятия	28	24,3
да, регулярно мешают учебе	15	13,0
Принимали ли вы когда-либо гормональные контрацептивы для регулирования МЦ?		
нет	80	69,6
да, но перестала	17	14,8
да, принимаю в настоящее время	18	15,7
Обращались ли вы за медицинской помощью из-за проблем с МЦ?		
не обращалась	55	47,8
обращалась, из них*:	60	52,2
к гинекологу	58	96,67
к эндокринологу	17	28,33
к психотерапевту	4	6,67
Замечаете ли вы ухудшение настроения или усиление тревожности в определенные фазы МЦ?		
нет	13	11,3
да, иногда	58	50,4
да, каждый цикл	44	38,3
Испытывали ли вы когда-либо депрессию, связанную с МЦ?		
нет	69	60,0
да, но самостоятельно справляюсь	42	36,5
да, требовалась помощь специалиста	4	3,5
Как вы оцениваете качество своей жизни в связи с менструальными симптомами?		
хорошее, симптомы не мешают жизни	26	22,6
удовлетворительное, но иногда возникают трудности	74	64,4
плохое, симптомы значительно ухудшают качество жизни	15	13,0

*Сумма превышает 100%, так как все опрошенные, обращавшиеся к эндокринологу, обращались к гинекологу, все обращавшиеся к психотерапевту обращались к гинекологу и эндокринологу.

ными симптомами (согласно таблице Чеддока связь характеризуется как очень слабая, так как значения коэффициента взаимной сопряженности менее 0,3). Стресс, вызванный учебной, связан с чрезмерно обильными маточными кровотечениями, менструальными мигренями, симптомами ПМС (связь слабая, значения коэффициента взаимной сопряженности в диапазоне от 0,3 до 0,5) и КЖ в связи с менструальными симптомами (связь очень слабая). Уровень физической активности коррелирует с наличием хронических заболеваний (связь очень слабая) и депрессией, связанной с МЦ (связь слабая). Недостаток сна коррелирует с ПМС и депрессией, связанной с МЦ (связь слабая).

При детальном анализе с учетом коэффициента взаимной сопряженности выявленных связей отмечено: чем выше возраст обучающихся, тем чаще у них встречаются хронические заболевания; у студенток с хроническими заболеваниями чаще возникает циклическая масталгия, более выражены симптомы ПМС и, соответственно, хуже КЖ, ниже уровень физической активности; чем выше уровень стресса в связи с учебной, тем чаще студентки замечают обильные

Таблица 2. Мнение респондентов о мерах по улучшению состояния здоровья во время обучения**Table 2. Respondents' opinions on measures to improve health during education**

Показатели	Абс.	%
Хотели бы вы получать больше информации и консультаций по вопросам здоровья, связанным с МЦ и психическим состоянием?		
нет, мне достаточно текущих знаний	46	40,0
да, хотелось бы	56	48,7
затрудняюсь ответить	13	11,3
Какие меры, по вашему мнению, могут улучшить состояние вашего здоровья в период обучения в медицинском вузе?		
психологическая поддержка	52	45,2
консультации гинеколога	62	53,9
программы по управлению стрессом	52	45,2
повышение осведомленности о здоровье	48	41,7
другое	3	2,6
затрудняюсь ответить	1	0,9
нет необходимости	1	0,9

менструальные кровотечения, чаще возникают мигрени или головные боли, более выражены симптомы ПМС и, соответственно, хуже КЖ; депрессия, связанная с МЦ, чаще встречается у студенток с низким уровнем физической активности; студентки с недостатком сна чаще испытывают симптомы ПМС и депрессию.

Обсуждение

В ходе исследования выполнена всесторонняя оценка репродуктивного здоровья студенток медицинских вузов. Рассмотрены ключевые аспекты, такие как определение репродуктивного здоровья, методы его оценки, а также получены статистические данные, характеризующие текущее состояние здоровья студенток. Проведен анализ факторов, влияющих на репродуктивное здоровье, включая образ жизни, уровень образования и доступ к медицинским услугам.

Как показано в работе, значительная часть студенток проживают в общежитиях, в меньшей степени студентки обеспечены собственным жильем. При этом А.С. Магранов показал зависимость эмоционального состояния студенток от неопределенности ближайшего будущего, что во многом обусловлено социально-экономическими факторами [19]. Эмоциональные переживания могут привести к негативным изменениям активности оси «гипоталамус – гипофиз – половые железы» у девушек-студенток в репродуктивном периоде [20, 21], что обуславливает необходимость лучшей обеспеченности студенток медвузов жильем и финансами.

У 1/3 опрошенных студенток медицинских вузов ранее диагностированы хронические заболевания. Учитывая, что большинство из них обучались на II курсе, результаты согласуются с данными В.М. Казимова и соавт., которые показали, что наибольшая встречаемость хронических заболеваний регистрируется в основном у девушек II курса, при этом установлена тесная взаимосвязь между уровнем заболеваемости и нерациональным питанием студенток [22], как и в нашем исследовании.

В нашем исследовании наиболее сильное неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье студенток медвуза оказывали хронические заболевания, низкий уровень физической активности, высокий уровень связанного с учебной нагрузкой стресса. В исследовании А.С. Осыкина и соавт. такими факторами для студенток медвуза стали несвоевременное

Таблица 3. Статистически значимые связи между образом жизни и менструальными симптомами**Table 3. Statistically significant associations between lifestyle and menstrual symptoms**

Показатели		Коэффициент взаимной сопряженности	p
Наличие хронических заболеваний	Возраст	0,273	0,026
Наличие хронических заболеваний	Циклическая масталгия	0,257	0,044
Наличие хронических заболеваний	ПМС	0,245	0,025
Наличие хронических заболеваний	Качество жизни в связи с менструальными симптомами	0,274	0,010
Стресс в связи с учебной	Чрезмерно обильные маточные кровотечения	0,455	<0,001
Стресс в связи с учебной	Менструальные мигрени	0,339	0,021
Стресс в связи с учебной	ПМС	0,345	0,004
Стресс в связи с учебной	Качество жизни в связи с менструальными симптомами	0,298	0,024
Уровень физической активности	Наличие хронических заболеваний	0,226	0,045
Уровень физической активности	Депрессия, связанная с МЦ	0,349	0,003
Недостаток сна	ПМС	0,372	0,005
Недостаток сна	Депрессия, связанная с МЦ	0,474	<0,001

обращение к врачу и невыполнение профилактических мероприятий, отказ от утренней зарядки, малая продолжительность сна и конфликты в семье [23].

Результаты исследований уровня здоровья студентов медицинских вузов в целом свидетельствуют о высокой распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний [24].

Значительная доля опрошенных студенток (34,8%) замечали у себя аномальные маточные кровотечения, имели дисменорею, нарушающую повседневную активность, что согласуется с аналогичными исследованиями студенток медицинских вузов, проведенными индийскими коллегами [25].

Авторы отмечают, что нарушения МЦ распространены среди студенток-медиков, что влияет на их психосоциальное и физическое благополучие и становится причиной пропусков занятий. Распространенные симптомы ПМС у девушек – перепады настроения, сопровождавшиеся тягой к еде и болезненностью молочных желез. При этом выявляется тесная обратная связь между дисменореей, уровнем физических нагрузок и диетой, тяжестью ПМС. У студенток, регулярно занимающихся спортом и соблюдающих диету, частота дисменореи и ПМС низкая. Своевременная диагностика и раннее устранение этих проблем с МЦ могут помочь студенткам-медикам вести здоровый образ жизни [25, 26].

Таким образом, исследование подтвердило необходимость комплексного подхода к оценке и улучшению репродуктивного здоровья студенток медицинских вузов. Значимость нашего исследования заключается в его вкладе в формирование стратегий и подходов к улучшению репродуктивного здоровья студенток, что, в свою очередь, способствует повышению общего уровня здоровья будущих медицинских работников. Перспективы дальнейших исследований включают углубленное изучение влияния социальных и культурных факторов на репродуктивное здоровье, а также разработку и внедрение образовательных программ и профилактических мер.

Заключение

Хронические заболевания, низкий уровень физической активности и высокий уровень стресса, особенно связанного с интенсивным учебным процессом в медицинском вузе, оказывают комплексное негативное воздействие на организм студенток, что проявляется в усилении неблагоприятных менструальных симптомов и, как следствие, значительном ухудшении КЖ. Хронические заболевания, такие как эндокринные нарушения, заболевания желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы, могут напрямую влиять на гормональный баланс, необходимый для нормальной регуляции МЦ. Низкая физическая активность, характерная для студенток, проводящих много времени за учебной, приводит к снижению общего тонуса организма, ухудшению кровообращения в органах малого таза и замедлению метаболических процессов, что может усиливать болевые ощущения и другие неприятные симптомы. Стресс, особенно хронический, активирует симпатическую нервную систему и высвобождает кортизол, что также оказывает негативное влияние на гормональный фон и усугубляет менструальные симптомы, такие как дисменорея (болезненные менструации), ПМС и нарушения МЦ. Сочетание этих факторов создает порочный круг, в котором физиологические и психологические проблемы усиливают друг друга, приводя к значительному снижению КЖ и успеваемости студенток.

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. Л.С. Матюшкина – написание – рецензирование и редактирование; С.С. Делль – написание – первоначальный вариант; П.О. Щетинина – написание – первоначальный вариант, визуализация, курация данных; В.Н. Журман – написание – рецензирование и редактирование. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. L.S. Matyushkina – text editing, general guidance; S.S. Dell – writing, design development, collection and processing of material; P.O. Shchetinina – writing, design development, collection and processing of material; V.N. Zhurman – text editing, general guidance. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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. Участники исследования подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Литература/References

1. Данишевский К. Репродуктивное здоровье: Глобальные цели развития и экономический потенциал России. *Медицина*. 2013;2:13-28. Режим доступа: <https://www.fsmj.ru/download/02/02.pdf>. Ссылка доступна на 25.05.2025 [Danishevskii K. Reproduktivnoe zdorove: Globalnye tseli razvitiia i ekonomicheskii potentsial Rossii. *Meditsina*.

2013;2:13-28. Available at: <https://www.fsmj.ru/download/02/02.pdf>. Accessed: 25.05.2025 (in Russian)].

2. Мартыненко А.В. Медико-социальная работа: теория, технологии, образование: материалы I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (25 марта 2021 г.). М.: Libri Plus, 2021 [Martynenko AV. Mediko-sotsialnaia rabota: teoriia, tekhnologii, obrazovanie: materialy I Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem (25 March, 2021). Moscow: Libri Plus, 2021 (in Russian)].
3. Байбиков Н.Р., Баранова О.В., Баштанник Н.А., и др. Интеграция науки, общества, производства и промышленности: проблемы и перспективы: монография. Выпуск 93. Уфа: Аэтерна, 2024 [Baibikov NR, Baranova OV, Bashtannik NA, et al. Integratsiia nauki, obshchestva, proizvodstva i promyshlennosti: problemy i perspektivy: monografiia. Vypusk 93. Ufa: Aeterna, 2024 (in Russian)].
4. Евстифеева Е.А., Филиппченкова С.И., Макаров А.В. Риск-факторы, влияющие на репродуктивное здоровье молодежи. *Вестник ТвГУ*. 2019;2(47):66-72 [Evstifeeva EA, Filippchenkova SI, Makarov AV. Risk factors affecting reproductive health of youth. *Vestnik TvGU*. 2019;2(47):66-72 (in Russian)]. EDN:MIPTWM
5. Захарова А.А., Асташкевич Е.В., Попов М.В., Скоблина Е.В. Информированность студенток по вопросам охраны репродуктивного здоровья. *Российский вестник гигиены*. 2022;1:24-5 [Zakharova AA, Astashkevich EV, Popov MV, Skobolina EV. Awareness of reproductive health protection issues among female students. *Rossiiskii Vestnik Gigieny*. 2022;1:24-5 (in Russian)]. DOI:10.24075/rbh.2022.038
6. Рахманов Р.С., Потехина Н.Н. Питание как фактор профилактики репродуктивных потерь и воспроизводства здорового поколения. *Вестник РГМУ*. 2013;5-6:68-72 [Rakhmanov RS, Potekhina NN. Nutrition as a factor of reproductive impairments prevention and healthy offspring reproduction. *Vestnik RGMU*. 2013;5-6:68-72 (in Russian)]. EDN:ULLWKZ
7. Таупова И.М. К вопросу рационального питания, коррекции микронутриентного статуса, профилактики и лечения дефицита железа у беременных. *Вопросы питания*. 2015;2:25-33 [Taupova IM. To the question of rational nutrition, micronutrient status correction, prevention and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Voprosy Pitaniia*. 2015;2:25-33 (in Russian)]. EDN:TVTQEP
8. Пешкова Н.В., Лубышева Л.И., Ветрова Д.Н., Зубарева М.А. Обоснование дифференцированного подхода при организации физкультурно-оздоровительных занятий женщин репродуктивного возраста. *Северный регион: наука, образование, культура*. 2024;1:62-8 [Peshkova NV, Lubyшева LI, Vetrova DN, Zubareva MA. Rationale for a differentiated approach to organizing health and fitness activities for women of reproductive age. *Severnyi Region: Nauka, Obrazovanie, Kultura*. 2024;1:62-8 (in Russian)]. DOI:10.35266/2949-3463-2024-1-9
9. Bat MS, Salim J, Zakar R, et al. The impact of physical activity on the reproductive health of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *BMC Public Health*. 2023;23(1):882. DOI:10.1186/s12889-023-15730-8
10. Симонова Т.О., Киселева М.М., Смелышева Л.Н., Захаров Е.В. Влияние стресса на показатели половых гормонов и лептина у студенток вуза. *Вестник ОГУ*. 2017;3(203):85-9 [Simonova TO, Kiseleva MM, Smelysheva LN, Zakharov EV. Influence of the stress on indicators of sex hormones and leptin at students of higher education institution. *Vestnik OGU*. 2017;3(203):85-9 (in Russian)]. EDN:YJBVVN
11. Igboke UC, John-Akinola YO. Menstrual disorders and fertility problems. Available at: <https://healthdor.com/article/menstrual-disorders-and-fertility-issues>. Accessed: 03.05.2025.
12. Гитинова П.Ш., Гагиева Д.А., Борлакова З.А. Теоретические аспекты проблемы учебного стресса и стрессоустойчивости у студенток медицинских вузов и способы выхода из него. *Проблемы современного педагогического образования*. 2022;77-2:109-12 [Gitinova PSh, Gagieva DA, Borlakova ZA. Theoretical aspects of the problem of academic

- stress and stress tolerance in medical students and ways out of it. *Problemy Sovremennogo Pedagogicheskogo Obrazovaniia*. 2022;77-2:109-12 (in Russian)]. EDN:RMSFXI
13. Кириллова А. В. Осведомленность студентов медицинского колледжа о формировании репродуктивного здоровья. *Российский вестник гигиены*. 2022;4:26-7 [Kirillova AV. Awareness of medical college students about the formation of reproductive health. *Rossiiskii Vestnik Gigieny*. 2022;4:26-7 (in Russian)]. DOI:10.24075/rbh.2022.060
14. Петров Ю. А. Информированность студентов медицинского вуза в вопросах контрацепции. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;5:751-2 [Petrov YuA. Informirovannost studentov meditsinskogo vuza v voprosakh kontratseptsii. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*. 2016;5:751-2 (in Russian)]. EDN:ZMUQXN
15. Королева А. А., Янушанец О. И., Петрова Н. А., Беззубенкова Е. Ф. Влияние степени адаптированности и образа жизни на качество жизни студентов медицинского университета. *Российский вестник гигиены*. 2021;2:29-30 [Koroleva AA, Yanushanets OI, Petrova NA, Bezzubenkova EF. Influence of the degree of adaptability and lifestyle on the quality of life of medical university students. *Rossiiskii Vestnik Gigieny*. 2021;2:29-30 (in Russian)]. DOI:10.24075/rbh.2021.011
16. Сазановец А. В., Сазановец В. В. Особенности репродуктивного здоровья женщин. Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017: сборник материалов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Минск, 17–19 апреля 2017 г. Минск: БГМУ, 2017 [Sazanovets AV, Sazanovets VV. Osobennosti reproduktivnogo zdorov'ia zhenshchin. Aktualnye problemy sovremennoi meditsiny i farmatsii – 2017: sbornik materialov LXXI Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh. Minsk, 17–19 April 2017. Minsk: BGMU, 2017 (in Russian)]. EDN:TGXXYO
17. Таранец Т. В., Усольцева И. В. Репродуктивное здоровье глазами студентов Дальневосточного государственного медицинского университета. *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России*. 2019;2(35):4 [Taranets TV, Usoltseva IV. Reproductive health through the eyes of students of the far eastern state medical university. *Vestnik Obshchestvennogo Zdorovia i Zdravookhraneniia Dalnego Vostoka Rossii*. 2019;2(35):4 (in Russian)]. EDN:KNNIDZ
18. Сакевич В. И. Политика в области репродуктивного здоровья в регионах и странах мира. *Демоскоп Weekly*. 2018;777-8. Режим доступа: <http://demoscope.ru/weekly/2018/0777/barom01.php>. Ссылка активна на 25.05.2025 [Sakevich VI. Politika v oblasti reproduktivnogo zdorovia v regionakh i stranakh mira. *Demoskop Weekly*. 2018;777-8. Available at: <http://demoscope.ru/weekly/2018/0777/barom01.php>. Accessed: 25.05.2025 (in Russian)].
19. Магранов А. С. Эмоциональное состояние студенческой молодежи в условиях социальной неопределенности. *Социология*. 2022;6:180-8 [Magranov AS. Emotional state of students in conditions of social uncertainty. *Sotsiologiya*. 2022;6:180-8 (in Russian)]. EDN:LHBYEV
20. Смелышева Л. Н., Кайгородцев А. В., Киселева М. М., и др. Влияние эмоционального стресса на показатели репродуктивной функции у студенток. *Человек. Спорт. Медицина*. 2016;1:5-12 [Smelysheva LN, Kaigorodtsev AV, Kiseleva MM. Impact of emotional stress on reproductive function parameters in female university students. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2016;1:5-12 (in Russian)]. DOI:10.14529/hsm160101
21. Денисова Т. Г., Денисов М. С., Леженина С. В., и др. Психо-эмоциональный стресс как фактор риска нарушений состояния репродуктивного здоровья. *Acta Medica Eurasica*. 2018;1:15-21 [Denisova T, Denisov M, Lezhennina S. Psycho-emotional stress as a risk factor of reproductive health disorders. *Acta Medica Eurasica*. 2018;1:15-21 (in Russian)]. EDN:YTKNVW
22. Казимова В. М., Алиева Р. Х., Казимов М. А. Особенности заболеваемости студентов медицинского университета. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018;5(302):26-9 [Kazimova VM, Aliyeva RK, Kazimov MA. Features of the incidence of medical students. *Zdorove Naseleniia i Sreda Obitaniia*. 2018;5(302):26-9 (in Russian)]. DOI:10.35627/2219-5238/2018-302-5-26-29
23. Осыкина А. С., Шкатова Е. Ю. Факторы риска развития хронической патологии у студенток медицинского вуза. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;3. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24636>. Ссылка активна на 12.05.2025 [Osykina AS, Shkatova EYu. Risk factors for chronic diseases in students of medical high school. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniia*. 2016;3. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24636>. Accessed: 12.05.2025 (in Russian)]. EDN:WXJATL
24. Кобякова О. С., Деев И. А., Лукашова А. М., и др. Распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в популяции студентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;3:74-80 [Kobyakova OS, Deev IA, Lukashova AM. The prevalence of risk factors for chronic non-communicable diseases in student population. *Kardiovaskuliarnaia Terapiia i Profilaktika*. 2016;3:74-80 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-3-74-80
25. Indu V, Gaurika J, Dinesh S, Soni RK. Menstrual Problems in Undergraduate Medical Students: A Cross-sectional Study in a Medical College of North India. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;12(2):85-90.
26. Минченкова Е. А., Густоварова Т. А., Киракосян Л. С., и др. Федеральная инновационная площадка: репродуктивное здоровье девушек-студенток медицинского университета в современных условиях. *Consilium Medicum*. 2022;7:485-9 [Minchenkova EA, Gustovarova TA, Kirakosyan LS. Federal innovation platform: reproductive health of 1st year students of Smolensk State Medical University. *Consilium Medicum*. 2022;7:485-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.7.201915

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025

Малоинвазивные методы коррекции инволютивных изменений половых органов и стрессового недержания мочи у женщин с применением имплантов на основе гиалуроновой кислоты, модифицированной полиэтиленгликоль-диглицидиловым эфиром

М.И. Кахиани^{✉1,2}, Е.И. Русина¹, Е.В. Коптеева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Оперативные вмешательства при начальных формах пролапса тазовых органов и недержания мочи могут быть сопряжены с риском осложнений. Коррекция с применением имплантов на основе гиалуроновой кислоты (ГК) – современная малоинвазивная методика, результаты которой зависят от свойств используемых препаратов и требуют уточнения.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения имплантов мягких тканей для интимной контурной пластики и коррекции недержания мочи на основе ГК, модифицированной полиэтиленгликоль-диглицидиловым эфиром (PEGDE), – REPART G.

Материалы и методы. В исследование включены 30 женщин, средний возраст которых составил 45±5,5 года. Пациентки разделены на 2 группы: 1-ю (n=15) – «стрессовое недержание мочи (СНМ) легкой и средней степени», 2-ю (n=15) – «инволютивные изменения половых органов». Для оценки состояния до лечения применяли стандартные перинеологические методы обследования: гинекологический осмотр, пробу Вальсальвы, кашлевую пробу, оценку степени опущения тазовых органов по классификации POP-Q, силы мышц тазового дна по шкале Оксфорда. До и через 3 мес после лечения сравнивали частоту недержания мочи и сексуальную дисфункцию по опроснику Pelvic Organ Prolapse / Urinary Incontinence Sexual Questionnaire – PISQ-12. Пациенткам 1-й группы для подтверждения диагноза СНМ проводили комплексное уродинамическое исследование (согласно рекомендациям ICS), а также ультразвуковое исследование уретровезикального сегмента и промежности до и через 2 нед, 6 и 9 мес после лечения. В 1-й группе пациенткам выполняли парауретральное введение импланта REPART G Deep в 4 точках (0, 3, 6, 9 ч условного циферблата) 24 мг/мл в объеме 1,0 мл в каждую точку. Во 2-й группе осуществляли контурную пластику путем введения импланта REPART G Normal в объеме 1–4 мл, необходимым для коррекции имеющегося дефекта.

Результаты. По данным опросников выявлены достоверные улучшения отдельных аспектов сексуальной функции и снижение частоты эпизодов недержания мочи после лечения. У пациенток с недержанием мочи зафиксировано статистически значимое улучшение ультразвуковых параметров уретровезикального сегмента в ранние сроки, с частичным возвратом показателей к исходному уровню к 9-му месяцу после лечения. Нежелательные реакции встречались редко, носили транзиторный характер и не оказывали влияния на общий эстетический и функциональный эффект.

Заключение. Импланты мягких тканей на основе ГК, модифицированной полиэтиленгликоль-диглицидиловым эфиром (PEGDE), – REPART G, продемонстрировали высокую степень переносимости и значительное улучшение структуры тканей, урологических симптомов и сексуальной функции при коррекции СНМ легкой степени тяжести и инволютивных изменений интимной зоны. Их применение позволяет деликатно и безопасно восстановить структуру тканей, снизить выраженность характерной симптоматики при возрастных изменениях тканей.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, имплант на основе гиалуроновой кислоты, филлер, эстетическая гинекология, малоинвазивный метод, стрессовое недержание мочи, инволютивное изменение, REPART G

Для цитирования: Кахиани М.И., Русина Е.И., Коптеева Е.В. Малоинвазивные методы коррекции инволютивных изменений половых органов и стрессового недержания мочи у женщин с применением имплантов на основе гиалуроновой кислоты, модифицированной полиэтиленгликоль-диглицидиловым эфиром. Гинекология. 2025;27(3):247–254. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203440

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В современной гинекологической практике наблюдается значительный рост числа женщин, страдающих недержанием мочи, сухостью влагалища, снижением либидо и другими проявлениями инволютивных изменений половых органов, что существенно снижает их качество жизни (КЖ),

приводя к социальной изоляции, снижению самооценки и сексуальной дисфункции [1].

В развитых странах ожидаемая продолжительность жизни женщин неуклонно растет и уже превышает возраст естественной менопаузы на 30 лет и более. Влияние репродуктивного старения на шанс здорового долголетия становится

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Кахиани Мака Инвериевна** – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», доц. каф. акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: kakhiani74@mail.ru

Русина Елена Ивановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

Коптеева Екатерина Вадимовна – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики консультативно-диагностического отд-ния ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». SPIN-код: 9421-6407

[✉]**Maka I. Kakhiani** – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: kakhiani74@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6702-6350

Elena I. Rusina – D. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. ORCID: 0000-0002-8744-678X; Researcher ID: K-1269-2018

Ekaterina V. Kopteeva – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. ORCID: 0000-0002-9328-8909

Minimally invasive methods of correction of involutive changes in the genitals and stress urinary incontinence in females using implants based on hyaluronic acid modified with polyethylene glycol diglycidyl ether: A prospective study

Maka I. Kakhiani^{✉1,2}, Elena I. Rusina¹, Ekaterina V. Kopteeva¹

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Surgical interventions for early forms of pelvic organ prolapse and urinary incontinence may be associated with a risk of complications. Correction using hyaluronic acid (HA)-based implants is a modern, minimally invasive technique. Its outcomes depend on the properties of the drugs used and require clarification.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of soft tissue implants for intimate contouring and urinary incontinence repair using HA modified with polyethylene glycol diglycidyl ether (PEGDE), REPART G.

Materials and methods. The study included 30 females with a mean age of 45 ± 5.5 years. The patients were divided into two groups: Group 1 ($n=15$) with mild and moderate stress urinary incontinence (SUI) and Group 2 ($n=15$) with involutive genital changes. Routine perineological examination methods were used to assess the condition before treatment: gynecological examination, Valsalva test, cough test, assessment of the degree of pelvic organ prolapse according to the POP-Q classification, and pelvic floor muscle strength according to the Oxford scale. Before the treatment and 3 months after the treatment, the frequency of incontinence and sexual dysfunction was compared using the Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire, PISQ-12. To confirm the diagnosis of SUI, Group 1 patients underwent a comprehensive urodynamic examination (according to ICS guidelines), as well as an ultrasound of the urethrovaginal segment and perineum before the treatment and 2 weeks, 6, and 9 months after the treatment. In Group 1, patients received paraurethral injections of the 24 mg/mL REPART G Deep implant at 4 points (0, 3, 6, 9 o'clock positions), 1.0 mL at each point. In Group 2, contouring was performed by injecting 1–4 mL (depending on the amount required for the correction of the existing defect) of the REPART G Normal implant.

Results. Questionnaires showed significant improvements in certain aspects of sexual function and a decrease in the frequency of urinary incontinence episodes after treatment. Patients with urinary incontinence demonstrated a significant improvement in the ultrasound parameters of the urethrovaginal segment in the early stages, with a partial return to baseline by Month 9 after treatment. Adverse reactions were rare, transient, and had no impact on the overall aesthetic and functional effect.

Conclusion. Soft tissue implants based on HA modified with polyethylene glycol diglycidyl ether (PEGDE), REPART G, demonstrated a good tolerance and significant improvement in tissue structure, urological symptoms, and sexual function in the correction of mild SUI and involuntary changes in the genital area. They enable delicate and safe restoration of the tissue structure, reducing the severity of symptoms in case of age-related tissue changes.

Keywords: hyaluronic acid, hyaluronic acid implant, filler, aesthetic gynecology, minimally invasive technique, stress urinary incontinence, involuntary change, REPART G

For citation: Kakhiani MI, Rusina EI, Kopteeva EV. Minimally invasive methods of correction of involutive changes in the genitals and stress urinary incontinence in females using implants based on hyaluronic acid modified with polyethylene glycol diglycidyl ether. A prospective study. *Gynecology*. 2025;27(3):247–254. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203440

все более актуальным вопросом из-за потенциальных состояний, связанных с атрофическими возрастными изменениями на фоне прогрессирующего гормонального дефицита [2].

До начала XXI в. устранять нарушения функций тазового дна было возможно только путем проведения достаточно сложных хирургических операций. В настоящее время в арсенале гинекологов имеются инновационные технологии, в частности различные способы безоперационного лечения патологических состояний, которые непосредственно связаны с изменениями функций тазового дна [3].

Введение объемообразующих средств на основе гиалуроновой кислоты (ГК) в область гениталий относится к новым минимально инвазивным и наиболее востребованным амбулаторным процедурам. Однако результаты данного метода зависят от свойств используемых препаратов и требуют уточнения при их использовании.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения имплантов мягких тканей для интимной контурной пластики и коррекции недержания мочи на основе ГК, модифицированной полиэтиленгликоль-диглицидиловым эфиром (PEGDE), – REPART G.

Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдательное исследование женщин с симптомами недержания мочи и инволютивными изменениями, которые применяли имплант на основе ГК, сшитой кросс-линкером PEGDE (полиэтиленгликоль-диглицидиловым эфиром), – REPART G. Для исследования предварительно отобраны 30 пациенток, средний возраст

которых составил $45 \pm 5,5$ года, с установленными диагнозами «стрессовое недержание мочи (СНМ) легкой и средней степени (1-я группа, $n=15$) и «инволютивные изменения половых органов» (2-я группа, $n=15$). Все участницы предоставляли информированное добровольное согласие. Продолжительность исследования составила 10 мес.

Критерии включения:

- возраст 30–60 лет;
- СНМ;
- деформация больших и малых половых губ;
- дефект промежности;
- сухость и провисание мягких тканей промежности и стенок влагалища вследствие изменений объема;
- липодистрофия больших половых губ.

Критерии исключения:

- возраст до 30 и более 60 лет;
- нарушения свертываемости крови;
- аутоиммунные заболевания;
- тяжелые формы сахарного диабета;
- онкологические заболевания;
- недавно перенесенные инфекционные заболевания (1 мес);
- различные хронические заболевания (особенно в период их обострения);
- аллергические реакции на компоненты, присутствующие в составе препарата;
- беременность;
- период лактации;
- неврологические заболевания.

Таблица 1. Динамика показателей сексуальной функции у женщин с инволютивными изменениями после контурной пластики (χ^2 -анализ, PISQ-12)**Table 1. The change of sexual function indicators in females with involutive changes after contouring (χ^2 -analysis, PISQ-12)**

Вопрос (сокращенно)	χ^2	<i>p</i>	df	Cramér's V	Достоверно (<i>p</i> <0,05)
Как часто Вы чувствуете сексуальное желание?	6,0	0,11161	3	0,447	Нет
Испытываете ли Вы оргазм во время полового контакта с Вашим партнером?	8,034	0,04531	3	0,518	Да
Испытываете ли Вы сексуальное возбуждение во время сексуальной близости с партнером?	4,783	0,188377	3	0,399	Нет
Удовлетворены ли Вы разнообразием Вашей настоящей сексуальной жизни?	9,3	0,025557	3	0,557	Да
Испытываете ли Вы боль во время полового контакта?	1,942	0,378646	2	0,254	Нет
Теряете ли Вы мочу во время сексуальной близости?	30,0	<0,001	3	1,0	Да
Ограничивает ли Вашу сексуальную активность страх потери мочи?	26,4	<0,001	2	0,938	Да
Избегаете ли Вы половых контактов из-за опущения органов малого таза?	7,357	0,025264	2	0,495	Да
Испытываете ли Вы во время секса с Вашим партнером такие негативные эмоции, как страх, отвращение, стыд или вина?	9,556	0,008415	2	0,564	Да
Имеет ли Ваш партнер проблемы с эрекцией, которые отражаются на Вашей сексуальной жизни?	1,453	0,483688	2	0,22	Нет
Имеются ли у Вашего партнера проблемы с эякуляцией (семяизвержением), что влияет на вашу сексуальную жизнь?	1,111	0,573753	2	0,192	Нет
Сравните интенсивность оргазмов, которые вы испытывали в прошлом, с тем, насколько сильны были оргазмы за последние 6 мес	23,143	0,000119	4	0,878	Да

При включении в исследование проводили сбор анамнеза, уточняли длительность заболевания, методы предшествующего лечения, акушерский анамнез (количество родов, способы родоразрешения, травмы промежности и перинеотомии), перенесенные гинекологические и урологические заболевания, хронические соматические заболевания. Кроме того, в клиническое исследование включены общий и гинекологический осмотры. При гинекологическом осмотре оценивали кожную чувствительность, промежностные рефлексы, наличие опущения половых органов, состояние кожных покровов промежности и слизистой оболочки влагалища, индекс вагинального здоровья. Степень опущения тазовых органов оценивали в соответствии с классификацией POP-Q (ICS, 1996 г.), а силу мышц тазового дна – по шкале Оксфорда (3 раза для регистрации максимального сокращения).

Всем пациенткам проводили клиничко-лабораторные исследования для исключения воспалительных процессов мочеполювых органов и состояний, сопровождающихся нарушением свертываемости крови (гипокоагуляцией). Проведены микроскопическое исследование отделяемого мочеполювых органов, клинический анализ мочи и коагулограмма.

Для коррекций дефектов уретровезикального сегмента при СНМ проводили парауретральное введение в 4 точках (0, 3, 6, 9 ч условного циферблата по 1 мл в каждую точку) REPART G Deep 24 мг/мл (2,4%) со средним модулем вязкости. Для восполнения недостающего объема тканей интимной зоны – REPART G Normal 20 мг/мл (2,0%) с низким модулем вязкости. Коррекцию при деформации больших и малых половых губ проводили объемом 4 мл, дефектов промежности – 1 мл, восполнении периуретральной зоны при рецидивирующем посткоитальном цистите – 1 мл, асимметрии половых губ, дряблости и провисании мягких тканей промежности и стенок влагалища вследствие изменения объема – 2 мл, липодистрофии больших половых губ – 2 мл, зиянии половой щели вследствие недостаточно выраженных половых губ – 2 мл, увеличение мантии клитора – 1 мл, увеличение U-точки – 1 мл, увеличение точки G – объемом 1 мл.

Субъективную оценку жалоб пациенток проводили с использованием опросника Pelvic Organ Prolapse / Urinary Incontinence Sexual Questionnaire – PISQ-12, предназначенного для количественной оценки сексуального функционирования у женщин с тазовыми дисфункциями. Анкетирование проводили до начала лечения и через 3 мес после него.

Пациентки 1-й группы заполняли дневники мочеиспускания, им проводили пробу Вальсальвы, кашлевую пробу и комплексное уродинамическое исследование в соответствии с рекомендациями ICS. Ультразвуковое исследование (УЗИ) тазового дна и уретровезикального сегмента выполняли трансперинеальным доступом с использованием трансвагинального мультимодального датчика, чтобы исключить аномалию нижних мочевых путей, установить дислокацию уретровезикального сегмента и гипермобильность уретры, а также выявить признаки несостоятельности мышц тазового дна до лечения, а также через 2 нед, 6 и 9 мес после него.

Использовали описательную статистику и корреляционный анализ. Для оценки изменений показателей применяли парный t-тест и непараметрический критерий Вилкоксона, χ^2 Пирсона для сравнения распределений до и после лечения, а также коэффициент Крамера (Cramér's V) для оценки силы связи. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости *p*<0,05.

Результаты

У пациенток 2-й группы (*n*=15), получавших коррекцию инволютивных изменений методом контурной пластики, по данным опросника PISQ-12 выявлены достоверные положительные изменения в нескольких показателях сексуальной функции (табл. 1). Отмечены увеличение частоты оргазма (*p*=0,045; Cramér's V=0,518); рис. 1, рост удовлетворенности разнообразием сексуальной жизни (*p*=0,026; V=0,557); рис. 2, достоверное снижение частоты эпизодов болей во время сексуальной близости (*p*<0,001; V=1,0); рис. 3. Дополнительно зафиксировано улучшение интенсивности оргазмов (*p*<0,001; V=0,878); рис. 4. В то же время показатели, связанные с частотой сексуального желания, возбуждением, болевыми ощущениями, а также с эректильной или эякуляторной функцией партнера, статистически значимых изменений не продемонстрировали (*p*>0,1).

В результате выполнения протокола лечения у малой части пациенток после применения имплантов мягких тканей для интимной контурной пластики наблюдали краткосрочные нежелательные реакции (НР), в частности у 3 – чувство дискомфорта в области половых губ, у 3 – незначительный отек в области введения препарата. Ухудшение внешнего

Рис. 1. Изменение частоты достижения оргазма у пациенток до и через 6 мес после контурной пластики по данным анкеты PISQ-12 ($p<0,05$), %.

Fig. 1. The change in the orgasm frequency in patients before and 6 months after contouring according to the PISQ-12 questionnaire ($p<0.05$), %.

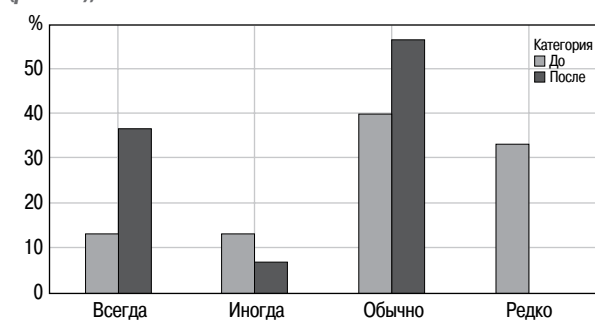


Рис. 2. Удовлетворенность разнообразием сексуальной жизни до и через 6 мес после контурной пластики (PISQ-12; $p<0,05$), %.

Fig. 2. Satisfaction with the diversity of sexual life before and 6 months after contouring (PISQ-12; $p<0.05$), %.

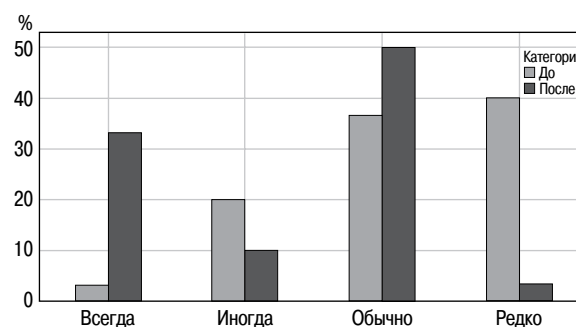


Рис. 3. Изменения частоты болевых ощущений во время полового контакта у пациенток до и через 6 мес после контурной пластики (PISQ-12; $p>0,05$), %.

Fig. 3. The changes in the frequency of pain during sexual intercourse in patients before and 6 months after contouring (PISQ-12; $p>0.05$), %.

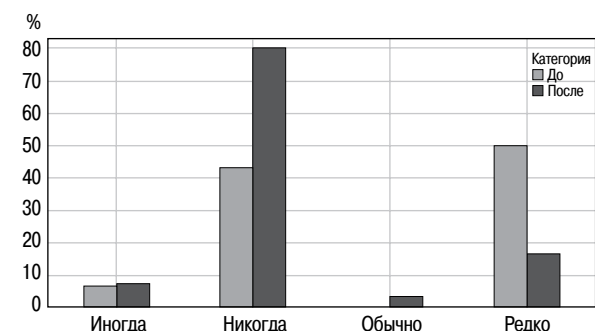
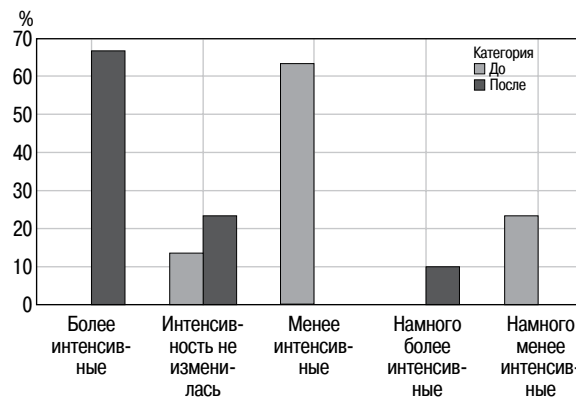


Рис. 4. Интенсивность оргазмов до и через 6 мес после контурной пластики (PISQ-12; $p<0,001$), %.

Fig. 4. Orgasm intensity before and 6 months after contouring (PISQ-12; $p<0.001$), %.



вида не отметила ни одна участница на протяжении всего времени наблюдения.

Следовательно, коррекция инволютивных изменений при помощи контурной пластики способствовала улучшению ряда аспектов сексуальной функции, в частности пациентки отмечали улучшение эстетического вида половых губ, чувствительности при половой жизни, устранение эпизодов потери мочи и снижение психоэмоциональных барьеров, что привело к улучшению качества интимной жизни. Максимальный эффект нарастал по мере наблюдения за участницами в течение 6 мес. По истечении 9 мес у 32% пациенток отметили умеренное возобновление жалоб, что соответствовало времени деградации препарата в тканях.

Анализ динамики показателей УЗ-диагностики в 1-й группе (с недержанием мочи легкой и средней степени) продемонстрировал, что угол α (между уретрой и вертикалью) в покое составил $29,2 \pm 5,7^\circ$ до лечения. Через 2 нед после процедуры наблюдали статистически значимое уменьшение ($p=0,0407$ по t-тесту; $p=0,0279$ по Вилкоксоу) данного показателя. Через 6 мес значения имели пограничную значимость ($p=0,0651$ и $0,0406$), а через 9 мес возвращались к исходному уровню ($p>0,6$).

Угол α при пробе Вальсальвы снизился с $50,2 \pm 10,1$ до $48,1^\circ$ к 6-му месяцу после лечения ($p=0,0131$), что может указывать на улучшение анатомо-функционального состояния

уретры. Ротация угла α показала наиболее выраженное изменение: от $21,0^\circ$ исходно до $16,3^\circ$ через 2 нед после лечения ($p=0,0007$ по t-тесту; $p=0,0003$ по Вилкоксоу), с последующим возвратом к $\sim 20^\circ$ к 9-му месяцу (табл. 2). Частота гипермобильности уретры по УЗ-признакам снизилась с 66,6 до 26,6% на 2-й неделе с последующим частичным возвратом (60% к 6-му месяцу и 66,6% на 9-м месяце). Корреляционный анализ показал тесную связь между значениями угла α в покое и при пробе Вальсальвы на всех этапах ($r>0,9$), а также между ротацией угла и признаками гипермобильности (табл. 3). Соответственно, процедура обеспечивала выраженный, но ограниченный по времени эффект, наиболее яркий в первые месяцы наблюдения.

Обсуждение

Концепция «вагинального здоровья» – общего состояния влагалища, при котором физиологические условия, микро-среда и микробиота не нарушаются, в последние годы вызывает все больший интерес у исследователей [4]. Публикации последних лет свидетельствуют о важности и широкой распространенности проблемы вульвовагинальной атрофии (ВВА) и синдрома вагинальной релаксации (СВР), далекой от своего решения, в контексте содействия урогенитальному и сексуальному долголетию у женщин начиная с середины жизни [5, 6]. Эти симптомы могут оказывать большое

Таблица 2. Динамика УЗ-параметров уретровезикального сегмента у пациенток с недержанием мочи (в 1-й группе) до и после лечения (M±SD)**Table 2. The changes of ultrasound parameters of the urethrovaginal segment in patients with urinary incontinence (Group 1) before and after treatment (M±SD)**

Параметр	Среднее значение	Стандартное отклонение
Угол α в покое до процедуры, °	29,16	7,53
Угол α при пробе Вальсальвы до процедуры, °	50,21	11,24
Ротация угла α до процедуры, °	21,05	9,98
УЗ-признаки гипермобильности уретры в долях до процедуры	0,67	0,49
Угол α в покое через 2 нед, °	28,97	7,40
Угол α при пробе Вальсальвы через 2 нед, °	45,30	9,10
Ротация угла α через 2 нед, °	16,33	7,32
УЗ-признаки гипермобильности уретры через 2 нед в долях	0,27	0,46
Угол α в покое через 6 мес, °	29,05	7,42
Угол α при пробе Вальсальвы через 6 мес	48,10	9,94
Ротация угла α через 6 мес, °	19,05	8,81
УЗ-признаки гипермобильности уретры через 6 мес	0,60	0,51
Угол α в покое через 9 мес, °	29,17	7,52
Угол α при пробе Вальсальвы через 9 мес, °	49,36	10,42
Ротация угла α через 9 мес, °	20,19	9,14

влияние на КЖ, проявляясь примерно у 48% женщин в перименопаузе и у 53,8–90% в постменопаузе [7].

Многие женщины в различные возрастные периоды жизни сталкиваются с такой деликатной проблемой, как сухость во влагалище [8]. Зачастую этот симптом становится проявлением генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) – комплекса вагинальных и мочевого симптомов, связанных с атрофическими и дистрофическими процессами в тканях влагалища и вульвы, мышцах тазового дна, связочном аппарате матки, а также в нижних мочевых структурах, таких как уретра и мочевой пузырь. Основными клиническими проявлениями ГУМС являются сухость влагалища (55%), жжение и зуд (18%), поверхностная диспареуния (41%), рецидивирующие вагинальные выделения (35%). Прогрессирование данного состояния может значительно снижать КЖ пациенток [9].

Для нормального функционирования сбалансированной вагинальной экосистемы необходимы достаточный уровень эстрогенов, обеспечивающий целостность вагинального эпителия, и здоровая микрофлора (вагинальный микробиом) [10]. В основе развития ВВА/ГУМС лежит дефицит половых гормонов (в первую очередь эстрогенов), вызывающий ряд инволютивных (атрофических) процессов в урогенитальном тракте, что сопровождается изменением состава микробиоты. Симптомы ВВА/ГУМС нередко сочетаются с расстройствами мочеиспускания (поллакирией, никтурией, цисталгией, императивными позывами к мочеиспусканию) [11]. ГУМС – это хроническое заболевание, которое ухудшается при отсутствии лечения, в отличие от вазомоторных симптомов менопаузы. Согласно последним исследованиям ВВА поражает 36–90% женщин в перименопаузе и постменопаузе [12]. В 50–70% случаев вульвовагинальные нарушения сочетаются с цистоуретральной атрофией, что объясняется наличием эстрогеновых рецепторов во всех органах малого таза, включая уретру и нижнюю треть мочевого пузыря, связки и мышцы тазового дна. Соответственно, при снижении уровня эстрогенов появляются характерные симптомы атрофических изменений, которые приводят к анатомическим нарушениям тазовых органов [13].

Таблица 3. Достоверность различий УЗ-параметров уретровезикального сегмента у пациенток с недержанием мочи (в 1-й группе) на различных сроках наблюдения по данным t-теста и теста Вилкоксона**Table 3. The significance of differences in ultrasound parameters of the urethrovaginal segment in patients with urinary incontinence (Group 1) at different follow-up periods according to the t-test and the Wilcoxon test**

Параметр	t-тест (p)	Тест Вилкоксона (p)
Угол α в покое через 2 нед/ после процедуры	0,0407	0,0279
Угол α в покое через 6 мес/ после процедуры	0,0651	0,0406
Угол α в покое через 9 мес/ после процедуры	0,6776	0,9169
Угол α при пробе Вальсальвы через 6 мес/ после процедуры	0,0131	0,0052
Ротация угла α через 2 нед/ после процедуры	0,0007	0,0003
Ротация угла α через 6 мес/ после процедуры	0,0165	0,0124
Ротация угла α через 9 мес/ после процедуры	0,1268	0,0958

СВР подразумевает снижение тонуса и эластичности мышц влагалища и мягких тканей вульвы, ассоциированных с возрастными изменениями и/или с гестацией и травматическими родами при сохранной архитектонике мышц и фасций тазового дна [14]. Во многих иностранных источниках ранние формы пролапса отдельно выделяются в СВР (vaginal relaxation syndrome). Это обусловлено тем, что начальные стадии опущения стенок влагалища, зияние половой щели могут приводить к возникновению ряда сексуальных проблем, в частности к ослаблению ощущений во время полового акта не только у женщины, но и у партнера, а также к диспареунии. При этом нередко сопутствующей проблемой является недержание мочи. Соответственно, КЖ женщин с СВР резко снижается [15]. По данным отечественных авторов, более 1/3 женщин с СВР имеют сексуальную дисфункцию, в частности диспареунию. Отмечено, что при начальных степенях опущения пациентки часто не жалуются на нарушение мочеиспускания, а симптомы выявляются только при осмотре и заполнении опросников. Оставаясь не диагностированными вовремя, протекая бессимптомно, ранние формы пролапса тазовых органов являются «подводной частью айсберга» ряда клинических симптомов, оказывая влияние на КЖ женщин в целом [16].

Синтетические наполнители на основе ГК применяются с 1990-х годов во всем мире, однако наиболее безопасные препараты стали использоваться с 2003 г., в том числе в гинекологии [17]. ГК представляет собой группу кислых гликозаминогликанов – высокомолекулярных линейных биополимеров, молекулы которых построены из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и M-ацетил-D-глюкозамина, соединенных бета-(1→4)- и бета-(1→3)-связями. ГК входит в состав соединительной ткани и является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, обладая уникальной способностью связывать воду, тем самым уменьшая проницаемость соединительной ткани [18].

Свойства ГК определяются ее молекулярной массой. Чем выше молекулярная масса ГК, тем более вязким будет раствор даже при ее низких концентрациях. В гинекологии инъектируемые препараты ГК (ПГК) обладают высокой молекулярной массой. Высокомолекулярная ГК (~2 МДа) не только имеет объемобразующие свойства, но и участвует в механизмах антиоксидантной защиты, обладает противовоспалительной активностью и подавляет ангиогенез [19].

Важно отметить, что для интимной контурной пластики возможно использование двух основных типов гелей на

основе ГК: монофазных (содержат молекулы одинакового размера) и двухфазных (содержат молекулы разных размеров). При этом первые (монофазные) обладают большей пластичностью, достаточной интеграцией материала, что способствует более равномерному распределению объемобразующего геля, а также у них отмечается более прогнозируемый результат. В свою очередь бифазные филлеры являются существенно менее пластичными, а из-за высокой плотности они могут фрагментироваться, в последующем мигрировать и ассоциироваться с другими НР. В силу большей однородности частиц и большей упругости бифазные филлеры в целом несколько труднее проходят через иглу. Следует признать, что для придания материалу пластичности и облегчения прохождения через тонкую инъекционную иглу к нему добавляют некоторое минимальное количество нестабилизированной ГК. Необходимо помнить о том, что первичная дегградация бифазных филлеров начинается именно с несшитых фрагментов. Важно отметить, что, исходя из трудностей использования бифазных филлеров, для использования в аногенитальной области наиболее предпочтительны монофазные варианты [20].

В гинекологической практике накапливается опыт применения ПГК, который показывает обнадеживающие результаты. В литературе имеются публикации, посвященные использованию ГК для лечения ВВА, недержания мочи и липодистрофии больших половых губ [21].

Инъекционные методики лечения недержания мочи имеют 120-летнюю историю. Первые вещества, вводимые парауретрально для лечения недержания мочи, вызывали выраженную воспалительную реакцию с дальнейшим разрастанием соединительной ткани и процессы склерозирования в месте введения, что приводило к компрессии мочеиспускательного канала. В 1900 г. исследователь R. Gersuny описал парауретральную инъекцию парафина при лечении СНМ [Цит. по: 22]. Применение средств для лечения СНМ на основе ГК обусловлено тем, что ГК стимулирует образование собственных коллагеновых волокон, улучшая сопоставление слизистых оболочек стенок уретры, при этом повышается давление в мочеиспускательном канале [23].

До сих пор существует потребность в разработке и совершенствовании уже имеющихся способов лечения СНМ легкой степени. После периуретрального введения декстраномера и ГК в 84% случаев наблюдали клиническое выздоровление: отсутствие симптомов недержания мочи, отрицательные кашлевая проба и проба Вальсальвы, которые у 57% пациенток сохранялись на протяжении 12 мес [24]. Однако спустя десятилетие выявлена высокая частота осложнений в месте инъекций (до 16%), а позднее данный препарат был снят с производства [25]. В настоящее время для коррекции недержания мочи применяется высокоочищенный стабилизированный гиалуронат натрия.

Для лечения СНМ применяют препараты высокомолекулярной ГК, стабилизированной адъювантами («сшитой»). ГК может оказывать разные эффекты в зависимости от плотности, метода и степени «сшивания». Известно, что ГК высокой плотности обладает антифиброзным действием, прекрасно биосовместима, гипоаллергенна, нетоксична. Несомненно, на эффекты высокоплотной ГК влияет используемый агент для «сшивания» (адъювант), поэтому необходимы дальнейший поиск и исследование ПГК, стабилизированной различными веществами [26]. Использование дополнительных веществ (адъювантов) в препаратах для «сшивания» ГК может приводить к развитию аутоиммунного воспалительного синдрома (ASIA). Термин ASIA предложен израильским иммунологом Иегудой Шонфель-

дом в 2011 г. как описание предположительно аутоиммунного заболевания, провоцируемого адъювантами. Имеется риск развития перекрестной аутоиммунной реакции на компоненты собственных продуктов соединительной ткани и особенно на ГК. Проявлениями могут быть артралгия суставов любой анатомической области, миалгия, кожные проявления по типу васкулита, эритема области лица и декольте, лимфаденопатия, немотивированная усталость, повышенная ломкость ногтей и волос [27].

На основе технологий научно-производственного комплекса INGAL разработана новая линия имплантатов мягких тканей для интимного филлинга Repart® G, в которых ГК в филлерах «сшита» с помощью безопасного агента – полиэтиленгликоля диглицидилового эфира, который не является токсичным, поэтому Repart® G полностью безопасен для здоровья, не вызывает побочных эффектов и не требует аллергических проб [28, 29]. В процессе интимной контурной пластики имеет значение выбор иглы или канюли для введения наполнителя. Например, для объемной коррекции больших половых губ предпочтительно использование канюли, что снижает риск травматизации сосудов и образования гематом [30].

Результаты проведенного исследования показали, что применение REPART G Normal при контурной пластике у женщин с инволютивными изменениями и REPART G Deerp при функциональных нарушениях уrogenитального тракта сопровождается достоверным улучшением как объективных УЗ-параметров, так и субъективных показателей сексуальной функции и КЖ. Изменения внешнего вида интимной зоны и качества кожи отметили все участницы сразу после процедуры, в частности такие, как повышение упругости кожи, повышение сексуального возбуждения во время сексуальной близости, уменьшение негативных эмоций (страха, стыда, вины во время сексуальной близости), повышение либидо, увеличение и изменение интенсивности оргазмов, уменьшение болей во время полового контакта. Большинство участниц отметили исчезновение недержания мочи во время сексуальной близости, снижение страха сексуальной близости из-за опущения органов малого таза. Субъективный эффект зафиксирован с помощью опросника PISQ-12. У пациенток 2-й группы достоверно улучшились такие показатели, как удовлетворенность разнообразием сексуальной жизни, частота и интенсивность оргазмов, снижение эпизодов недержания мочи и связанных с ними негативных эмоций, а также уменьшение ограничений сексуальной активности вследствие страха потери мочи или пролапса тазовых органов. Приведенные данные подтверждают не только функциональную, но и психоэмоциональную значимость проведенного вмешательства, отражающуюся на качестве интимной жизни и общем психологическом состоянии пациенток. Полученные значения коэффициента Крамера указывают на среднюю и высокую силу ассоциации между лечением и положительными изменениями сексуальной функции, что придает дополнительную статистическую обоснованность результатам.

У пациенток 1-й группы уже через 2 нед после процедуры выявлены статистически значимые изменения угла α уретры в покое и ротации угла, что отражало улучшение анатомо-функционального состояния уретровезикального сегмента и сопровождалось снижением частоты гипермобильности уретры. На сроке 6 мес сохранялись значимые различия по углу α при пробе Вальсальвы, что указывало на продолжающийся клинический эффект вмешательства. Однако к 9-му месяцу большинство параметров возвращались к исходным значениям, что соответствует представлениям о постепенной биодеградации филлера в тканях и

необходимости повторных процедур для поддержания результата.

Обсуждая полученные результаты, следует отметить, что выявленная динамика в целом соответствует литературным данным, согласно которым филлеры на основе ГК обладают выраженным, но ограниченным по времени эффектом, достигающим максимума в первые месяцы после введения и постепенно снижающимся по мере биодеградация препарата. В то же время положительное влияние процедуры на сексуальное функционирование и устранение симптомов недержания мочи делает данный метод перспективным в составе комплексного подхода к коррекции инволютивных изменений у женщин. Немаловажным является и высокая безопасность метода: в ходе наблюдения регистрировались лишь кратковременные и незначительные НР (дискомфорт, отек), которые не требовали дополнительного вмешательства и не влияли на итоговый результат.

Следовательно, проведенное исследование подтвердило, что контурная пластика у женщин с инволютивными изменениями и недержанием мочи является эффективным и безопасным методом малоинвазивной коррекции, обеспечивающим улучшение анатомо-функциональных параметров уретровезикального сегмента, снижение частоты гипермобильности уретры, устранение симптомов недержания мочи, а также достоверное повышение показателей сексуальной функции и КЖ. Однако временный характер эффекта указывает на необходимость разработки протоколов повторных процедур, а также дальнейших клинических исследований для оптимизации методики и определения долгосрочных результатов.

Заключение

Применение такого препарата на основе ГК, «сшитой» кросс-линкером PEGDE, как REPART G Normal, при контурной пластике у женщин с инволютивными изменениями, а также REPART G Deer при недержании мочи легкой и средней степени, показало выраженный положительный эффект в ранние сроки наблюдения. По данным опросника PISQ-12 зафиксированы статистически значимые улучшения в ключевых аспектах сексуальной функции, включая удовлетворенность сексуальной жизнью, частоту и интенсивность оргазмов, а также снижение эпизодов недержания мочи во время половой близости. УЗИ уретровезикального сегмента продемонстрировало достоверное улучшение анатомо-функциональных параметров с последующим частичным возвратом показателей к исходному уровню к 9-му месяцу. НР были редкими, транзиторными и не оказывали влияния на общий клинический результат. Таким образом, метод контурной пластики может рассматриваться как малоинвазивный и безопасный способ коррекции инволютивных изменений и связанных с ними функциональных нарушений, обеспечивающий улучшение КЖ пациенток.

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 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (протокол №127 от 27.07.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (Minutes №127 dated 27.07.2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

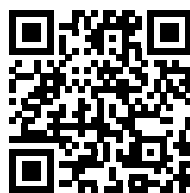
Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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. Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Гинекологические аспекты сексуальной дисфункции в постменопаузальном периоде. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(1):26-30 [Sandakova EA, Zhukovskaya IG. Gynecological aspects of sexual dysfunction in the postmenopausal women. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):26-30 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2023-6-1-26-30
2. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Орехов Р.Е. Эффективность и безопасность филлеров на основе гиалуроновой кислоты в нехирургической коррекции тазового дна. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2023;11:25-35 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, Orekhov RE. Effektivnost' i bezopasnost' fillerov na osnove gialuronovoi kisloty v nekhirurgicheskoi korrektsii tazovogo dna. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2023;11:25-35 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-25-35
3. Денисова А.А., Гранатович Н.Н. Современные методы, применяемые в эстетической гинекологии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;2:44-8 [Denisova AA, Granatovich NN. Sovremennyye metody, primeniamye v esteticheskoi ginekologii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2022;2:44-8 (in Russian)]. DOI:10.24412/2075-4094-2022-2-1-5
4. Борис Д.А., Аполихина И.А., Латфуллина Э.З. Применение гиалуроновой и молочной кислот в клинической практике гинеколога. *Доктор.Ру*. 2025;24(1):76-80 [Boris DA, Apolikhina IA, Latfullina EZ. Primenenie gialuronovoi i molochnoi kislot v klinicheskoi praktike ginekologa. *Doktor.Ru*. 2025;24(1):76-80 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-Gi32.24
5. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:561. DOI:10.3389/fendo.2019.00561
6. Аполихина И.А., Рамазанова М.О. Первый российский опыт применения ND:YAG-лазера (неодимового лазера) для лечения симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(1):6-10 [Apolikhina IA,

- Ramazanov MO. Pervyi rossiiskii opyt primeneniia ND:YAG-lazera (neodimovogo lazera) dlia lecheniia simptomov genitourinarnogo menopauzal'nogo sindroma. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2022;10(1):6-10 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2024.77
7. Mension E, Alonso I, Tortajada M, et al. Vaginal laser therapy for genitourinary syndrome of menopause – systematic review. *Maturitas*. 2022;156:37-59. DOI:10.1016/j.maturitas.2021.06.005
 8. Cagnacci A, Venier M, Xholli A, et al. Female sexuality and vaginal health across the menopausal age. *Menopause*. 2020;27(1):14-9. DOI:10.1097/GME.0000000000001427
 9. De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, et al. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2577-86. DOI:10.1093/humrep/dew215
 10. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, et al. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018;21(2):140-4. DOI:10.1080/13697137.2017.1421923
 11. Briggs P. Genitourinary syndrome of menopause. *Post Reprod Health*. 2020;26(2):111-21. DOI:10.1177/2053369119884144
 12. Kolczewski P, Parafiniuk M, Zawodny P, et al. Hyaluronic Acid and Radiofrequency in Patients with Urogenital Atrophy and Vaginal Laxity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(12):1571. DOI:10.3390/ph15121571
 13. Пестрикова Т.Ю., Швеева М.А., Юрасова Е.А. Современный взгляд на проблему вульво-вагинальной атрофии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2023;(2):100-5 [Pestrikova TIu, Shveeva MA, Iurasova EA. Sovremennyi vzgliad na problemu vul'vo-vaginal'noi atrofi. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2023;(2):100-5 (in Russian)]. DOI:10.35177/1994-5191-2023-2-18
 14. Gaviria JE, Lanz JA. Laser Vaginal Tightening (LVT) – evaluation of a novel noninvasive laser treatment for vaginal relaxation syndrome. *Journal of the Laser and Health Academy*. 2012;1:59-66.
 15. Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Коган М.И., и др. Бактериальная колонизация репродуктивного тракта женщин при пролапсе гениталий (предварительные результаты). *Медицинский Совет*. 2014;(19):53-5 [Naboka YL, Rymashevskiy AN, Kogan MI, et al. Bacterial colonization of female reproductive tract in genital prolapse (preliminary results). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(19):53-5 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-19-53-55
 16. Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С. Дисфункция тазового дна у женщин репродуктивного периода, синдром релаксированного влагалища – необходимость реабилитации в послеродовом периоде. *Русский медицинский журнал*. 2017;15:1121-4 [Dobrokhotova YuE, Nagieva TS. Pelvic floor dysfunction in women of reproductive age, vaginal relaxation syndrome – necessity of rehabilitation in the postpartum period. *RMJ*. 2017;15:1121-4 (in Russian)].
 17. Rohrich RJ, Bartlett EL, Dayan E. Practical Approach and Safety of Hyaluronic Acid Fillers. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(6):e2172. DOI:10.1097/GOX.0000000000002172
 18. Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Девяткина А.Р., и др. Возможности и перспективы локального применения гиалуроновой кислоты при вульвовагинальной атрофии у женщин репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2024;26(3):254-5 [Prilepskaya VN, Nazarova NM, Devyatkina AR, et al. Potential and perspectives of local application of hyaluronic acid in vulvovaginal atrophy in women of reproductive age: A review. *Gynecology*. 2024;26(3):254-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2024.3.202932
 19. Губанова Е.И., Шарова А.А., Эрнандес Е.И., и др. Новая косметология. *Инъекционные методы в косметологии*. М. 2024 [Gubanov EI, Sharova AA, Ernandes EI, et al. Novaia kosmetologiya. *In"ektsionnye metody v kosmetologii*. Moscow. 2024 (in Russian)].
 20. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д., Филлеры на основе гиалуроновой кислоты на страже женского здоровья. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(9):68-72 [Orazov MR, Radzinskii VE, Dolgov ED. Fillery na osnove gyaluronovoi kisloty na strazhe zhenskogo zdorov'ia. *Klinicheskii razbor v obshchei meditsine*. 2023;4(9):68-72 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2023.4.9.00311
 21. Соколова А.В., Аполихина И.А. Гиалуроновая кислота: перспективы использования в гинекологии. *Доктор.Ру*. 2021;20(8):36-40 [Sokolova AV, Apolikhina IA. Gialuronovaia kislota: perspektivy ispol'zovaniia v ginekologii. *Doktor.Ru*. 2021;20(8):36-40 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-8-36-40
 22. Parker RM. The paraffin injection treatment of gersuny, with a report of cases. *JAMA*. 2011;38(16):1000. DOI:10.1001/jama.1902.62480160022001d
 23. Аполихина И.А., Саидова А.С., Чочуева А.С., Чураков А.А. Эффективное применение пневмовибромассажа в эстетической гинекологии. *Гинекология*. 2017;19(5):57-62 [Apolikhina IA, Saidova AS, Chochueva AS, Churakov AA. Effective application of pneumo-vibro-massage in aesthetic gynecology. *Gynecology*. 2017;19(5):57-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_19.5.57-62
 24. Аполихина И.А., Саидова А.С., Белоусов Д.М. Опыт применения декстраномера/гиалуроновой кислоты («Уродекса») для лечения стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;LVIII(5):16-7 [Apolikhina IA, Saidova AS, Belousov DM. Opyt primeneniia dekstranomera/gialuronovoi kisloty («Urodekss») dlia lecheniia stressovogo nederzhaniia mochi u zhenshchin. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2009;LVIII(5):16-7 (in Russian)].
 25. Kirchin V, Page T, Keegan PE, et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):CD003881. DOI:10.1002/14651858.CD003881.pub4
 26. Русина Е.И., Жевлакова М.М. Объемобразующие вещества при малоинвазивной коррекции стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021;70(4):115-24 [Zhevlakova MM, Rusina EI. Bulking agents for minimally invasive correction of stress urinary incontinence in women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(4):115-24 (in Russian)]. DOI:10.17816/jowd61994
 27. Watad A, Quaresma M, Bragazzi NL, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):483-93. DOI:10.1007/s10067-017-3748-9
 28. Andrade Del Olmo J, Pérez-Álvarez L, Sáez Martínez V, et al. Drug Delivery from Hyaluronic Acid-BDDE Injectable Hydrogels for Antibacterial and Anti-Inflammatory Applications. *Gels*. 2022;8(4):223. DOI:10.3390/gels8040223
 29. Kim DH, Han JH, Kwon HC, et al. Toxicity Assessment of a Single Dose of Poly(ethylene glycol) Diglycidyl Ether (PEGDE) Administered Subcutaneously in Mice. *Toxics*. 2021;9(12):354. DOI:10.3390/toxics9120354
 30. Лифам В.Дж., Меличер Дж.С. Инъекции ботулотоксина и филлеров в клинической косметологии. М. 2017 [Lifam VDzh, Melicher Dzhs. In"ektsii botulotoksina i fillerov v klinicheskoi kosmetologii. Moscow. 2017 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /

The article received:

05.08.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

29.08.2025

Хирургическое лечение кистозного аденомиоза (аденомиомы) у 17-летней пациентки.

Клинический случай

Н.Н. Рухляда^{✉1,2}, Р.А. Насыров¹, А.Н. Тайц¹, В.А. Резник¹, Т.А. Криволезова¹, К.А. Дудова^{1,2}, О.Л. Красногорская¹

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

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

Аннотация

Аденомиоз – распространенная форма эндометриозной болезни, оказывающая влияние на фертильность, и одна из основных причин дисменореи. Обычно характерна для женщин 35–50 лет. Наиболее распространенная форма – диффузный аденомиоз, в то время как очаговый аденомиоз, кистозный вариант, встречается очень редко, особенно у пациенток моложе 30 лет. Основные методы диагностики – ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. В статье приведен редкий клинический случай кистозной формы ювенильного аденомиоза у 17-летней девочки-подростка с выраженной первичной дисменореей, которой проведено органосберегающее хирургическое лечение для сохранения фертильности и ликвидации болевых проявлений. Патогистологическое исследование подтвердило кистозную форму аденомиоза. После операции через 40 дней прошла безболезненная менструация – достигнуто полное устранение болевого синдрома без проведения гормональной терапии.

Ключевые слова: аденомиоз, киста матки, лапароскопия, дисменорея, тазовая боль, менархе, подростковая гинекология

Для цитирования: Рухляда Н.Н., Насыров Р.А., Тайц А.Н., Резник В.А., Криволезова Т.А., Дудова К.А., Красногорская О.Л. Хирургическое лечение кистозного аденомиоза (аденомиомы) у 17-летней пациентки. Клинический случай. Гинекология. 2025;27(3):255–259. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203305

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

Surgical management of cystic adenomyosis (adenomyoma) in a 17-year-old female patient: A clinical case

Nikolai N. Ruhliada^{✉1,2}, Ruslan A. Nasyrov¹, Anna N. Taitis¹, Vitaly A. Reznik¹, Tatiana A. Krivolesova¹, Kristina A. Dudova^{1,2}, Olga L. Krasnogorskaia¹

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

²Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Care, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Adenomyosis is a common form of endometriosis that affects fertility and is one of the leading causes of dysmenorrhea. It is typical for women aged 35–50. The most common form is diffuse adenomyosis, while focal adenomyosis, a cystic variant, is very rare, especially in patients younger than 30. The main diagnostic methods are ultrasonic examination and magnetic resonance imaging. The article presents a rare clinical case of cystic juvenile adenomyosis in a 17-year-old adolescent girl with severe primary dysmenorrhea who underwent organ-sparing surgical treatment to preserve fertility and eliminate pain. Pathohistological examination confirmed the cystic form of adenomyosis. Forty days after the surgery, painless menstruation occurred; thus, complete pain relief without hormone therapy was achieved.

Keywords: adenomyosis, uterine cyst, laparoscopy, dysmenorrhea, pelvic pain, menarche, adolescent gynecology

For citation: Ruhliada NN, Nasyrov RA, Taitis AN, Reznik VA, Krivolesova TA, Dudova KA, Krasnogorskaia OL. Surgical management of cystic adenomyosis (adenomyoma) in a 17-year-old female patient: A clinical case. Gynecology. 2025;27(3): 255–259. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203305

Информация об авторах / Information about the authors

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

Насыров Руслан Абдуллаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины им. проф. Д.Д. Лохова ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Тайц Анна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Резник Виталий Анатольевич – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии, глав. врач клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Криволезова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием вспомогательных репродуктивных технологий ФГБОУ ВО СПбГПМУ

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

Ruslan A. Nasyrov – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: 0000-0001-8120-2816

Anna N. Taitis – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: 0000-0003-3296-1829

Vitaly A. Reznik – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: 0000-0002-2776-6239

Tatiana A. Krivolesova – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: 0000-0003-3559-4876

Введение

Аденомиоз – одна из часто встречающихся морфологических форм эндометриозной болезни, обычно манифестирующая кровотечениями и дисменореей у женщин после 35–40 лет, также оказывающая значимое влияние на их фертильность [1]. Наиболее распространенная форма – диффузный аденомиоз, в то время как очаговый аденомиоз, а тем более кистозный вариант (аденомиомы в миометрии), встречается очень редко, особенно у пациенток моложе 25–30 лет [2, 3].

Морфологически заболевание характеризуется наличием инвагинации эктопической ткани базального слоя эндометрия в миометрий с гипертрофией окружающих железистые элементы миоцитов. Диагностические критерии ювенильного кистозного аденомиоза, предложенные Т. Hiroyuki и соавт. (2010 г.), включают тяжелую дисменорею, возраст до 30 лет и кистозное образование диаметром более 1 см, не имеющее непосредственной связи с полостью матки и окруженное гипертрофированным миометрием [4].

Подростки с диагнозом «эндометриоз» чаще предъявляют жалобы на наличие таких симптомов, как боли (в том числе хроническая тазовая боль, ациклическая боль), дисменорея, диспареуния, гастроинтестинальные симптомы (дисхезия, тошнота, вздутие живота), дизурия [5].

В недавнем европейском исследовании, в котором приняла участие молодые женщины 14–24 лет с хронической тазовой болью в анамнезе, по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) распространенность аденомиоза составила 46% [6].

Исследование S. Vannuccini и соавт. (2024 г.), посвященное анализу возможных причин первичной дисменореи и аномальных маточных кровотечений (АМК) у 95 подростков в возрасте от 13 до 25 лет, показало, что при ультразвуковых признаках аденомиоза частота АМК значительно выше, чем у пациентов с нормальным состоянием миометрия (38,5% против 17,4%; $p=0,030$). В соответствии с критериями MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment – морфологическая сонографическая оценка матки) ультразвуковой диагноз «аденомиоз» поставлен 27,4% подростков, при этом наиболее распространенным оказался диффузный тип. Частые признаки – асимметрия стенки матки, гиперэхогенные интрамиометриальные островки, усиление сосудистого рисунка, прерывистая соединительная зона (Junctional Zone). Кроме того, сосуществование дисменореи и АМК в значительной степени связано с аденомиозом (отношение шансов 5,68, 95% доверительный интервал 1,65–19,5) [7].

Типичная клиника аденомиоза у девочек-подростков в литературе не описана: такие ювенильные манифестирующие формы заболевания очень редки.

Клинический случай

В перинатальный центр ФГБОУ ВО СПбГПМУ обратились для дистанционной консультации родители 16-летней девочки-подростка Л. Основная жалоба – сильные боли во время менструации, полностью совпадающие с днями кровотечения, без иррадиации; дисменорея началась с 14 лет с менархе, постепенно усиливалась интенсивность болевого синдрома. Менструации регулярные, нормальные по объе-

му, по 4–5 дней, цикл 28–29 сут, межменструальных мажущих выделений пациентка не отмечала. За последние 2 года боли удавалось купировать приемом нестероидных противовоспалительных средств (кеторолак, индометацин). Ввиду развития выраженных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта пациентка не могла принимать их более 3 сут подряд. Кроме нестероидных противовоспалительных средств никакие препараты не назначали, вопрос о гормонотерапии не рассматривался. Семейный анамнез не отягощен. Данных за наличие возможного эндометриоза у матери нет, у нее менструации безболезненные, беременность наступила самостоятельно, Б-1, Р-1. Девочка родилась доношенной, в срок 39 нед, через естественные родовые пути. Периоды неонатального и детского развития протекали без особенностей, травм и тяжелых заболеваний не было. Однако первая же пришедшая менструация оказалась очень болезненной. К гинекологу обратились только в возрасте 16 лет 7 мес, при ректальном ультразвуковом сканировании обнаружена «аномалия развития матки» (протокол в клинику СПбГПМУ не представлен). Мы рекомендовали магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов таза для визуализации патологического процесса с учетом возможных указаний на врожденные аномалии развития полового аппарата, которая обнаружила наличие кистозного аденомиоза (рис. 1). В соответствии с критериями описания патологии тканей матки MUSA выявлены прямые признаки аденомиоза – наличие кист в миометрии, кистозное содержимое патологических очагов может быть анэхогенным, сниженной или смешанной эхогенности [8].

После верификации диагноза «кистозная форма аденомиоза с болевой манифестацией» пациентка Л. в возрасте 17 лет госпитализирована в гинекологическое отделение перинатального центра СПбГПМУ в мае 2024 г. для хирургического лечения. При физикальном обследовании: конституция нормостеничная, молочные железы развиты правильно. Наружные половые органы развиты правильно, *per vaginam* не осмотрена, *virgo*. При ректальном исследовании: матка и придатки безболезненные, свободно-подвижные, инфильтратов в малом тазу нет, пальпация матки в зоне аденомиомы незначительно чувствительная. По Визуальной аналоговой шкале интенсивность болей во время менструации пациентка оценивает на 8–9 баллов. Уровень СА-125 – 16 ед. (норма 0–35). При лапароскопии: матка деформирована и увеличена до размера, соответствующего 7–8-й неделе беременности, за счет трансмурального объемного образования в задней стенке матки, плотной консистенции. Признаков перитонеального поражения или других депозитов эндометриоза в ходе операции не обнаружено, аденомиоз классифицирован как изолированный. Выполнено удаление аденомиомы с применением ультразвуковой энергии (Harmonic) в пределах иссечения патологических тканей, при удалении вскрыта полость матки на протяжении 20 мм. Целостность стенки матки восстановлена двумя рядами швов из рассасывающегося материала: 1-й ряд – непрерывный, монокрилом 3.0, 2-й ряд – непрерывный серозно-мышечный наружный шов с применением V-lock 3.0 (рис. 2). Из особенностей отмечена выраженная хрящевая плотность иссекаемых тканей аденомиоза, даже несмотря на кистозное строение, а также отсут-

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

Красногorskая Ольга Леонидовна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ. SPIN-код: 2460-4480

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

Olga L. Krasnogorskaya – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: 0000-0001-6256-0669

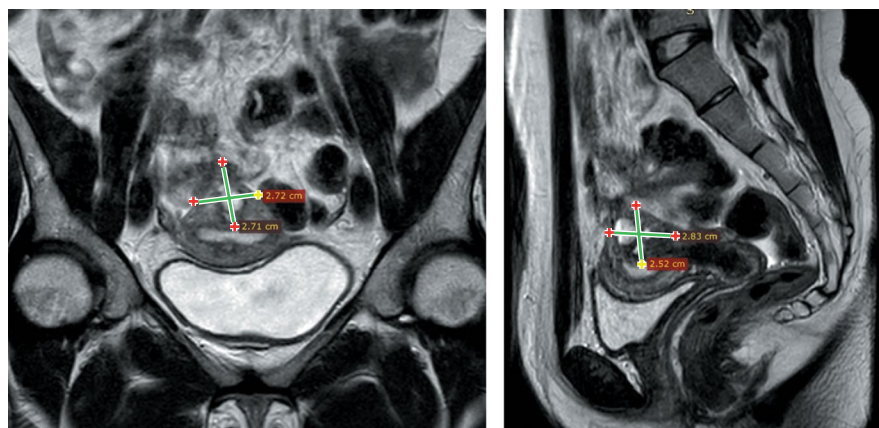


Рис. 1. МРТ-картина кистозного аденомиотического поражения задней стенки матки (многокамерная аденомиома матки). Визуализируется мультикистозное патологическое образование в миометрии размером 25×28×27 мм, отмечено слабое накопление контраста.

Fig. 1. MRI picture of cystic adenomyotic lesion of the posterior wall of the uterus (multi-chambered adenomyoma of the uterus). A multicystic abnormal mass was visualized in the myometrium, of 25×28×27 mm, with a low RPA uptake.

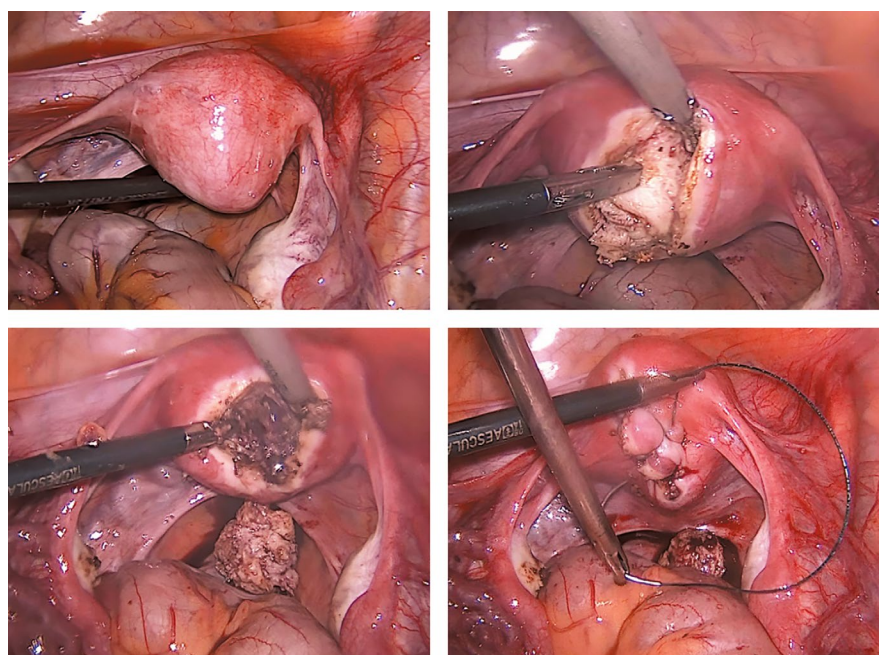


Рис. 2. Этапы операции аденомиом-эктомии при кистозной форме аденомиоза (хирург – проф. Н.Н. Рухляда).

Fig. 2. Stages of adenomyomectomy surgery for cystic adenomyosis.

ствие четкой границы между неизмененным окружающим миометрием и аденомиотическим очагом.

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра такая нозология относится к классу N80.0 – эндометриоз матки. По классификации аденомиоза, указанной в клинических рекомендациях 2024 г., можно отнести данную форму к III стадии (распространение патологического процесса на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова) [9]. Классификация ENZIAN не универсальна для всех форм эндометриоза: описывая аденомиоз у пациентки Л., мы выставляем форму Fa (вариант глубокого эндометриоза), что не отражает степени поражения стенки матки. В нашем случае расположение аденомиомы можно классифицировать как 2–5 FIGO, по аналогии с классификацией миомы матки (в таком случае она оправданно применима). Описываемый клинический случай показывает, что именно такая классификация по FIGO расположения аденомиомы наиболее четко отражает клиническую стадию и последующий объем хирургического лечения.

Результат патоморфологического исследования биопсийного материала (серо-розовая ткань плотно-эластичной консистенции, на разрезе белесоватого цвета, слоистого вида) представлен фрагментами новообразованной ткани, хаотично располагающимися мышечными волокнами с неравномерным разрастанием соединительной ткани, с фоку-

сами соединительной ткани с участками, представленными эндометриоидными железами и стромой, по периферии – макрофаги, фагоцитирующие гемосидерин (рис. 3). При иммуногистохимическом исследовании выявлена умеренно выраженная экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в клетках и железах эндометрия (рис. 4–8).

Аденомиотические кисты типично для аденомиоза выстланы эутопической функциональной тканью, подобной базальному слою эндометрия, и характеризуются циклическими изменениями с десквамацией эпителия и геморра-

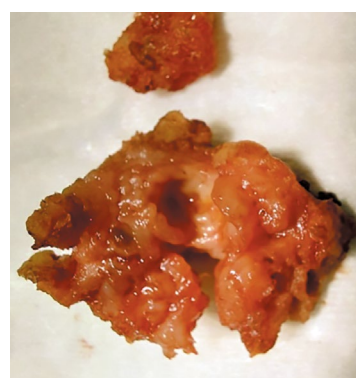


Рис. 3. Резецированная ткань аденомиомы. Видны полости, которые заполнены геморрагическим содержимым.

Fig. 3. Resected adenomyoma tissue. Cavities filled with hemorrhagic contents are visible.

Рис. 4. Железы эндометрия в миометрии. Диагноз: аденомиоз. Окраска гематоксилин-эозином. ×100.

Fig. 4. Endometrial glands in the myometrium. Diagnosis: adenomyosis. Hematoxylin-eosin staining. ×100.

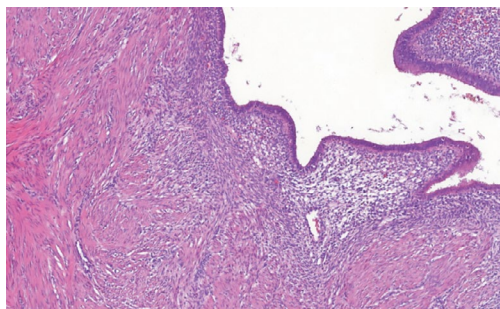
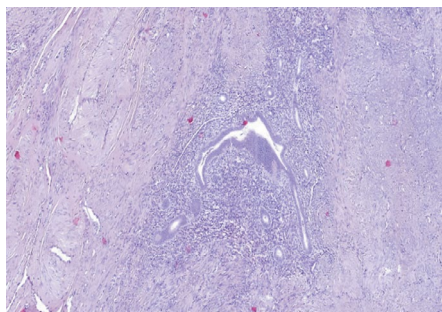


Рис. 5. Железы эндометрия, цитогенная строма. Окраска гематоксилин-эозином. ×80.

Fig. 5. Endometrial glands, cytogenous stroma. Hematoxylin-eosin staining. ×80.



гическим инфарктом прилегающих гладких мышц [10–12]. Согласно исследованию P. Asien и соавт. [13] критерии морфологической диагностики кистозного аденомиоза – патологическая полостная структура в миометрии, выстланная эндометриальным эпителием с железами и стромой, часто шоколадно-коричневое жидкое содержимое.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Для того чтобы определить роль аденомиомы в развитии болевого синдрома, гормонотерапия не назначалась, и после операции пациентка вела дневник менструации и болей. Первая менструация, которая пришла у Л. на 23-и сутки после операции, была слабо болезненной, 3–4 балла по Визуальной аналоговой шкале. Все последующие менструации в течение 8 мес нашего наблюдения были безболезненными. Характеристика менструального цикла не изменилась. Контрольная сонография через 8 мес после операции не выявила рецидива патологии.

Обсуждение

Кистозные образования в матке встречаются нечасто, а аденомиотические кисты – очень редко [14–16]. Кисты матки подразделяются на врожденные и приобретенные. Приобретенные кисты включают кистозную дегенерацию лейомиомы матки, кистозный аденомиоз и серозные кисты [17]. В описанном нами случае редкая кистозная форма аденомиоза манифестировала выраженной дисменореей у пациентки ювенильного возраста. Именно инвазия ткани аденомиоза в миометрий стала причиной болей: удаление аденомиомы привело к стойкому обезболивающему эффекту в течение последующих 8 мес наблюдения.

У 2/3 взрослых женщин с болевыми проявлениями эндометриоза симптомы возникли уже в подростковом возрасте.

Рис. 6. Экспрессия ER в железах эндометрия. Иммуногистохимия. ×180.

Fig. 6. ER expression in the endometrial glands. Immunohistochemistry. ×180.

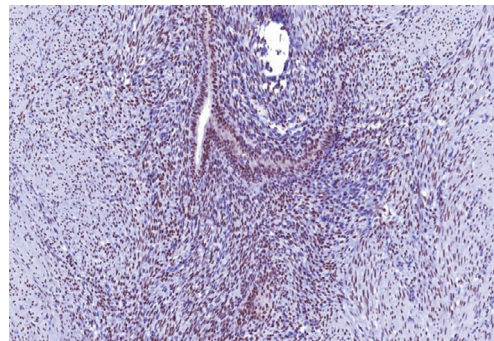


Рис. 7. Экспрессия PR в железах эндометрия. Иммуногистохимия. ×100.

Fig. 7. PR expression in the endometrial glands. Immunohistochemistry. ×100.

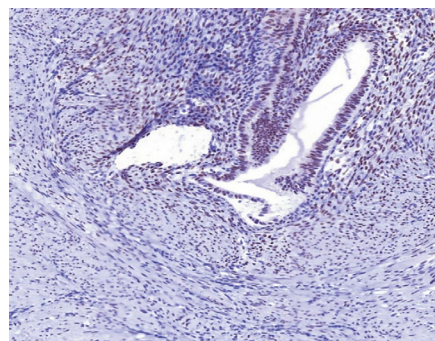
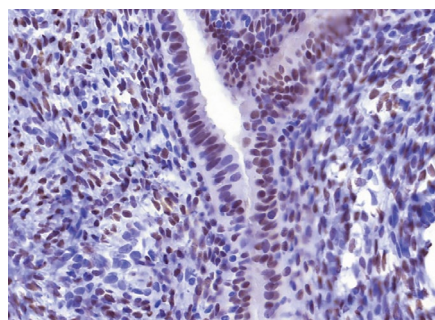


Рис. 8. Экспрессия PR в клетках эндометрия. Иммуногистохимия. ×350.

Fig. 8. PR expression in endometrial cells. Immunohistochemistry. ×350.



Проблема поздней диагностики аденомиоза и эндометриоза подросткового периода иногда связана с объективными факторами, такими как доступность медицинской помощи, наличие УЗИ и МРТ-диагностики. Но чаще подростки испытывают стеснение при обращении к врачу, не рассказывают родителям о проблеме. И даже в случае, когда девочка жалуеться матери по поводу болезненной менструации, не всегда семья принимает решение обратиться к врачу для углубленного обследования [18, 19]. Отсутствие начала сексуальной жизни при этом является дополнительным тормозящим фактором, поскольку существует бытовательское мнение, что если девочка не ведет половую жизнь, то и «болеть серьезным она, скорее всего, ничем не может», при болях самосто-

ательно принимаются анальгетики. От первых симптомов возникновения заболевания до верификации диагноза нередко проходит и 7–10 лет; у пациентки Л. – 2 года и 7 мес.

УЗИ – 1-я линия диагностики аденомиоза, доступно и легкоосуществимо и у пациенток *virgo* абдоминальным или ректальным датчиками [20]. Однако для определения степени распространения поражения в миометрии и планирования объема иссечения МРТ более точна, в том числе и потому, что позволяет хирургу самостоятельно изучить много срезов и проекций, произвести необходимые замеры; архив записи МРТ можно отправить по электронной почте для дистанционного изучения.

Заключение

Аденомиоз, как и другие формы эндометриозной болезни, представляет определенные трудности в диагностике у девочек-подростков. Первичная дисменорея расценивается подростком и его родителями как вариант нормы. Простого физикального осмотра, особенно если пациентка *virgo*, зачастую недостаточно для постановки диагноза. Более широкое применение УЗИ и МРТ позволит раньше заподозрить и верифицировать диагноз эндометриоза. Описанный нами клинический случай показывает эффективность раннего хирургического лечения при аденомиозе для ликвидации первичной аменореи в случае очагового кистозного поражения миометрии.

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

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

Литература/References

- Шкляр А.А., Адамян Л.В., Коган Е.А., и др. Клинико-морфологические особенности диффузной и узловой форм аденомиоза. *Проблемы репродукции*. 2015;21(1):74-9 [Shklyar AA, Adamyan LV, Kogan EA. The clinical and morphological features of nodular and diffuse forms of adenomyosis. *Problemy reproduktivnoy*. 2015;21(1):74-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20152174-9
- Цвелев Ю.В., Рухляда Н.Н. Предоперационная диагностика манифестных форм аденомиоза матки. *Акушерство и гинекология*.

2003;(6):58-60 [Tsvelev YuV, Rukhliada NN. Predoperatsionnaya diagnostika manifestnykh form adenomioza matki. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2003;(6):58-60 (in Russian)]. EDN: YZTJSH

- Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(4):10-3 [Unanyan AL, Sidorova IS, Kogan EA. Active and inactive adenomyosis: problems in the pathogenesis and pathogenetic therapy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(4):10-3 (in Russian)]. EDN: QAWKSN
- Hiroyuki T, Mari K, Iwacho K, et al. Diagnosis, laparoscopic management, and histopathologic findings of juvenile cystic adenomyoma: a review of nine cases. *Fertil Steril*. 2010;94:862-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.05.010
- Arya S, Burks HR. Juvenile cystic adenomyoma, a rare diagnostic challenge: Case Reports and literature review. *F S Rep*. 2021;2(2):166-71. DOI:10.1016/j.xfre.2021.02.002
- Zannoni L, Del Forno S, Raimondo D, et al. Adenomyosis and endometriosis in adolescents and young women with pelvic pain: prevalence and risk factors. *Minerva Pediatrica*. 2020;76(1):57-63. DOI:10.23736/s2724-5276.20.05842-9
- Vannuccini S, Meleca C, Toscano F, et al. Adenomyosis diagnosis among adolescents and young women with dysmenorrhoea and heavy menstrual bleeding. *Reprod Biomed Online*. 2024;48(5):103768. DOI:10.1016/j.rbmo.2023.103768
- Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(1):118-31. DOI:10.1002/uog.24786
- Nichols DH, Clarke-Pearson DL. *Gynecologic, Obstetric, & Related Surgery*. Mosby, 1999.
- Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, et al. Diagnosis, laparoscopic management, and histopathologic findings of juvenile cystic adenomyoma: a review of nine cases. *Fertil Steril*. 2010;94(3):862-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.05.010
- Manta L, Suci N, Constantin A, et al. Focal adenomyosis (intramural endometriotic cyst) in a very young patient – differential diagnosis with uterine fibromatosis. *J Med Life*. 2016;9(2):180-2.
- Erbil D, Funda G, Bahadır S, Seçil M. Juvenile cystic adenomyosis mimicking uterine malformation: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(6):593-5. DOI:10.1007/s00404-008-0618-3
- Acien P, Acien M, Fernández F, et al. The cavitated accessory uterine mass: a Müllerian anomaly in women with an otherwise normal uterus. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1101-9. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181f7e735
- Mollion M, Host A, Faller E, et al. Report of two cases of Accessory Cavitated Uterine Mass (ACUM): Diagnostic challenge for MRI. *Radiol Case Rep*. 2021;16(11):3465-9. DOI:10.1016/j.radcr.2021.07.071
- Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterussparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014;101(2):472-87. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.10.025
- Рухляда Н.Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза. СПб.: Элби, 2004 [Rukhliada NN. Diagnostika i lechenie manifestnogo adenomioza. Saint Petersburg: Elbi, 2004 (in Russian)].
- Simionescu C, Mărgăritescu C, Ștefan A, et al. Uterine pseudotumors. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(3):743-58.
- Cucinella G, Billone V, Pitruzzella I, et al. Adenomyotic cyst in a 25-year old woman: case report. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(6):894-8. DOI:10.1016/j.jmig.2013.04.022
- Zhao CZ, Wang B, Zhong CY, et al. Management of uterine cystic adenomyosis by laparoscopic surgery: case report. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):263. DOI:10.1186/s12905-021-01341-1
- Zheng L, Shan L, Cai F. Uterine adenomyotic cyst with markedly elevated serum CA19-9 and CA125 levels: A case report. *Exp Ther Med*. 2022;24(5):665. DOI:10.3892/etm.2022.11601

Статья поступила в редакцию /

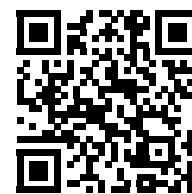
The article received:

08.04.2025

Статья принята к печати /

The article accepted for publication:

29.08.2025



OMNIDOCTOR.RU