

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

CONSILIUM
MEDICUM

№1 | TOM. 28 | 2026
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

Куземин 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: 9 800 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. 2026 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 311)
a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

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

Executive editors

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

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

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

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

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

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

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

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration number: ПИ №ФЦ77-63961. Publication frequency: 4 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA
The Journal content is free. Subscribe form is on the website. Circulation: 9 800 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. 2026.

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. 311)
a.antonova@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

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Literary editor-proofreader:
Mariia Manziuk

Design and layout:
Sergey Sirotnin

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



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Современный менеджмент эндометриоза: применение диеногеста при разных формах его проявления**
Г.Е. Чернуха, В.А. Пронина, А.Е. Солопова 4
- ГенитоурINARYный менопаузальный синдром: эффективность и безопасность вагинальной комбинированной терапии**
Т.Ю. Пестрикова, Т.И. Юрасова, Е.А. Юрасова, Т.Д. Ковалева, И.С. Галкина 11
- Влияние плазмы, обогащенной тромбоцитами, на восстановление функции яичников после цистэктомии: проспективное когортное исследование**
Ю.Э. Доброхотова, М.Д. Казиева, И.Ю. Ильина, Д.М. Ибрагимова, М.Р. Нариманова, Д.М. Калиматова, С.Э. Сафарли 19
- Стеноз шейки матки: регенеративные технологии в программах восстановительного лечения**
Л.С. Мкртчян, К.В. Иваненко, М.М. Черкесова, Е.И. Харичева, Ж.В. Хайлова, С.А. Иванов, А.Д. Каприн 26

ОБЗОРЫ

- Аллергические реакции нижних отделов половых путей у женщин: диагностика, терапия, профилактика и стратегии долгосрочного наблюдения**
Е.А. Межевитинова, В.Н. Прилепская, Н.В. Бычкова, Л.В. Кречетова, М.А. Кепша, А.Н. Мгерян, С.О. Строкова, А.Е. Донников, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова 34
- Потенциальная роль эпигенетических факторов в развитии функциональной гипоталамической аменореи**
Д.М. Ермакова, Ф.С. Рахмонова, Н.В. Долгушина 43
- Современный взгляд на проблему сохранения фертильности у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и ранней стадией рака эндометрия**
Н.М. Подзолкова, А.А. Карпов, С.С. Лебедев, Р.Э. Кузнецов, Ю.В. Денисова, Д.А. Сычев, Н.П. Денисенко, С.Н. Тучкова, В.А. Алимов, А.М. Данилов, Н.Ю. Огурцова, Н.П. Чижиков, Е.И. Закурдаев 48
- Применение медицинского озона в лечении некоторых заболеваний шейки матки**
Л.Ф. Зайнетдинова, Л.Ф. Телешева, Е.Е. Привалова, В.В. Хахулина 55

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Modern management of endometriosis with various manifestations: Dienogest. A prospective study**
Galina E. Chernukha, Veronika A. Pronina, Alina E. Solopova 4
- Genitourinary syndrome of menopause: efficacy and safety of vaginal combination therapy. A prospective study**
Tatiana Yu. Pestrikova, Tatyana I. Yurasova, Elena A. Yurasova, Tamara D. Kovaleva, Irina S. Galkina 11
- Effect of platelet-rich plasma on ovarian function recovery after cystectomy: A prospective cohort study**
Yulia E. Dobrokhotova, Milana D. Kazieva, Irina Yu. Ilina, Dzhamilya M. Ibragimova, Metanat R. Narimanova, Donna M. Kalimatova, Sabina E. Safarli 19
- Cervical stenosis and regenerative technologies in rehabilitation treatment programs. A prospective study**
Liana S. Mkrтчian, Kirill V. Ivanenko, Marina M. Cherkesova, Elena I. Kharicheva, Zhanna V. Khailova, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin 26

REVIEWS

- Allergic reactions of the lower genital tract in women: diagnosis, therapy, prevention, and long-term follow-up strategies**
Elena A. Mezhevitinova, Vera N. Prilepskaya, Natalia V. Bychkova, Liubov V. Krechetova, Maria A. Kepsha, Anna N. Mgeryan, Svetlana O. Strokova, Andrey E. Donnikov, Elmira R. Dovletkhanova, Patimat R. Abakarova 34
- The potential role of epigenetic factors in the development of functional hypothalamic amenorrhea**
Daria M. Ermakova, Farzona S. Rakhmonova, Nataliya V. Dolgushina 43
- A modern view of fertility preservation in patients with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer**
Natalia M. Podzolkova, Alexey A. Karpov, Sergey S. Lebedev, Roman E. Kuznetsov, Yulia V. Denisova, Dmitry A. Sychev, Natalia P. Denisenko, Svetlana N. Tuchkova, Vladimir A. Alimov, Andrey M. Danilov, Natalia Yu. Ogurtsova, Nikita P. Chizhikov, Evgenij I. Zakurdaev 48
- Medical ozone for the treatment of certain cervical diseases**
Larisa F. Zaynetdinova, Larisa F. Telesheva, Evgeniya E. Privalova, Victoria V. Khakulina 55

Современный менеджмент эндометриоза: применение диеногеста при разных формах его проявления

© Г.Е. Чернуха, В.А. Пронина✉, А.Е. Солопова

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

Аннотация

Обоснование. Эндометриоз – хроническое рецидивирующее заболевание, требующее длительной медикаментозной терапии, особенно при отсутствии репродуктивных планов. Диеногест (ДНГ) считается препаратом терапии 1-й линии благодаря комплексному механизму действия. Однако недостаточно исследований, объективно оценивающих динамику эндометриозных очагов с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на фоне терапии ДНГ. Необходимость в таких данных, включая оценку влияния на болевой синдром (БС) и овариальный резерв, определяет актуальность исследования.

Цель. Оценить динамику эндометриозных очагов, интенсивности БС и показателей овариального резерва у пациенток с эндометриозом на фоне терапии ДНГ.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, включающее 71 женщину с эндометриозом (средний возраст – 32,1 года), подтвержденным на основании данных МРТ органов малого таза, которым не показано хирургическое лечение. Пациентки получали ДНГ 2 мг в сутки (Зафрилл®) в непрерывном режиме не менее 6 мес (в среднем 8,5 мес). До начала терапии и через 6 мес оценивали: размеры очагов эндометриоза (глубокого эндометриоза и эндометриом) с помощью МРТ; интенсивность БС; качество жизни (по опроснику SF-12); уровни антимюллерова гормона (АМГ), эстрадиола и СА-125 в сыворотке крови. Статистический анализ выполняли с использованием парного критерия Уилкоксона.

Результаты. На фоне терапии ДНГ зафиксировано уменьшение объема очагов глубокого эндометриоза в 4 раза и эндометриозных кист в 5 раз. Отмечено снижение интенсивности БС: балл дисменореи снизился с 6,0 до 0 ($p < 0,0001$), индекс тазовой боли – с 2,0 до 0,2 ($p < 0,0001$). У 93,2% пациенток тазовая боль была купирована. Уровень антимюллерова гормона и эстрадиола статистически не изменился, СА-125 снизился в 2 раза. Основным побочным эффектом были ациклические кровянистые выделения (33,9%), не приведшие в большинстве случаев к отмене терапии.

Заключение. Терапия ДНГ в непрерывном режиме продемонстрировала высокую эффективность в регрессе эндометриозных очагов и улучшении качества жизни пациенток с эндометриозом. Важным клиническим преимуществом является сохранение овариального резерва на фоне лечения. Таким образом, прием ДНГ (Зафрилл®) можно рассматривать как эффективный и безопасный вариант консервативной терапии эндометриоза в перспективе для длительного использования.

Ключевые слова: эндометриоз, глубокий эндометриоз, эндометриозные кисты яичников, дисменорея, диеногест, магнитно-резонансная томография, переносимость терапии, качество жизни, измерение выраженности боли, овариальный резерв

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Пронина В.А., Солопова А.Е. Современный менеджмент эндометриоза: применение диеногеста при разных формах его проявления. *Гинекология*. 2026;28(1):4–10. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203570

ORIGINAL ARTICLE

Modern management of endometriosis with various manifestations: Dienogest. A prospective study

© Galina E. Chernukha, Veronika A. Pronina✉, Alina E. Solopova

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

Abstract

Background. Endometriosis is a chronic, recurrent condition requiring long-term medical therapy, particularly in the absence of pregnancy plans. Dienogest (DNG) is considered a first-line treatment due to its comprehensive mechanism of action. However, there remains a lack of studies objectively assessing the dynamics of endometriotic lesions via magnetic resonance imaging (MRI) during DNG therapy. The need for such data, including evaluation of its effect on pain syndrome and ovarian reserve, defines the relevance of this study.

Aim. To assess the dynamics of endometriotic lesions, pain intensity, and ovarian reserve parameters in patients with endometriosis receiving DNG therapy.

Materials and methods. A prospective study was conducted involving 71 women with MRI-confirmed endometriosis (mean age 32.1 years) who were not indicated for surgical treatment. Patients received DNG 2 mg/day (Zafrilla®) continuously for at least 6 months (mean 8.5 months). Assessments performed before treatment initiation and after 6 months included: size of endometriotic lesions (deep endometriosis and endometriomas) using MRI; pain intensity; quality of life (SF-12 questionnaire); and serum levels of anti-Müllerian hormone (AMH), estradiol, and CA-125. Statistical analysis was performed using the Wilcoxon signed-rank test.

Results. DNG therapy resulted in a significant reduction in the volume of deep endometriosis foci by 4 times and endometriotic cysts by 5 times. A decrease in pain intensity was observed: the dysmenorrhea score decreased from 6.0 to 0 ($p < 0.0001$), and the pelvic pain index decreased from 2.0 to 0.2 ($p < 0.0001$). Pelvic pain was resolved in 93.2% of patients. AMH and estradiol levels showed no statistically significant change, while CA-125 levels decreased by half. The main adverse effect was acyclic bleeding (33.9%), which did not lead to therapy discontinuation in most cases.

Conclusion. Continuous DNG therapy demonstrated high efficacy in the regression of endometriotic lesions and improvement in the quality of life of patients with endometriosis. An important clinical advantage is the preservation of ovarian reserve during treatment. Thus, dienogest (Zafrilla®) can be considered an effective and safe option for the long-term conservative management of endometriosis.

Keywords: endometriosis, deep endometriosis, endometrioid ovarian cysts, dysmenorrhea, dienogest, magnetic resonance imaging, treatment tolerability, quality of life, pain measurement, ovarian reserve

For citation: Chernukha GE, Pronina VA, Solopova AE. Modern management of endometriosis with various manifestations: Dienogest. A prospective study. *Gynecology*. 2026;28(1):4–10. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203570

Введение

Эндометриоз – гормонозависимое заболевание, ассоциированное с хроническим воспалением, ведущими проявлениями которого являются болевой синдром (БС) в виде дисменореи, диспареунии, хронической тазовой боли (ХТБ), а также бесплодие, диагностируемое в каждом втором случае [1]. В настоящее время особого внимания заслуживают вопросы, затрагивающие аспекты терапии эндометриоза. Ввиду тенденции заболевания к рецидивированию и прогрессированию, в том числе после хирургического лечения, не вызывает сомнений целесообразность длительной назначения супрессивной гормональной терапии (ГТ) при отсутствии репродуктивных планов [1–3]. Об этом свидетельствуют данные по частоте рецидивов эндометриоза, составляющих около 20% через 2 года и до 50% через 5 лет после операции [4].

Согласно имеющимся зарубежным и российским клиническим рекомендациям 1-й линией медикаментозной терапии эндометриоза являются прогестагены [1, 3, 5]. Диеногест (ДНГ) обладает плейотропным механизмом действия, умеренным эстроген-супрессорным эффектом, противовоспалительными, антипролиферативными и антиангиогенными свойствами, которые эффективно уменьшают рост очагов эндометриоза [6, 7]. Для ДНГ характерна высокая селективность к рецепторам прогестерона, что потенциально снижает вероятность формирования эндометриоз-ассоциированной резистентности [8]. В настоящее время представлены данные по приему ДНГ в течение 7–9 лет, которые демонстрируют эффективность и безопасность длительного консервативного лечения [9, 10]. Однако существует недостаточное число исследований по изучению использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве метода оценки динамики очагов эндометриоза на проводимой терапии на разных выборках пациенток, например с эндометриоидными кистами (ЭК) яичников или глубоким эндометриозом (ГЭ), не требующих оперативного лечения (ОЛ). Вместе с тем такие исследования являются важным клиническим опытом для врачей и иллюстрируют эффективность медикаментозной терапии, возможности использования МРТ.

Цель исследования – анализ динамики эндометриоидных очагов, характеристик БС, а также овариального резерва у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) на фоне терапии ДНГ.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». Исходно включены 98 женщин с НГЭ, выявленным по данным экспертной МРТ органов малого таза (ОМТ), выполненной в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». При отсутствии показаний для ОЛ женщинам назначали ДНГ перорально в дозе 2 мг в сутки (Зафрилл®, «Гедеон Рихтер», Венгрия). Препарат начинали применять с 1-го дня менструального цикла (МЦ) в непрерывном режиме. В дальнейшем 71 пациентка (средний возраст – 32,1 [19; 45] года) обратилась на повторный плановый прием с результатами визуального и лабораторного обследования, 62 женщины также заполнили анкету для оценки степени выраженности БС. Продолжительность терапии составила не менее 6 мес (средняя продолжительность – 8,5 [6,75; 12] мес).

Критерии включения: возраст 18–45 лет; наличие НГЭ, выявленного по данным МРТ ОМТ.

Критерии исключения: прием ДНГ на протяжении менее чем 6 мес; низкая комплаентность; наличие показаний

для ОЛ; планирование беременности; наличие противопоказаний к приему ДНГ; онкологические заболевания женской репродуктивной системы в настоящее время или в анамнезе; тяжелые соматические заболевания, требующие стационарного лечения; беременность и лактация.

У всех пациенток до момента включения в исследование и на фоне терапии анализировали характер МЦ, интенсивность БС, а также переносимость препарата. Степень выраженности клинической манифестации оценивали с помощью 11-балльной Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) с последующим расчетом пятикомпонентного индекса ТБ (ИТБ), вычисляемого как среднее значение баллов ВАШ показателей дисменореи, диспареунии, ХТБ, дисхезии и дизурии. Качество жизни (КЖ) оценивали с помощью краткого опросника SF-12.

Сывороточный уровень антимюллера гормона (АМГ), эстрадиола и ракового антигена 125 (СА-125) измеряли до начала ГТ и после 6 мес ее приема во время повторного визита. Анализы сдавали в одной и той же лаборатории для уменьшения вероятности возможной систематической ошибки. По такому же плану выполняли МРТ ОМТ. Протокол исследования включал получение Т2-взвешенных изображений (ВИ) в 3 проекциях, Т1-ВИ с и без подавления сигнала от жира (FS), диффузно-взвешенной визуализацией (DWI с b-фактором 0,800). Повторные МРТ выполняли на том же аппарате с целью исключения различия количественных параметров. Оценивали размер очагов эндометриоза (эндометриом, ГЭ) и их объем (см³), для ЭК дополнительно исследовали интенсивность сигнала на Т2-ВИ (ИСТ2, ед.).

Все данные были полностью обезличены. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (выписка из протокола №12 от 25.11.2021).

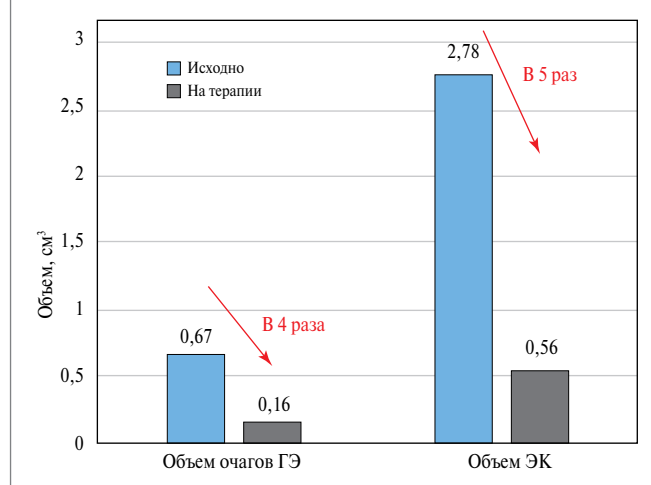
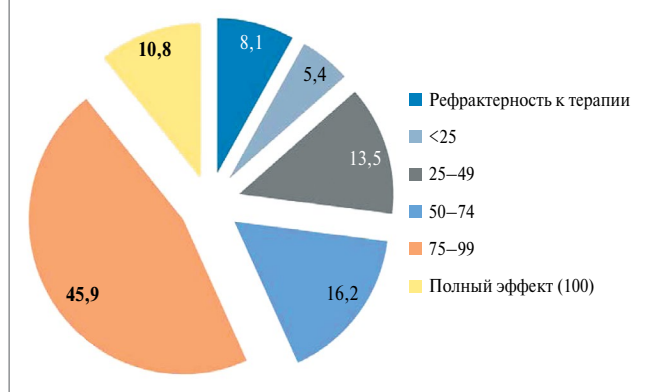
Статистический анализ

Для количественных показателей рассчитаны: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный интервал (Q1; Q3), для качественных и порядковых показателей – частоты (%). Все полученные количественные параметры проверили на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представили в формате M (SD), где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, привели в формате Me (Q1; Q3). С целью определения различий между группами пациентов до и после проводимой терапии применяли попарное сравнение групп с помощью парного критерия Уилкоксона. Статистический анализ производили с использованием программы MedCalc statistical software (версия 20.104 – 64-bit). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Среди пациенток, включенных в исследование, у 21/71 (29,6%) был изолированный перитонеальный эндометриоз (ПЭ), у 22/71 (31,0%) – эндометриом, у 28/71 (39,4%) – ГЭ, в каждом втором случае сочетавшийся с ЭК (15/28, 53,6%).

На фоне терапии оценивали изменение размеров очагов ГЭ и ЭК яичников по МРТ. В среднем объем очагов ГЭ уменьшался на 57,8% (17,0; 65,9): до начала терапии он составлял 0,67 см³ (0,19; 1,59), после 6 мес применения ДНГ – 0,16 см³ (0,08; 0,84). Максимальный исходный объем очагов

Рис. 1. Динамика объемов очагов ГЭ и эндометриом до и после 6 мес терапии ДНГ.**Fig. 1. Change over time of volumes of deep endometriosis foci and endometriomas before and after 6 months of dienogest therapy.****Рис. 2. Динамика эндометриом после 6 мес терапии ДНГ, %.****Fig. 2. Change over time of endometriomas after 6 months of dienogest therapy, %.**

ГЭ составил 8,65 см³, минимальный – 0,15 см³ (размерами 0,6×0,5×0,5 см); рис. 1.

При сравнении основных МР-параметров до включения в исследование и на фоне приема ДНГ отмечено значимое уменьшение объема ЭК, в среднем в 5 раз, диаметра кист – в 1,5 раза.

С уменьшением объема и диаметра кисты значимо увеличивалась ее плотность, в среднем в 3 раза [МР-параметр интенсивности сигнала на T2-ВИ исходно – 1,41 (0,66; 2,24), на фоне терапии – 0,43 (0,19; 0,73); $p < 0,001$]. В среднем объем ЭК уменьшался на 78,91% (46,87; 91,08): в 13,5% (5/37) уменьшение объема составило менее 25%, в 13,5% (5/37) – менее 50%, в 16,2% (6/37) – 50–74%, в 56,8% (21/37) – на 75% и более. При этом в 2,7% (1/37) случаев отмечена выраженная отрицательная динамика (+353,8% объема), в 2,7% (1/37) – незначительная отрицательная динамика (+17,8% объема), в 2,7% (1/37) – отсутствие изменений объема ЭК, в 10,8% (4/37) – полный эффект (100%) от проводимой терапии (рис. 2).

На терапии ДНГ в большинстве случаев (57/71, 80,3%) отмечалась аменорея, самостоятельные менструации чаще отсутствовали уже со 2-го месяца приема препарата (47/57, 82,5%), у 6/57 (10,5%) – с 3-го месяца, у 4/57 (7,0%) –

Таблица 1. Клинические данные пациенток с НГЭ до и на фоне терапии ДНГ**Table 1. Clinical data of patients with external genital endometriosis before and during dienogest therapy**

Параметр	Исходно (n=62)	На терапии (n=62)	p
МТ, кг	58 (52; 62)	59 (52; 64,5)	0,6846
Индекс МТ, кг/м ²	20,3 (19,2; 21,4)	20,42 (18,8; 22,6)	0,2114
Дисменорея (балл ВАШ)	6,0 (4,25; 8,0)	0 (0; 0,75)	<0,0001
ХТБ (балл ВАШ)	2,0 (0; 3; 7,5)	0 (0; 1,75)	0,0020
ИТБ	2,0 (1,45; 3,6)	0,2 (0; 1,2)	<0,0001
Балл SF-12 Physical Score	41,7 (34,8; 49,5)	52,1 (45,2; 54,9)	0,0017
Балл SF-12 Mental Score	44,2 (35,1; 51,3)	46,0 (36,9; 52,9)	0,7213

Таблица 2. Сравнение сывороточных параметров до и на фоне 6 мес терапии ДНГ**Table 2. Comparison of serum tests before and during 6 months of dienogest therapy**

Параметр	Исходно (n=71)	На терапии (n=71)	p
АМГ, нг/мл	2,0 (1,1; 4,6)	2,07 (0,7; 4,0)	0,459
СА-125, Ед/мл	24,4 (14,0; 37,8)	12,4 (9,03; 18,8)	<0,0001
Эстрадиол, пмоль/л	118 (75,2; 173,3)	125 (78,78; 180)	0,8509

по прошествии 4–6 мес приема ДНГ. На фоне терапии у 8/71 (11,2%) выявлены фолликулярные кисты яичников, у 5/71 (7%) – кисты желтого тела.

Из 71 пациентки, включенной в исследование, 62 заполнили анкету, включающую оценку субъективных жалоб на фоне терапии. Серьезных нежелательных явлений во время терапии не зарегистрировано. Основным побочным явлением у 21/62 (33,9%) были ациклические скудные кровянистые выделения, преимущественно в течение первых 1–3 мес терапии. Среди других побочных эффектов эпизодически у 14/62 (22,6%) женщин отмечались головные боли напряжения, у 13/62 (20,9%) – симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, у 12/62 (19,4%) – снижение либидо, лабильность настроения или раздражительность, у 9/62 (14,5%) – мастодиния, у 3/62 (4,8%) – мигрень. Однако, несмотря на частоту встречаемости ряда побочных эффектов, лишь у 3 пациенток это стало основанием для отмены терапии. Кроме того, важно отметить, что прием ДНГ не был ассоциирован с увеличением массы тела (МТ) и индекса МТ.

В отношении степени выраженности дисменореи, ХТБ, а также других проявлений БС, объединенных в значение ИТБ, отмечалось уменьшение интенсивности БС, что сопровождалось улучшением физического состояния женщин (балла SF-12 Physical Score). У 70,5% пациенток отмечалось полное исчезновение ТБ на фоне приема ДНГ, у 22,7% – незначительное сохранение БС, но со значимым снижением степени его выраженности, лишь у 6,8% женщин отсутствовала положительная динамика во время терапии (табл. 1).

На фоне приема ДНГ не отмечали снижения уровня сывороточного АМГ и эстрадиола. Уровень СА-125 снижался в среднем в 2 раза, однако лишь у 20,3% пациенток исходно данный показатель составил ≥ 35 Ед/мл (табл. 2).

В рамках повторной консультации 52/71 (73,2%) пациентки продолжили терапию ДНГ. Сменили терапию у 6/71

(8,5%) женщин: у 3 – вследствие плохой переносимости ДНГ, у 2 – ввиду сохранения ТБ. Одна пациентка была переведена на агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) с дифференциально-диагностической целью в связи с подозрением на серозную цистаденому яичника, выявленную при повторном МРТ. Отменили терапию у 10/71 (14,1%) женщин: у 3 – в связи с планированием беременности, у 6 – ввиду ОЛ по причине отсутствия положительной динамики в отношении снижения интенсивности БС и/или по МРТ, у 1 – вследствие нецелесообразности ее продолжения (фаза раннего менопаузального перехода, фолликулостимулирующий гормон >25).

Обсуждение

ГТ является основным методом лечения эндометриоза, который позволяет контролировать рост эндометриодных очагов и уменьшать степень выраженности сопутствующего БС. Хотя ГТ не может полностью излечить эндометриоз, она эффективна для контроля течения заболевания и может предотвратить или отсрочить хирургическое вмешательство. В настоящее время приветствуется дифференцированный подход к терапии эндометриоза, учитывающий основные клинические проявления, степень распространенности заболевания и репродуктивные планы. Среди основных методов ГТ, одобренных для лечения эндометриоза, выделяют пероральные прогестагены, агонисты и аГнРГ, а также рассматривается возможность использования комбинированных оральных контрацептивов, левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы и ряда других препаратов, в том числе экспериментальных (антагонистов

нейрокининовых рецепторов, иммунотерапии, терапии стволовыми клетками и др.) [11–13].

Среди пероральных прогестагенов ДНГ считается препаратом выбора и относится к числу наиболее изученных лекарственных средств для лечения эндометриоза, используемых в клинической практике с 2007 г., с доказательной базой по эффективности терапии всех форм эндометриоза и безопасности длительного применения [9, 10, 13, 14]. Кроме того, терапия ДНГ обычно сопряжена с высокой комплаентностью ввиду низкого числа побочных эффектов и удобства использования (требуемые дозы других пероральных прогестагенов обычно в 2–20 раз больше ДНГ) [13]. Согласно результатам проведенного исследования комплаентность пациенток в течение 6 мес наблюдения составила 100%, ни одна женщина не отменила препарат самостоятельно, а также не зарегистрировано эпизодов пропуска приема таблеток. После повторного визита более 70% женщин продолжили прием ДНГ и лишь 8,5% пациенток сменили терапию из-за побочных эффектов. Такие результаты связаны с высокой эффективностью ДНГ в отношении полного или значительного уменьшения выраженности клинической манифестации НГЭ, что значительно повышало КЖ пациенток (балл опросника SF-12, Physical Score). Об этом свидетельствует также снижение до нуля у большинства пациенток баллов ВАШ показателей дисменореи, ХТБ и пятикомпонентного ИТБ. Особенно наглядно улучшение степени выраженности клинической симптоматики демонстрируют баллы дисменореи: исходно у пациенток отмечали БС средней или высокой интенсивности (6,0 [4,25; 8,0] балла), а всего через 6 мес терапии он

преимущественно отсутствовал (0 [0; 0,75] баллов). Однако изменение показателя дисменореи достаточно субъективно ввиду того, что более чем у 80% женщин на фоне приема ДНГ отмечается аменорея. На основании этого целесообразно оценивать клинический эффект от проводимой ГТ посредством ИТБ, который также включает баллы ВАШ ХТБ, диспареунии, дисхезии, дизурии, т.е. показатели, не зависящие от МЦ. Соответственно, результаты контрольной точки наблюдения показывают, что прием ДНГ эффективен и безопасен в отсутствие формирования серьезных побочных явлений.

Помимо клинического эффекта терапия препаратом Зафрилл® способствовала уменьшению очагов ГЭ в среднем в 4 раза и эндометриом в 5 раз, что наглядно продемонстрировано при выполнении МРТ, которая является методом визуальной диагностики НГЭ с высокой диагностической точностью. Это особенно важно при наличии у пациенток перитонеального эндометриоза и ГЭ, выявление которых посредством ультразвукового исследования затруднено. Существенным преимуществом МРТ является возможность прогнозирования эффекта от проводимой терапии на этапе ее назначения. Так, в более раннем исследовании нами показано, что на динамику объема эндометриом влияло исходное значение измеряемого коэффициента диффузии – параметра, который определяется автоматически по параметрическим МР-картам [15]. Соответственно, целесообразно выполнять МРТ пациенткам с НГЭ для объективизации оценки влияния ДНГ на размеры эндометриоидных очагов, особенно при длительном его приеме.

С клинической точки зрения очень важным является влияние ДНГ на размеры очагов ГЭ. Если в отношении эндометриом показания к ОЛ достаточно четко определены их размерами [1,5], мнения об алгоритме лечения ГЭ сильно разнятся, а тактика ведения таких пациенток зависит чаще от субъективных факторов [16], ввиду чего широко изучается вопрос эффективности ГТ в отношении данной формы эндометриоза. Согласно результатам метаанализа 2024 г. терапия ДНГ пациенток с ГЭ достоверно уменьшала степень выраженности дисменореи (MD 4,24, 95% доверительный интервал – 2,92–5,56; $p < 0,00001$), ХТБ (MD 3,11, 95% ДИ 2,34–3,88; $p < 0,00001$), диспареунии (MD 1,93, 95% ДИ 1,50–2,37; $p < 0,00001$), дисхезии (MD 2,48, 95% ДИ 1,83–3,12; $p < 0,00001$), а также размеры очагов ГЭ (MD 0,32, 95% ДИ 0,18–0,46; $p < 0,00001$) [17]. ГТ при колоректальном эндометриозе также рассматривают как эффективную альтернативу хирургическому лечению, эффективность которой составляет около 70%, при этом необходимость проведения операции после неэффективного лечения составляет около 10%, а развитие кишечной непроходимости во время гормонального лечения – 1–2% [18]. Согласно данным исследования, включающего 580 женщин с колоректальным эндометриозом, терапия прогестагенами значительно уменьшала степень выраженности БС и различных кишечных симптомов в сравнении как с группой без лечения, так и с пациентками, получающими КОК [19]. В другом исследовании продемонстрировано улучшение симптомов дисменореи, диспареунии и дисхезии у 85, 66 и 82% женщин соответственно. Объем очагов глубокого ректосигмоидного эндометриоза уменьшался у каждой 3-й женщины или оставался стабильным в каждом втором случае на фоне приема ДНГ в течение 12 мес наблюдения и более [20]. Таким образом, прием ДНГ можно рассматривать и для лечения более тяжелых форм эндометриоза с потенциально высоким клиническим эффектом в тех слу-

чаях, когда отсутствуют абсолютные показания для ОЛ, например стеноз кишечника или его непроходимость.

На фоне терапии ДНГ не отмечено снижения уровня сыровороточного эстрадиола [118 (75,2; 173,3) пмоль/л исходно и 125 (78,78; 180) пмоль/л на терапии; $p = 0,8509$]. Известно, что ДНГ работает в рамках «терапевтического окна» действия эстрогенов, ввиду чего не оказывает негативного влияния на минеральную плотность костной ткани при длительном использовании и не способствует возникновению побочных эффектов, сопряженных с гипоэстрогенией, как, например, это наблюдается на терапии аГНРГ [21]. Важно отметить, что на фоне ГТ не отмечено существенно снижения уровня АМГ ($p = 0,459$). В литературе имеются данные, полученные при сопоставимой длительности использования ДНГ, однако результаты исследований противоречивы. Так, в работе, включающей 32 пациентки с ЭК, не получено статистически значимого снижения уровня АМГ ($p = 0,27$) на фоне уменьшения диаметра эндометриом на 40% и их объема на 79% [22]. В другом исследовании, включающем 104 пациентки с ЭК, отмечено уменьшение концентрации сыровороточного уровня АМГ к 12-му месяцу наблюдения (исходно – 3,6 [2,4] нг/мл, через 6 мес – 3,3 [2,7] нг/мл (-8,3%), через 12 мес – 2,7 [1,9] нг/мл [-25%]; $p < 0,05$) [23]. Однако стоит отметить, что в данной работе отмечено уменьшение диаметра ЭК лишь на 16,6 и 19% к 6 и 12-му месяцу терапии соответственно. Можно полагать, что тенденция к снижению уровня АМГ может зависеть от уменьшения размеров эндометриом ввиду прямого их негативного влияния на овариальный резерв [24]. В свою очередь, данные японского исследования свидетельствуют о благоприятном воздействии терапии ДНГ, проводимой после удаления ЭК, на овариальный резерв. Так, большинство пациенток сохранили 70% предоперационного уровня АМГ и более, в отличие от женщин, получавших лечение аГНРГ ($p < 0,01$). Авторы объяснили полученные результаты отсутствием влияния ДНГ на базальную секрецию фолликулостимулирующего гормона, что, по их мнению, способствовало росту первичных и малых антральных фолликулов и поддержанию уровня АМГ [25]. Таким образом, существует целесообразность проведения дополнительных исследований оценки влияния ДНГ на овариальный резерв с большим периодом наблюдения, что имеет принципиальное значение, поскольку прием супрессивной ГТ должен быть длительным для профилактики прогрессирования и рецидивирования эндометриоза.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали высокую эффективность и безопасность использования препарата Зафрилл® (ДНГ) у пациенток с разными формами НГЭ, включая ГЭ, который часто рассматривается как показание к ОЛ. Использование МРТ позволило достоверно оценить уменьшение очагов эндометриоза и их активность с помощью специального МР-параметра, а на фоне приема препарата Зафрилл® показано уменьшение очагов ГЭ в 4 раза и эндометриом в 5 раз уже через 6 мес ГТ. Кроме того, отмечены уменьшение степени выраженности клинической симптоматики у большинства пациенток на фоне отсутствия влияния на овариальный резерв, их высокая приверженность приему препарата, а также то, что более 70% женщин продолжили применять лекарственные средства по истечении периода наблюдения. Таким образом, Зафрилл® является эффективным препаратом для купирования эндометриоз-ассоциированной ТБ, улучшающим КЖ пациенток с эндометриозом.

Раскрытие конфликта 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 фармацевтической компании «Геден Рихтер» (Венгрия).

Disclosure 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 pharmaceutical company Gedeon Richter (Hungary).

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Г.Е. Чернуха – концептуализация, исследование, написание – рецензирование и редактирование; В.А. Пронина – визуализация, исследование, написание – первоначальный вариант; А.Е. Солопова – написание – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. G.E. Chernukha – conceptualization, investigation, writing – review & editing; V.A. Pronina – visualization, investigation, writing – original draft preparation; A.E. Solopova – writing – review & editing.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке фармацевтической компании «Геден Рихтер» (Венгрия). 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 pharmaceutical company Gedeon Richter (Hungary). The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (выписка из протокола №12 от 25.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Minutes No. 12 dated 25.11.2021). 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

- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009. DOI:10.1093/hropen/hoac009
- Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666-82. DOI:10.1038/s41574-019-0245-z
- NICE guideline. Endometriosis: diagnosis and management. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>. Accessed: 15.12.2025.
- Ceccaroni M, Bounous VE, Clarizia R, et al. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(6):464-74. DOI:10.1080/13625187.2019.1662391
- Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/259_2. Ссылка активна на 15.12.2025 [Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/259_2. Accessed: 15.12.2025 (in Russian)].
- Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*. 2016;65(3):183-92. DOI:10.1007/s00011-015-0909-7
- Miyashita M, Koga K, Takamura M, et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):644-8. DOI:10.3109/09513590.2014.911279
- Shimizu Y, Takeuchi T, Mita S, et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *Mol Hum Reprod*. 2009;15(10):693-701. DOI:10.1093/molehr/gap042
- Heinemann K, Imthurn B, Marions L, et al. Safety of Dienogest and Other Hormonal Treatments for Endometriosis in Real-World Clinical Practice (VIPOS): A Large Noninterventional Study. *Adv Ther*. 2020;37(5):2528-37. DOI:10.1007/s12325-020-01331-z
- Maiorana A, Maranto M, Restivo V, et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of dienogest in patients with chronic cyclic pelvic pain associated with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309(2):589-97. DOI:10.1007/s00404-023-07271-7
- Vallée A, Saridogan E, Petraglia F, et al. Horizons in Endometriosis: Proceedings of the Montreux Reproductive Summit, 14-15 July 2023. *Facts Views Vis Obgyn*. 2024;16(Suppl. 1):1-32. DOI:10.52054/FVVO.16.s1.011
- Pinto da Costa Viana D, Jacobsen L, Padovesi I, et al. Tolerability and Shared Decision-Making in the Hormonal Management of Endometriosis-Associated Pain. *Biomedicine*. 2025;13(9). DOI:10.3390/biomedicine13092294
- Piriyev E, Schiermeier S, Römer T. Hormonal Treatment of Endometriosis: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(4):588. DOI:10.3390/ph18040588
- La Torre F, Vannuccini S, Toscano F, et al. Long-term treatment for endometriosis with dienogest: efficacy, side effects and tolerability. *Gynecol Endocrinol*. 2024;40(1):2336121. DOI:10.1080/09513590.2024.2336121
- Чернуха Г.Е., Солопова А.Е., Пронина В.А. Новые возможности оценки магнитно-резонансных характеристик эндометриодных кист яичников и их реакция на терапию диеногестом. *Акушерство и гинекология*. 2024;6:114-22 [Chernukha GE, Solopova AE, Pronina VA. New possibilities for assessing the magnetic resonance characteristics of endometrioid ovarian cysts and their response to dienogest therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2024;(6):114-22 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2024.56
- Berlanda N, Somigliana E, Frattaruolo MP, et al. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:67-71. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.07.513
- Wu H, Liu JJ, Ye ST, et al. Efficacy and safety of dienogest in the treatment of deep infiltrating endometriosis: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;297:40-9. DOI:10.1016/j.ejogrb.2024.03.032
- Vercellini P, Sergenti G, Buggio L, et al. Advances in the medical management of bowel endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;71:78-99. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2020.06.004
- Ceccaroni M, Baggio S, Capezzuoli T, et al. Conservative Management of Bowel Endometriosis: Cross-Sectional Analysis for Assessing

- Clinical Outcomes and Quality-of-Life. *J Clin Med.* 2024;13(21):6574. DOI:10.3390/jcm13216574
20. Contreras CA, Brunel I, Restrepo M, et al. The Effect of Dienogest on Deep Endometriosis Nodules Involving the Recto-Sigmoid Colon: A Prospective Longitudinal Long-Term Study. *J Clin Med.* 2025;14(14):5164. DOI:10.3390/jcm14145164
21. Irahara M, Harada T, Momoeda M, Tamaki Y. Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent. *Reprod Med Biol.* 2007;6(4):223-8. DOI:10.1111/j.1447-0578.2007.00189.x
22. Muraoka A, Osuka S, Yabuki A, et al. Impact of perioperative use of GnRH agonist or dienogest on ovarian reserve after cystectomy for endometriomas: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):179. DOI:10.1186/s12958-021-00866-2
23. Karataş E, Temiz BE, Mümüşoğlu S, et al. The effect of dienogest treatment on anti-Mullerian hormone in patients with endometrioma: a 12-month follow-up study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2024;25(2):102-6. DOI:10.4274/jtgga.galenos.2024.2022-9-4
24. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, et al. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod.* 2009;24(9):2183-6. DOI:10.1093/humrep/dep202
25. Muzii L, Galati G, Di Tucci C, et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):81-3. DOI:10.1080/09513590.2019.1640199

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Пронина Вероника Алексеевна** – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ver22595@yandex.ru

Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Солопова Алина Евгеньевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния лучевой диагностики отд. визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

✉ **Veronika A. Pronina** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ver22595@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4566-4065

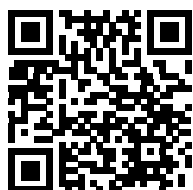
Galina E. Chernukha – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-9065-5689

Alina E. Solopova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-4768-115X; Scopus ID: 24460923200; Researcher ID: P-8659-2015

Статья поступила в редакцию / Submitted: 21.12.2025

Поступила после рецензирования / Revised: 21.01.2026

Принята к печати / Accepted for publication: 20.02.2026



OMNIDOCTOR.RU

Генитоуринарный менопаузальный синдром: эффективность и безопасность вагинальной комбинированной терапии

© Т.Ю. Пестрикова^{✉1,2}, Т.И. Юрасова¹, Е.А. Юрасова^{1,2}, Т.Д. Ковалева^{1,2}, И.С. Галкина³

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Российская Федерация

²КГБУЗ «Родильный дом» им. докторов Федора и Зинаиды Венцовых Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Российская Федерация

³ООО «ДНК-Технология», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) существенно снижает качество жизни (КЖ) женщин: приводит к боли при половой жизни, ухудшает сексуальную функцию и отношения с партнером, снижает самооценку. Почти 75% женщин с ГУМС отмечают негативное влияние симптомов на интимную близость, а около 1/2 – на общую удовлетворенность жизнью.

Цель. Оценка клинической эффективности и влияния на микробиотенос влагалища локального вагинального препарата, содержащего лактобактерии ацидофильные и эстриол, у женщин с ГУМС в постменопаузе.

Материалы и методы. В исследование включены 34 пациентки с диагнозом ГУМС. Алгоритм наблюдения за пациентками включал несколько визитов с целью обследования, верификации диагноза и назначения адекватной терапии с последующим проведением оценки излечиваемости. При первом визите изучали жалобы пациенток, гинекологический анамнез, оценивали гинекологический статус, проводили забор материала для микроскопии мазков, диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), цитологическое исследование, кольпоскопию. Во время второго визита (через 10 сут) по данным клинического и лабораторно-диагностического исследования всем пациенткам выставлен диагноз N95.2 – «постменопаузальный атрофический вагинит» и назначена терапия препаратом, в состав которого входили на 1 таблетку вагинальную лактобактерии ацидофильные (лиофилизат) 50,00 мг, эстриол 0,03 мг (Гинофлор Э). Препарат использовали интравагинально вечером перед сном, в течение 12 сут, далее поддерживающая доза составляет 1 вагинальную таблетку 2 раза в неделю. Третий и четвертый визиты выполнялись через 15 и 30 сут от начала лечения соответственно (гинекологический осмотр, микроскопия, pH-метрия, цитологическое исследование). Пятый визит пациентки осуществляли через 3 мес после окончания основного курса лечения на фоне поддерживающей терапии (осуществлены гинекологический осмотр, микроскопия, pH-метрия, ПЦР, цитологическое исследование, кольпоскопия). Эффективность лечебных мероприятий определялась по субъективным и объективным критериям, включая оценку индекса здоровья влагалища (ИВЗ) и количественную характеристику биотопа влагалища по результатам теста ФЕМОФЛОР®П.

Результаты. Динамика изменений клинической симптоматики на фоне лечения препаратом Гинофлор Э показала статистически значимое улучшение по 8 параметрам субъективной симптоматики (жалобы) и 7 параметрам объективного осмотра. В 8,2 раза сократилось количество жалоб (0,85), приходящихся на 1 пациентку. Результаты оценки ИВЗ на пятом визите свидетельствовали об исчезновении признаков выраженной атрофии. Степень выраженности атрофии приобрела характер умеренной (47,06%) или незначительной (52,94%) по сравнению с результатами первого визита ($p < 0,001$), на котором у 100,0% пациенток вульвовагинальная атрофия была выраженной. На пятом визите сравнительный анализ КЖ пациенток по шкале D. Barlow свидетельствовал о том, что симптомы ГУМС стали незначительными, т.е. не оказывающими влияния на повседневную жизнь (в 100,0%), тогда как на первом визите степень выраженности симптомов ГУМС всеми пациентками расценена как отрицательно влияющая на повседневную жизнь ($p < 0,001$). Изучение характера биотопа влагалища на пятом визите показало, что увеличился пул *Lactobacillus* spp. (lg, ГЭ/мл), общая доля которых у 52,94% пациенток составила 61,0–100,0%. Сравнительный анализ результатов исследования биотопов влагалища на первом и пятом визитах показал статистически значимую разницу ($p < 0,001$), свидетельствующую о снижении пула условно-патогенной микрофлоры в общем биотопе влагалища на фоне проводимой локальной терапии препаратом, содержащим лактобактерии ацидофильные и эстриол.

Заключение. Использование основного и поддерживающего курсов локальной терапии комбинированным препаратом, содержащим лактобактерии ацидофильные и эстриол, у пациенток с ГУМС в течение 3 мес позволило добиться положительного эффекта, улучшения КЖ пациенток по шкале D. Barlow. Симптомы ГУМС стали незначительными и не оказывали отрицательного влияния на повседневную жизнь в 100,0%.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, атрофический вагинит, микробиота влагалища, вагинальная форма, содержащая лактобактерии ацидофильные и эстриол, *Lactobacillus acidophilus*, эстриол, постменопауза, качество жизни, вагинальные кремы, пенки и желе, Гинофлор Э

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Т.И., Юрасова Е.А., Ковалева Т.Д., Галкина И.С. Генитоуринарный менопаузальный синдром: эффективность и безопасность вагинальной комбинированной терапии. *Гинекология*. 2026;28(1):11–18. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203603

ORIGINAL ARTICLE

Genitourinary syndrome of menopause: efficacy and safety of vaginal combination therapy. A prospective study

© Tatiana Yu. Pestrikova^{✉1,2}, Tatyana I. Yurasova¹, Elena A. Yurasova^{1,2}, Tamara D. Kovaleva^{1,2}, Irina S. Galkina³

¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

²Maternity Hospital named after Doctors Fyodor and Zinaida Ventsov, Khabarovsk, Russian Federation

³DNA Technology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Genitourinary syndrome of menopause (GSM) significantly reduces the quality of life (QoL) of women, causing pain during sexual activity, worsening sexual function and relationships with a partner, and reducing self-esteem. Nearly 75% of women with GSM report a negative impact of symptoms on intimacy, and about half of them on overall life satisfaction.

Aim. To assess the clinical efficacy and impact on vaginal microbiocenosis of a topical vaginal product containing *Lactobacillus acidophilus* and estriol in postmenopausal women with GSM.

Materials and methods. The study included 34 patients diagnosed with GSM. The follow-up algorithm for these patients included several visits for examination, verification of diagnosis, and prescribing adequate therapy, followed by an assessment of the cure rate. At the first visit, patients' complaints and gynecological history were reviewed,

gynecological status was assessed, samples were collected for smear microscopy and polymerase chain reaction (PCR) testing, and cytological examination and colposcopy were performed. At the second visit (after 10 days), according to the clinical and laboratory diagnostic study, all patients were diagnosed with N95.2, "Postmenopausal atrophic vaginitis" and prescribed therapy with a drug containing *Lactobacillus acidophilus* (lyophilisate) 50.00 mg and estriol 0.03 mg per vaginal tablet (Gynoflor E). The drug was used intravaginally in the evening at bedtime, for 12 days, then the maintenance dose was 1 vaginal tablet 2 times a week. The third and fourth visits were performed 15 and 30 days after the start of treatment, respectively (gynecological examination, microscopy, pH-metry, and cytological examination). The fifth visit of the patient was 3 months after the end of the main course of treatment during the maintenance therapy (gynecological examination, microscopy, pH-metry, PCR, cytological examination, and colposcopy). Treatment effectiveness was assessed using subjective and objective criteria, including the vaginal health index (VHI) and quantitative characteristics of the vaginal biotope, as determined by the FEMOFLO[®] II test results.

Results. Changes in clinical symptoms during treatment with Gynoflor E showed a statistically significant improvement in 8 subjective symptoms (complaints) and 7 objective parameters. The number of complaints (0.85) per patient decreased by 8.2 times. The VHI at the fifth visit showed no signs of severe atrophy. The severity of atrophy was moderate (47.06%) or mild (52.94%) ($p < 0.001$), compared with the first visit, when 100.0% of patients had severe vulvovaginal atrophy. At the fifth visit, a comparative analysis of QoL using the D. Barlow scale showed that GSM symptoms had become mild, i.e., did not affect daily life (100.0%), whereas at the first visit, their severity negatively affected daily life in all patients ($p < 0.001$). The study of the vaginal biotope at the fifth visit showed that the pool of *Lactobacillus* spp. (lg, gEq/mL) expanded, the total proportion of which in 52.94% of patients was 61.0–100.0%. Comparative analysis of the results of vaginal biotope assessment at the first and fifth visits showed a statistically significant difference ($p < 0.001$), indicating a reduction in the pool of opportunistic microbiota in the total vaginal biotope during topical therapy with a drug containing *Lactobacillus acidophilus* and estriol.

Conclusion. The use of the main and maintenance courses of local therapy with a combination drug containing *Lactobacillus acidophilus* and estriol in patients with GSM for 3 months resulted in improvement and increased QoL on the D. Barlow. GSM symptoms became mild and had no negative impact on daily life in 100.0% of the patients.

Keywords: genitourinary syndrome of menopause, atrophic vaginitis, vaginal microbiota, vaginal formulation containing *Lactobacillus acidophilus* and estriol, *Lactobacillus acidophilus*, estriol, postmenopausal, quality of life, vaginal creams, foams, and jellies, Gynoflor E

For citation: Pestrikova TYu, Yurasova TI, Yurasova EA, Kovaleva TD, Galkina IS. Genitourinary syndrome of menopause: efficacy and safety of vaginal combination therapy. A prospective study. *Gynecology*. 2026;28(1):11–18. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203603

Введение

Менопауза и постменопауза, состояния, связанные со снижением и прекращением синтеза половых гормонов, сопровождаются комплексом генитальных и уринарных симптомов, известных как генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), который включает в себя вульвовагинальную атрофию (ВВА). Этот синдром обычно хронический, прогрессирует без лечения и оказывает значительное негативное влияние на качество жизни (КЖ). Следует отметить, что как МКБ-10, так и МКБ-11 кодируют данное состояние как «постменопаузальный атрофический вагинит» [1].

ГУМС существенно снижает КЖ женщин: приводит к боли при половой жизни, ухудшает сексуальную функцию и отношения с партнером, снижает самооценку. Так, почти 75% женщин с ГУМС отмечают негативное влияние симптомов на интимную близость, а около 1/2 – на общую удовлетворенность жизнью [2, 3].

Цель исследования – оценка клинической эффективности и влияния на микробиоценоз влагалища локального вагинального препарата Гинофлор[®] Э*, содержащего лактобактерии ацидофильные и эстриол, у женщин с ГУМС в постменопаузе.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 34 пациентки (возраст $56,71 \pm 2,78$ года) в постменопаузе продолжительностью более 5 лет, которые обратились (2025 г.) на гинекологический прием в медицинские учреждения амбулаторного звена г. Хабаровска с верифицированным диагнозом «постменопаузальный атрофический вагинит» (код по МКБ-10: N95.2).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ (протокол №2 от 16.06.2025).

Перед началом исследования у пациенток взято письменное согласие на обследование и лечение согласно требованиям, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000).

Критерии включения и исключения представлены в табл. 1.

Опрос и обследование пациенток проводились в соответствии с клиническими рекомендациями «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» (2024 г.) [4].

Пациенткам предложено анкетирование по шкале Грина (The Greene Climacteric Scale), которая используется для оценки степени выраженности климактерического синдрома и симптомов, связанных с менопаузой.

Для верификации диагноза, помимо клинического обследования (общего и гинекологического), всем пациенткам проводили микроскопическое и молекулярно-биологическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени отделяемого влагалища с количественной оценкой состояния микробиоты (ФЕМОФЛО[®] II, ООО «ДНК-Технология», Россия), цитологическое исследование, измерение pH влагалищного содержимого, кольпоскопию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с определением М-эхо (срединного маточного эха) и объема яичников, которые проводились до начала лечения и после завершения назначенной терапии, а также маммографию перед включением пациенток в исследование.

Для оценки степени выраженности ВВА использовали индекс здоровья влагалища (ИВЗ) по G. Bachmann и соавт. (1992 г.) [5]. ИВЗ оценивает 5 параметров: эластичность влагалища, выделения из влагалища, pH, эпителиальную слизистую оболочку, увлажнение влагалища. Каждому параметру присваивают один балл. Общий балл колеблется от 5 до 25, более низкие баллы соответствуют выраженной степени атрофии [5].

С помощью шкалы D. Barlow [6] проводилась оценка интенсивности урогенитальных расстройств (сухость, жжение, дискомфорт, зуд, диспареуния), влияющих на КЖ. Шкала включает пять баллов, которые соответствуют степени выраженности симптомов:

- 1 балл – симптомы незначительные, не оказывают влияния на повседневную жизнь;
- 2 балла – дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь;
- 3 балла – выраженная рецидивирующая симптоматика, влияющая на повседневную жизнь;

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гинофлор[®] Э. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_2.aspx?routingGuid=5d0a295b-8707-4a1f-a1b0-a48edcd6025c. Ссылка доступна на 25.02.2026.

Таблица 1. Критерии включения и исключения пациенток группы обследования**Table 1. Inclusion and exclusion criteria for patients in the examination group**

Критерии включения	Критерии исключения
Естественная менопауза	Хирургическая менопауза
Продолжительность менопаузы >5 лет	Продолжительность менопаузы <5 лет
Жалобы, характерные для ГУМС/ВВА	Сифилис, гонорея, трихомониаз, хламидийная и ВИЧ-инфекция
Реализация репродуктивной функции (роды, выкидыши/аборты)	Наличие психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии
Отсутствие ВПЧ	Прием препаратов менопаузальной гормональной терапии
Индекс массы тела <30 кг/м ²	Алкоголизм и наркотическая зависимость в настоящее время либо в анамнезе
Нормальное артериальное давление или артериальная гипертензия <140–159 мм рт. ст., диастолическое – 90–99 мм рт. ст.	Кровотечения из влагалища неясного генеза
Оценка по шкале Грина соответствовала 12–34 баллам, что свидетельствует о слабом проявлении климактерического синдрома	Прием антимикробных препаратов в течение 1 мес
Наличие полового партнера	Опухоли и опухолевые процессы малого таза
Величина М-эхо по данным УЗИ <4 мм	Наличие по данным цитологического исследования состояния шейки матки ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance – атипичные клетки плоского эпителия неясного значения), LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени), HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени)
Состояние молочных желез по данным маммографии соответствовало BI-RADS I–II	Наличие онкологической патологии любой локализации
	Наличие тромбозов в настоящее время или в анамнезе, в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные нарушения
	Состояния, предшествующие тромбозу, в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия в настоящее время или в анамнезе
	Острая печеночная и почечная недостаточность
	Проплап тазовых органов 2-й и более степени
	Отказ от участия в исследовании, несоблюдение указаний и рекомендаций врача либо утрата обратной связи с пациенткой

Примечание. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВПЧ – вирус папилломы человека.

- 4 балла – выраженная симптоматика, постоянно влияющая на повседневную жизнь;
- 5 баллов – очень выраженная симптоматика, мешающая жить.

Суммарно 21–25 баллов соответствуют выраженной симптоматике, мешающей жить, 16–20 баллов – выраженная рецидивирующая симптоматика, влияющая на повседневную жизнь, 15 баллов и ниже – симптомы незначительные, не оказывают влияния на повседневную жизнь.

Алгоритм наблюдения за пациентками включал несколько визитов с целью обследования, верификации диагноза и назначения адекватной терапии с последующей оценкой излечиваемости (положительного эффекта лечебных мероприятий).

При первом визите (этап обследования выполнялся в течение 10 сут) изучались жалобы пациенток, гинекологический анамнез, оценивался гинекологический статус. Проводился забор материала для микроскопии мазков, ПЦР-диагностики, цитологического исследования, кольпоскопии.

Во время второго визита (через 10 сут) по данным клинического и лабораторно-диагностического исследования всем пациенткам выставлен диагноз N95.2 – «постменопаузальный атрофический вагинит» (табл. 2) и назначена терапия препаратом Гинофлор® Э, в состав которого входили на 1 таблетку вагинальную лактобактерии ацидофильные (лиофилизат) 50,00 мг (не менее 100 млн жизнеспособных бактерий), эстриол 0,03 мг. Препарат использовался интравагинально вечером перед сном, в течение 12 сут, далее поддерживающая доза составляла 1 вагинальную таблетку 2 раза в неделю. Из-за сухости влагалища таблетку рекомендовано увлажнять небольшим количеством обычной воды. **Третий и четвертый визиты** выполнялись через 15 и 30 сут от начала лечения соответственно (гинекологический осмотр, микроскопия, рН-метрия, цитологическое исследование).

Пятый визит пациентки осуществляли через 3 мес после окончания основного курса лечения на фоне поддерживающей терапии (гинекологический осмотр, микроскопия, рН-метрия, ПЦР, цитологическое исследование, кольпоскопия).

Эффективность лечебных мероприятий определяли по субъективным и объективным критериям, включая ИВЗ и количественную характеристику биотопа влагалища по результатам теста ФЕМОФЛОР®II. Положительный эффект лечебных мероприятий свидетельствовал об отсутствии таких субъективных критериев, как жалобы пациенток (выделения из половых путей, зуд, боль, жжение, дискомфорт).

К положительным объективным критериям лечения относились:

- отсутствие визуальных признаков атрофических изменений слизистой влагалища (отечность и покраснения слизистых оболочек, наличие микротрещин, незначительная кровоточивость);
- повышение ИВЗ до 21–25 баллов (незначительная атрофия);
- нормализация биотопа влагалища по результатам ПЦР в реальном времени.

В статистической обработке производился расчет относительных показателей (P) и их ошибок (m). Различия количественных показателей в сравниваемых группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Расчет выполняли с использованием пакета прикладных программ MS Office 2017 и Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для сопоставления данных, полученных из выборки с альтернативным варьированием признаков, применяли формулу, вытекающую из закона биномиального распределения:

$$m = \sqrt{P \times q / n},$$

где m – ошибка относительного показателя средней арифметической, P – доля изучаемого признака, $q = 100P$ – доля противоположного признака, n – общее число исследований.

В тех случаях, когда показатель равен 0 или 100%, использовали формулу расчета:

$$m = t^2 \times 100 / n + t^2,$$

где n – число наблюдений, t – критерий достоверности Стьюдента.

Результаты

Динамика жалоб и результатов гинекологического осмотра до начала лечебных мероприятий и в процессе их проведения представлены в табл. 2. Оценка характера жалоб при первом визите показала, что в среднем на 1 пациентку приходится 6,94 жалобы, что соответствовало низкому по-

Таблица 2. Динамика жалоб и клинических симптомов у пациенток группы обследования (n=34) в процессе лечения
Table 2. Changes of signs and symptoms in patients of the examination group (n=34) during treatment

Параметры	Первый-второй визит (P±m%)	Третий визит (P±m%)	Четвертый визит (P±m%)	Пятый визит (P±m%)	Степень достоверности
<i>Характеристика жалоб пациенток</i>					
Ощущение сухости во влагалище / постоянного дискомфорта	34 (100,0–10,53)	18 (52,94±8,56)	10 (29,41±7,81)	0 (0,0+10,53)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Наличие жжения и зуда в области вульвы	34 (100,0–10,53)	12 (35,29±8,19)	4 (11,76±5,52)	0 (0,0+10,53)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Ощущение болезненности при введении лечебных суппозиторий и тампонов	34 (100,0–10,53)	24 (70,59±7,81%)	12 (35,29±8,19)	3 (8,82±4,87)	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Наличие диспареунии	34 (100,0–10,53)	24 (70,59±7,81%)	12 (35,29±8,19)	3 (8,82±4,87)	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Снижение либидо и способности получать удовольствие от интимной близости	34 (100,0–10,53)	30 (88,24±5,52)	24 (70,59±7,81%)	12 (35,29±8,19%)	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$
Частое мочеиспускание (>8 раз днем; >1 раза ночью)	24 (70,59±7,81%)	14 (41,18±8,44%)	10 (29,41±7,81%)	4 (11,76±5,52)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Потеря мочи, связанная с кашлем, чиханием или смехом	18 (52,94±8,56)	12 (35,29±8,19)	11 (32,35±8,02%)	4 (11,76±5,52)	$p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$
Наличие рецидивирующих инфекций мочевых путей	24 (70,59±7,81%)	14 (41,18±8,44%)	12 (35,29±8,19)	3 (8,82±4,87)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
<i>Данные объективного осмотра</i>					
Отечность и гиперемия вульвы	34 (100,0–10,53)	12 (35,29±8,19)	0 (0,0–10,53)	0 (0,0+10,53)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Отечность и покраснения слизистой влагалища	34 (100,0–10,53)	10 (29,41±7,81%)	4 (11,76±5,52)	0 (0,0+10,53)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Наличие микротрещин	24 (70,59±7,81%)	12 (35,29±8,19)	10 (29,41±7,81%)	3 (8,82±4,87)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Уменьшение складчатости стенок влагалища и сглаживание их сводов	34 (100,0–10,53)	18 (52,94±8,56)	11 (32,35±8,02%)	4 (11,76±5,52)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Снижение лубрикации и эластичности тканей вульвы и влагалища	34 (100,0–10,53)	24 (70,59±7,81)	18 (52,94±8,56)	8 (23,52±7,27)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Патологические выделения с запахом	30 (88,24±5,52)	10 (29,41±7,81%)	0 (0,0+10,53)	0 (0,0–10,53)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Опушение стенок влагалища и матки 1–2-й степени	18 (52,94±8,56%)	18 (52,94±8,56%)	18 (52,94±8,56%)	18 (52,94±8,56%)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Незначительная кровоточивость	12 (35,29±8,19%)	4 (11,76±5,52)	0 (0,0+10,53)	0 (0,0+10,53)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
<i>Критерии степени выраженности ВВА и КЖ пациенток</i>					
ИВЗ (баллы) <15 (выраженная атрофия)	34 (100,0–10,53)	0 (0,0+10,53)	0 (0,0+10,53)	0 (0,0+10,53)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
16–20 (умеренная атрофия)	0 (0,0+10,53)	34 (100,0–10,53)	18 (52,94±8,56)	16 (47,06±8,56)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
21–25 (незначительная атрофия)	0 (0,0+10,53)	0 (0,0+10,53)	16 (47,06±8,56)	18 (52,94±8,56)	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Результаты по шкале D. Barlow (баллы) 21–25 (выраженная симптоматика, мешающая жить)	0 (0,0+10,53)	0 (0,0+10,53)	0 (0,0+10,53)	0 (0,0+10,53)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
16–20 (выраженная симптоматика, влияющая на повседневную жизнь)	34 (100,0–10,53)	18 (52,94±8,56%)	4 (11,76±5,52)	0 (0,0+10,53)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
<15 (симптомы незначительные, не оказывают влияния на повседневную жизнь)	0 (0,0+10,53)	18 (52,94±8,56%)	30 (88,24±5,52)	34 (100,0–10,53)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Примечание. Здесь и в табл. 3: различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$; p_1 – степень достоверности между результатами первого и третьего визитов; p_2 – степень достоверности между результатами первого и четвертого визитов; p_3 – степень достоверности между результатами первого и пятого визитов. Note. Here and in Table 3: The difference is significant at $p < 0,05$; p_1 – the significance of differences between the results at the first and third visits; p_2 – the significance of differences between the results at the first and fourth visits; p_3 – the significance of differences between the results at the first and fifth visits.					

Таблица 3. Характеристика биотопы влагалища у пациенток группы обследования до и после курса терапии препаратом Гинофлор® Э (n=34)
Table 3. Characteristics of the vaginal biotope in patients of the examination group before and after treatment with Gynoflor E (n=34)

Параметры	Референсные значения	Первый визит		Пятый визит		Степень достоверности
	Общая доля (%)	общая доля (%)	n (P±m%)	общая доля (%)	n (P±m%)	
<i>Нормобиота</i>						
<i>Lactobacillus</i> spp.	>80,0 (86,0)	<3,0	0 (0,0+10,53)	1,0–5,0	3 (8,82±4,87)	$p_3 < 0,001$
				16,0–40,0	6 (17,65±6,54)	
				41,0–60,0	7 (20,59±6,93)	
				61,0–100,0	18 (52,94±8,56)	
<i>Bifidobacterium</i> spp.	<1,0	0 (0,0+10,53)	0,0	31 (91,18±4,86)	$p_3 < 0,001$	
			80,0–85,0	3 (8,82±4,87)		
<i>Условно-патогенная микробиота</i>						
Факультативные аэробы	<1,0	0,0	0 (0,0+10,53)	0,0	10 (29,41±7,81%)	$p_3 < 0,001$
		8,0–15,03	12 (35,29±8,19)	1,0–2,0	24 (70,59±7,81)	
		61,0–84,0	18 (52,94±8,56%)	–	–	
		85,0–100,0	4 (11,76±5,52)	–	–	
Облигатные анаэробы	<1,0	<1,0	4 (11,76±5,52)	0,0	16 (47,06±8,56)	$p_3 < 0,001$
		74,0–85,0	12 (35,29±8,19)	2,0–5,0	15 (44,12±8,52)	
		86,0–100,0	18 (52,94±8,56%)	74,0–100,0	3 (8,82±4,87)	
Генитальные микоплазмы	0,0	0,0	0 (0,0+10,53)	0,0	0 (0,0+10,53)	$p_3 > 0,05$
<i>Дрожжевые грибы</i>						
<i>Candida</i> spp.	<4,0	0,0	0 (0,0+10,53)	0,0	0 (0,0+10,53)	$p_3 > 0,05$
<i>Candida albicans</i>	<4,0	0,0				

казателю ИВЗ (<15 баллов – выраженная атрофия). Оценка КЖ по шкале D. Barlow свидетельствовала о том, что выраженная симптоматика (16–20 баллов) ГУМС отрицательно влияет на повседневную жизнь пациенток.

Изучение состояния микробиоты влагалища до лечения (табл. 3) показало, что у всех 34 пациенток отмечено доминирование облигатно-анаэробных микроорганизмов. Доля нормальной микробиоты снижена до <1%, относительное количество *Lactobacillus* spp. <1% на фоне увеличенного относительного количества облигатных анаэробов. Патогенные микроорганизмы не обнаружены.

Динамика клинической симптоматики на фоне лечения препаратом Гинофлор® Э показала статистически значимое улучшение по 8 параметрам субъективной симптоматики (жалобы) и 7 параметрам объективного осмотра, исключение составило опущение стенок влагалища и матки 1–2-й степени, которое в процессе наблюдения не прогрессировало (см. табл. 2). В 8,2 раза сократилось количество жалоб (0,85), приходящихся на 1 пациентку. Результаты ИВЗ на пятом визите свидетельствовали о том, что исчезли признаки выраженной атрофии. Степень выраженности атрофии приобрела характер умеренной (47,06%) или незначительной (52,94%) по сравнению с результатами первого визита ($p < 0,001$), на котором у 100,0% пациенток ВВА была выраженной. На пятом визите сравнительный анализ КЖ пациенток по шкале D. Barlow свидетельствовал о том, симптомы ГУМС стали незначительными, т.е. не оказывающими влияния на повседневную жизнь (в 100,0%), тогда как на первом визите степень выраженности симптомов ГУМС всеми пациентками расценена как отрицательно влияющая на повседневную жизнь ($p < 0,001$).

Изучение характера биотопы влагалища на пятом визите (см. табл. 3) показало, что увеличился пул *Lactobacillus* spp. (lg, ГЭ/мл), общая доля которых у 52,94% пациенток составила 61,0–100,0%. Данный вариант *Lactobacillus* spp. представлен *L. jensenii* / *L. mulieris*, *L. gasseri* / *L. paragasseri*, *L. crispatus*, с преобладанием количества *L. jensenii* / *L. mulieris* (7,6 lg, ГЭ/мл – 100,0%).

У 20,59% пациенток общая доля *Lactobacillus* spp. (lg, ГЭ/мл) находилась в интервале 41,0–60,0%. Данный состав представлен *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* / *L. mulieris* с преобладанием *L. iners* (4,9 lg, ГЭ/мл – 40,0%); см. табл. 3.

В 17,65% случаях общая доля *Lactobacillus* spp. (lg, ГЭ/мл) в биотопе влагалища составляла 16,0–40,0%: *L. crispatus* (5,4 lg, ГЭ/мл – 20,0%) и *L. iners* (4,2 lg, ГЭ/мл – 1,0%); см. табл. 3.

У 8,82% пациенток общая доля *Lactobacillus* spp. (lg, ГЭ/мл) находилась в интервале 1,0–5,0%: *L. iners* (1,1 lg, ГЭ/мл – 100,0%); см. табл. 3.

Как следует из данных табл. 3, общая доля факультативных анаэробов (аэробов) [*Streptococcus* spp. – 4,9 lg, ГЭ/мл; 99,5%] и облигатных анаэробов (*G. vaginalis* – 7,1 lg, ГЭ/мл; 99,8%; *Bacteroides* spp. / *Porphyromonas* spp. / *Prevotella* spp. – 3,5 lg, ГЭ/мл; 18–24,0%; *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* – 7,1 5 lg, ГЭ/мл; 57,0–77,0%; и т.д.) в биотопе влагалища у пациенток (на первом визите) оказалась доминирующей. Сравнительный анализ результатов биотопов влагалища на первом и пятом визитах показал статистически значимую разницу ($p < 0,001$), свидетельствующую о снижении пула условно-патогенной микробиоты в общем биотопе влагалища на фоне проводимой локальной терапии препаратом Гинофлор® Э у пациенток группы обследования.

УЗИ органов малого таза (пятый визит) показало отсутствие увеличения показателей М-эхо.

Таким образом, результаты свидетельствовали об объективных критериях излечиваемости у пациенток с ГУМС на фоне локальной терапии препаратом Гинофлор® Э.

Обсуждение

Морфологические и функциональные изменения нижних отделов половой и мочевыделительной систем (влагалища, преддверия влагалища, треугольника мочевого пузыря) в период менопаузы в основном связаны со снижением уровня циркулирующих эстрогенов, что приводит к уменьшению толщины вагинального эпителия, истончению слизистой оболочки и развитию симптомов ГУМС. Снижение

содержания гликогена в клетках и изменение микробиоты путем замещения лактобактерий условно-патогенной флорой приводит к сдвигу рН в щелочную сторону и повышает вероятность развития воспалительных заболеваний нижних отделов репродуктивной и мочевыделительной систем, что представляет собой интерес для исследований [7–9].

Эндогенная микрофлора влагалища – это динамическая экосистема, которая находится в равновесии с макроорганизмом и подвергается изменениям под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. При значительном нарушении соотношения облигатной и факультативной ее составляющих появляются предпосылки для возникновения в постменопаузе симптомов ГУМС, которые снижают КЖ женщины [10–13].

Лактобактерии ацидофильные участвуют в физиологическом механизме поддержания нормального биоценоза влагалища. Это одни из доминирующих микроорганизмов влагалища здоровой женщины, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов*. По данным ряда исследователей снижение количества лактобацилл зачастую сопровождается увеличением числа анаэробных микроорганизмов. Распространенность *G. vaginalis* среди женщин, находящихся в периоде менопаузального перехода, достигала 42%, а у пациенток в постменопаузе – 72% [14].

Эстриол – женский половой гормон, эстроген короткого действия – оказывает защитное трофическое действие на эпителий влагалища и не имеет системного воздействия на организм женщины. Проллиферирующий зрелый эпителий влагалища накапливает в себе гликоген, необходимый для функционирования лактобактерий, которые, в свою очередь, вырабатывают молочную кислоту, поддерживая кислую среду влагалища (рН 3,8–4,5), что создает неблагоприятные условия для колонизации и развития патогенных микроорганизмов. Кроме молочной кислоты, лактобактерии ацидофильные продуцируют перекись водорода и бактериоцины, также угнетающие развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов*.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у пациенток с ГУМС в общем пуле микробиоты влагалища преобладали факультативные анаэробы (аэробы) [*Streptococcus* spp.] и облигатные анаэробы (*G. vaginalis*; *Bacteroides* spp. / *Porphyromonas* spp. / *Prevotella* spp.; *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* и т.д.) при полном отсутствии *Lactobacillus* spp.

Использование в качестве локальной терапии при лечении ГУМС комбинированного препарата, содержащего эстриол и лактобактерии ацидофильные (Гинофлор® Э), позволило изменить состав биотопа влагалища в сторону появления *Lactobacillus* spp. и снижения в биотопе влагалища доли условно-патогенной микробиоты. Результаты характеризовали состояние микробиоты после применения Гинофлор® Э как эубиоз, при котором у 52,94% пациенток доминирует нормальная микробиота, относительное количество *Lactobacillus* spp. до 100,0 % (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* / *L. mulieris*, *L. gasseri* / *L. paragasseri*).

Заключение

Вагинальный микробиом играет важную роль в поддержании общего состояния здоровья женщины в постменопаузе и требует постоянного контроля и коррекции. Эндогенная микрофлора влагалища – это динамическая экосистема, которая находится в равновесии с макроорганизмом и подвергается изменениям под влиянием эндогенных и экзогенных факторов. При значительном нарушении соотношения облигатной и факультативной ее составляющих появляются предпосылки

для возникновения в постменопаузе симптомов ГУМС, которые снижают КЖ женщины в менопаузе и постменопаузе.

Использование основного и поддерживающего курсов локальной терапии комбинированным препаратом Гинофлор® Э у пациенток с ГУМС в течение 3 мес позволило добиться положительного эффекта, соответствующего объективным критериям:

- отсутствие визуальных признаков атрофических изменений слизистой влагалища (отечность и покраснение слизистых оболочек, наличие микротрещин, незначительная кровоточивость);
- повышение ИВЗ до 21–25 баллов (незначительная атрофия);
- нормализация биотопа влагалища по результатам ПЦР в реальном времени;
- улучшение КЖ пациенток по шкале D. Barlow (симптомы ГУМС стали незначительными и не оказывали отрицательного влияния на повседневную жизнь в 100,0%).

Раскрытие конфликта 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.

Disclosure 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.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.Ю. Пестрикова – концептуализация, формальный анализ, написание – первоначальный вариант, написание – рецензирование и редактирование; Т.И. Юрасова – исследование, формальный анализ, написание – первоначальный вариант, написание – рецензирование и редактирование; Е.А. Юрасова – исследование; Т.Д. Ковалева – исследование; И.С. Галкина – исследование, написание – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. T.Yu. Pestrikova – conceptualization, formal analysis, writing – original draft preparation, writing – review & editing; T.I. Yurasova – investigation, formal analysis, writing – original draft preparation, writing – review & editing; E.A. Yurasova – investigation; T.D. Kovaleva – investigation; I.S. Galkina – investigation, writing – review & editing.

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 информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО ДВГМУ, протокол №2, 16.06.2025). Одобрение и процедура проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (Far Eastern State Medical University, Minutes No. 2, 16.06.2025). 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. Межевитинова Е.А., Кепша М.А., Нестерова Л.А., и др. Эффективность и безопасность негормонального средства. *Медицинский оппонент*. 2025;3(31):31-7 [Mezhevitinova EA, Kepsa MA, Nesterova LA, et al. Effectiveness and safety of a non-hormonal remedy for genitourinary menopausal syndrome. *Meditsinskiy Opponent = Medical Opponent*. 2025;3(31):31-7 (in Russian)]. DOI:10.64831/2619-0001-2025-3-31-37
2. Nappi RE, Mattsson LE, Lachowsky M, et al. The CLOSER survey: Impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe. *Maturitas*. 2013;75(4):373-9. DOI:10.1016/j.maturitas.2013.05.003
3. Costa-Paiva L, Perini MP, de Padua KS, Valadares ALR. Genitourinary syndrome of menopause and sexual function, partner knowledge, and the impact on coupled sexual relationships. *Menopause*. 2025;32(8):685-91. DOI:10.1097/GME.0000000000002553
4. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/117_3. Ссылка активна на 26.10.2025 [Menopause and climacteric condition in women. Clinical guidelines. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/117_3. Accessed: 26.10.2025 (in Russian)].
5. Bachmann GA, Notelovitz M, Kelly SJ, et al. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexualitv*. 1992;8:3-8.
6. Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM, et al. Urogenitale ageing and its effect on sexual health in older British women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:87-91. DOI:10.1111/j.1471-0528.1997.tb10655.x
7. Доброхотова Ю.Э., Шадрова П.А., Комагоров В.И. Микробиота влагалища в период менопаузального перехода: роль лактобактерий. *Гинекология*. 2021;23(3):214-21 [Dobrokhotova YuE, Shadrova PA, Komagorov VI. Vaginal microbiota during the menopausal transition: the role of lactobacilli. *Gynecology*. 2021;23(3):214-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.3.200905
8. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-92. DOI:10.1097/GME.0000000000001609
9. Benini V, Ruffolo AF, Casiraghi A, et al. New innovations for the treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(6):770. DOI:10.3390/medicina58060770
10. Созонова Е.А., Чапова Н.Е., Буданова Е.В. Динамические изменения микробиоты влагалища женщины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):106-14 [Sozonova EA, Chapova NE, Budanova EV. Dynamic changes in the female vaginal microbiota. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(4):106-14 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-4-106-114
11. Пестрикова Т.Ю., Швеева М.А., Юрасова Е.А., Веселкова Е.Г. Генитouriнальный менопаузальный синдром: возможности локальной комбинированной терапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024;23(1):123-30 [Pestrikova TYu, Shveeva MA, Yurasova EA, Veselkova EG. Genitourinary syndrome of menopause: possibilities of local combination therapy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2024;23(1):123-30 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2024-1-123-130
12. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Швеева М.А., Ковалева Т.Д. Персонифицированный подход к тактике ведения пациенток с атрофическим вульвовагинитом в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(3):62-7 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Shveeva MA, Kovaleva TD. Personalized approach to management tactics for patients with atrophic vulvovaginitis in postmenopause. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(3):62-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20202003162
13. Еприкян Е.Г., Юренева С.В., Донников А.Е., Ежова Л.С. Взаимосвязь между симптомами вульвовагинальной эпителиальной атрофии и микробиотой влагалища у женщин в постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2019;11:152-59 [Yeprikyan EG, Yureneva SV, Donnikov AE, Yezhova LS. Relationship between symptoms of vulvovaginal epithelial atrophy and vaginal microbiota in postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;11:152-59 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.11.152-159
14. Будилловская О.В., Чеберя А.С., Чеберя А.Р., и др. Возрастные аспекты микробиоценоза влагалища и распространенность условно-патогенных микоплазм у гинекологически здоровых женщин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2024;12(2):21-9 [Budilovskaya OV, Cheberya AS, Cheberya AR, et al. Age-related aspects of vaginal microbiocenosis and the prevalence of opportunistic mycoplasmas in gynecologically healthy women. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2024;12(2):21-9 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2024-12-2-21-29

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Пестрикова Татьяна Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ, консультант КГБУЗ «Родильный дом» им. докторов Федора и Зинаиды Венцовых. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасова Татьяна Игоревна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ, консультант КГБУЗ «Родильный дом» им. докторов Федора и Зинаиды Венцовых

Ковалева Тамара Даниловна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ, врач КГБУЗ «Родильный дом» им. докторов Федора и Зинаиды Венцовых

Галкина Ирина Сергеевна – канд. хим. наук, дир. по маркетингу ООО «ДНК-Технология»

✉ **Tatiana Yu. Pestrikova** – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University, Maternity Hospital named after Doctors Fyodor and Zinaida Ventsov. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Tatyana I. Yurasova – Clinical Resident, Far Eastern State Medical University. ORCID: 0009-0003-9838-0557

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), Far Eastern State Medical University, Maternity Hospital named after Doctors Fyodor and Zinaida Ventsov. ORCID: 0000-0002-7771-3549

Tamara D. Kovaleva – Cand. Sci. (Med.), Far Eastern State Medical University, Maternity Hospital named after Doctors Fyodor and Zinaida Ventsov. ORCID: 0000-0003-0630-6054

Irina S. Galkina – Cand. Sci. (Chem.), DNA Technology. ORCID: 0000-0001-7279-4362



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / Submitted: 14.12.2025
Поступила после рецензирования / Revised: 19.01.2026
Принята к печати / Accepted for publication: 20.02.2026

Влияние плазмы, обогащенной тромбоцитами, на восстановление функции яичников после цистэктомии: проспективное когортное исследование

© Ю.Э. Доброхотова¹, М.Д. Казиева^{✉1}, И.Ю. Ильина^{1,2}, Д.М. Ибрагимова¹, М.Р. Нариманова¹, Д.М. Калиматова¹, С.Э. Сафарли¹

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

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Сохранение овариального резерва у женщин репродуктивного возраста после хирургического лечения доброкачественных образований яичников остается одной из приоритетных задач современной гинекологии и репродуктивной медицины. В последние годы рассматривается возможность применения плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), как биологического агента с высоким содержанием факторов роста, способного стимулировать процессы регенерации и репарации овариальной ткани.

Цель. Изучить влияние интраоперационного введения аутологичной PRP на показатели овариального резерва и частоту формирования транзиторных ретенционных кист у женщин репродуктивного возраста после лапароскопической цистэктомии (ЛЦ) доброкачественных опухолей яичников.

Материалы и методы. В исследовании проспективного дизайна включены 103 пациентки в возрасте 18–37 лет, перенесшие ЛЦ. Основная группа (n=51) получала интраовариальное введение 2 мл PRP, приготовленной в пробирках (центрифугирование 2000 g, 5 мин), контрольная группа (n=52) – стандартное оперативное вмешательство без применения PRP. Овариальный резерв оценивали по уровню антимюллера гормона (АМГ) и количеству антральных фолликулов, которые определялись до операции, а также через 3 и 6 мес после нее. Ультразвуковой контроль проводился через 1, 3 и 6 мес с целью динамической оценки структуры яичников и выявления ретенционных кист.

Результаты. Через 6 мес после операции у пациенток, получавших PRP, отмечено достоверное сохранение количества антральных фолликулов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Изменения уровня антимюллера гормона в указанные сроки не достигали статистической значимости ($p > 0,05$). У 7,8% пациенток основной группы в течение 1-го месяца после вмешательства выявлялись транзиторные ретенционные кисты, которые подвергались спонтанной регрессии в течение 3 мес.

Заключение. Интраоперационное введение PRP при ЛЦ способствует сохранению антрального фолликулярного пула, однако не оказывает значимого влияния на уровень антимюллера гормона в течение 6 мес наблюдения. Формирование транзиторных ретенционных кист следует рассматривать как самокупирующееся явление, не требующее дополнительного вмешательства. Полученные результаты подтверждают перспективность применения PRP в качестве адьювантной технологии при органосохраняющих операциях на яичниках, однако для окончательной верификации эффективности и безопасности метода необходимы дальнейшие исследования с более крупными выборками и длительным периодом наблюдения.

Ключевые слова: плазма, обогащенная тромбоцитами, овариальный резерв, антимюллеров гормон, антральные фолликулы, цистэктомия, доброкачественные образования яичников, ретенционные кисты

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Казиева М.Д., Ильина И.Ю., Ибрагимова Д.М., Нариманова М.Р., Калиматова Д.М., Сафарли С.Э. Влияние плазмы, обогащенной тромбоцитами, на восстановление функции яичников после цистэктомии: проспективное когортное исследование. *Гинекология*. 2026;28(1):19–25. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203523

ORIGINAL ARTICLE

Effect of platelet-rich plasma on ovarian function recovery after cystectomy: A prospective cohort study

© Yulia E. Dobrokhotova¹, Milana D. Kazieva^{✉1}, Irina Yu. Ilina^{1,2}, Dzhamilya M. Ibragimova¹, Metanat R. Narimanova¹, Donna M. Kalimatova¹, Sabina E. Safarli¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russian Federation

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Background. Preservation of ovarian reserve in reproductive-age women after surgical treatment of benign ovarian neoplasms remains one of the priority tasks in modern gynecology and reproductive medicine. In recent years, platelet-rich plasma (PRP) has been considered as a biological agent with a high concentration of growth factors capable of stimulating regenerative and reparative processes in ovarian tissue.

Aim. To evaluate the effect of intraoperative administration of autologous PRP on ovarian reserve parameters and the incidence of transient retention cysts in reproductive-age women following laparoscopic cystectomy for benign ovarian tumors.

Materials and methods. This prospective study included 103 patients aged 18–37 years who underwent laparoscopic cystectomy. The main group (n=51) received intraovarian injection of 2 mL of PRP prepared in standard tubes (centrifugation at 2000 g for 5 min), while the control group (n=52) underwent standard surgical management without PRP. Ovarian reserve was assessed using serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels and antral follicle count (AFC), measured preoperatively and at 3 and 6 months postoperatively. Ultrasonographic evaluation was performed at 1, 3, and 6 months to assess ovarian morphology and identify retention cysts.

Results. Six months after surgery, patients who received PRP showed a statistically significant preservation of AFC compared with the control group ($p < 0.05$). Changes in AMH levels at the same time points did not reach statistical significance ($p > 0.05$). Transient retention cysts were detected in 7.8% of patients in the PRP group during the first postoperative month; all resolved spontaneously within three months.

Conclusion. Intraoperative PRP administration during laparoscopic cystectomy contributes to the preservation of the antral follicle pool but does not significantly affect AMH levels within 6 months of follow-up. The occurrence of transient retention cysts should be regarded as a self-limiting phenomenon that does not require additional intervention. These findings support the potential of PRP as an adjuvant technology in fertility-preserving ovarian surgery; however, further studies with larger sample sizes and longer follow-up are needed to confirm its efficacy and safety.

Keywords: platelet-rich plasma, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, antral follicle count, cystectomy, benign ovarian tumors, retention cysts

For citation: Dobrokhotova YuE, Kazieva MD, Ilina IYu, Ibragimova MD, Narimanova MR, Kalimatova DM, Safarli SE. Effect of platelet-rich plasma on ovarian function recovery after cystectomy: A prospective cohort study. *Gynecology*. 2026;28(1):19–25. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203523

Введение

Лапароскопическая цистэктомия (ЛЦ) на сегодняшний день рассматривается как «золотой стандарт» хирургического лечения доброкачественных образований яичников, позволяя максимально снизить объем интраоперационных осложнений [1, 2]. Однако накопленный клинический опыт показывает, что такое вмешательство не лишено риска: повреждение коркового слоя яичника во время операции может приводить к снижению овариального резерва. Это подтверждается снижением уровня антимюллера гормона (АМГ) и уменьшением количества антральных фолликулов (КАФ) на ранних этапах послеоперационного наблюдения [3, 4].

В связи с этим актуальной задачей остается поиск методов, которые не только минимизируют вероятность ятрогенного снижения овариального резерва, но и способствуют восстановлению яичниковой ткани. Один из таких подходов – использование аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP – Platelet-Rich Plasma) [5]. PRP представляет собой концентрат тромбоцитов, богатый факторами роста и цитокинами (VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, EGF – эпидермальный фактор роста, PDGF – тромбоцитарный фактор роста), которые участвуют в активации ангиогенеза, клеточной пролиферации и восстановлению поврежденных структур [5, 6]. Благодаря этим свойствам PRP рассматривается как перспективное средство для стимуляции регенерации овариальной ткани и поддержания фолликулогенеза [5, 7]. Экспериментальные и обзорные данные подтверждают биологическую обоснованность такого подхода, а первые клинические исследования показывают, что интраовариальное введение (ИВ) PRP может положительно влиять на показатели овариального резерва у женщин с нарушениями репродуктивной функции [6–9].

За последние годы опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов, свидетельствующих о том, что ИВ PRP у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников или плохим овариальным ответом может ассоциироваться с увеличением числа антральных фолликулов, полученных ооцитов и эмбрионов [1, 2, 9, 10]. В ряде исследований также отмечено улучшение гормонального профиля – повышение уровня АМГ и снижение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [1, 9, 10]. Значительная гетерогенность исследований, отсутствие единых протоколов и недостаточное количество рандомизированных работ требуют осторожного отношения к полученным результатам. Это подчеркивает необходимость проведения дальнейших, более масштабных исследований для верификации эффективности и безопасности метода [2, 9, 11].

Для объективной верификации эффектов PRP-терапии необходим динамический ультразвуковой контроль. Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет

отслеживать изменения овариального резерва через динамику КАФ, а также выявлять временные функциональные кисты, которые обычно самостоятельно исчезают в течение нескольких недель [12]. Использование доплерометрии дает возможность дополнительно оценить кровоснабжение яичников, что может отражать процессы восстановления ткани [12]. Однако сведений о том, как часто и с какими особенностями формируются такие образования после введения PRP, пока крайне мало [1, 2, 9], поэтому необходимы дальнейшие исследования.

Цель исследования – оценить влияние ИВ PRP на восстановление овариального резерва у пациенток после ЛЦ доброкачественных образований яичников, а также определить частоту возникновения и сроки спонтанного разрешения транзиторных ретенционных кист в раннем послеоперационном периоде по данным ультразвукового мониторинга.

Материалы и методы

Выполнено проспективное контролируемое клиническое исследование на базе Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова в период с октября 2024 г. по март 2025 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом [ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), протокол №244 от 21.10.2024]. Все участницы подписали информированное добровольное согласие. В исследование включены 103 пациентки репродуктивного возраста (18–37 лет), которым выполнялась ЛЦ по поводу доброкачественных образований яичников.

Критерии включения в исследование: возраст пациенток от 18 до 37 лет, наличие доброкачественного образования яичника, требующего оперативного лечения.

Овариальный резерв оценивали в соответствии с Болонскими консенсусными рекомендациями. В качестве маркеров сниженного резерва учитывали: снижение уровня АМГ ниже референсных значений (пороговый уровень $< 1,1$ нг/мл, критический $< 0,5$ нг/мл) и уменьшение КАФ (менее 5–7), определяемое при трансвагинальном УЗИ [13, 14].

Критерии невключения: злокачественные новообразования в анамнезе, выраженные соматические заболевания, предшествующая гормональная терапия, противопоказания к PRP-терапии (уровень тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л, лихорадка неясного генеза и др.), аутоиммунные заболевания, патологии системы крови, анемия (гемоглобин < 110 г/л), острые воспалительные процессы, распространенный наружный генитальный эндометриоз (III–IV стадии по классификации ASRM), миома матки с субмукозными или интрамуральными узлами более 4 см, а также отсутствие в планах беременности в ближайшие 12 мес. Все включенные пациентки планировали беременность и не имели установленного диагноза бесплодия до операции.

Таблица 1. Характеристики групп пациенток, которым проводилось оперативное лечение в объеме цистэктомии с введением PRP, и контрольной группы – цистэктомия без введения PRP
Table 1. Characteristics of patient groups undergoing cystectomy with PRP administration and the control group undergoing cystectomy without PRP

Показатель	Операция		p
	1-я группа, основная. Цистэктомия с введением PRP	2-я группа, сравнения. Цистэктомия без введения PRP	
Возраст, M±SD, лет	32,18±4,84	32,18±4,84	0,650
Менархе, Me [Q ₁ ; Q ₃], лет	12,00 [12,00; 13,00]	12,00 [12,00; 13,00]	0,733
ИМТ, Me [Q ₁ ; Q ₃], кг/м ²	20,10 [19,50; 22,30]	21,10 [19,60; 24,57]	0,338
АМГ до операции, M±SD, нг/мл	1,72±1,00	1,72±1,00	0,396
ФСГ до операции Me [Q ₁ ; Q ₃], мМЕ/л	5,50 [4,55; 6,70]	5,45 [4,20; 7,65]	0,792
ЛГ до операции Me [Q ₁ ; Q ₃], мМЕ/л	5,30 [4,40; 7,30]	4,60 [3,98; 5,70]	0,072

Пациентки распределены на 2 группы:

1-я группа (n=51): ЛЦ с ИВ аутологичной PRP;

2-я группа (n=52): ЛЦ без применения PRP.

PRP-терапия. Для приготовления обогащенной тромбоцитами плазмы использовали стерильные вакуумные пробирки (объем 8 мл, с 3,2% раствором цитрата натрия, Россия), предназначенные для получения PRP. Центрифугирование проводилось однократно (Armed CH80-2S, 2000 g, 5 мин). Согласно данным производителя концентрация тромбоцитов в полученном препарате превышает исходный уровень периферической крови в 3–5 раз, что соответствует приблизительно $600–1200 \times 10^9/\text{л}$ при базовой концентрации $200–250 \times 10^9/\text{л}$. Индивидуальный подсчет тромбоцитов в образцах PRP в рамках данного исследования не выполнялся, что следует учитывать при интерпретации результатов. Полученную плазму аспирировали в стерильный шприц.

Интраовариальные инъекции выполняли через манипуляционный троакар после завершения цистэктомии. Гемостаз ложа кисты произведен с применением аргоноплазменной энергии аппаратом Plasmaget, оценен в течение 10 мин после извлечения иглы.

Иглу 18 G погружали в корковый слой яичника на глубину 4–5 мм в рекомендуемые точки (отступ от ворот 5–7 мм). В каждую точку вводили 0,5 мл активированной PRP, суммарный объем на яичник составлял 2 мл.

Осложнений по шкале Clavien–Dindo не зарегистрировано.

Инструментальные методы. Трансвагинальное УЗИ выполняли на системе экспертного класса *Voluson S10* (GE Healthcare, США) с использованием объемного трансвагинального датчика RIC5-9-D. Исследования проводились одной группой специалистов с применением системы стандартизированного описания O-RADS US (ACR, 2020 г.).

Контрольные УЗИ выполняли через 1, 3 и 6 мес после операции. Регистрируемые параметры: КАФ (сумма фолликулов диаметром 2–10 мм), наличие и морфология ретенционных кист (O-RADS 2), включая размеры, структуру содержимого, толщину стенки, перегородки, показатели васкуляризации по данным цветового доплеровского картирования и энергетического доплеровского картирования.

Ретенционные кисты определялись как однокамерные анэхогенные образования диаметром >25 мм с тонкой ров-

Таблица 2. Распределение пациенток по возрастным группам
Table 2. Distribution of patients by age groups

Показатель	Категории	Операция	
		цистэктомия с введением PRP	цистэктомия без введения PRP
Возраст, абс. (%)	До 35 лет, 67 (65,05)	33 (64,7)	34 (65,4)
	Старше 35 лет, 36 (34,95)	18 (35,3)	18 (34,6)

ной стенкой, без солидных компонентов и патологической васкуляризации.

Лабораторные методы. Гормональный профиль. Забор материала производили во всех исследуемых группах как до хирургического вмешательства, так и после него. Уровни АМГ, ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, пролактина и тиреотропного гормона оценивали в раннюю фолликулярную фазу (2–3-й день цикла) до операции, а также через 3 и 6 мес методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Онкомаркеры и гистология. До операции определяли уровни СА-125 и HE4. Для исключения злокачественного процесса во время операции выполняли срочное гистологическое исследование.

Статистический анализ выполнен с помощью программы StatTech v. 4.8.11. Количественные данные описывали как M±SD или Me (Q₁–Q₃) в зависимости от распределения (оценивали по критериям Шапиро–Уилка / Колмогорова–Смирнова). Для сравнения групп применяли t-критерий Стьюдента, ANOVA с тестом Тьюки, U-критерий Манна–Уитни или критерий Фридмана с поправкой Холма. Категориальные данные описывали абсолютными и относительными величинами с 95% доверительным интервалом (ДИ) – метод Клоппера–Пирсона; для их сравнения использовали χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ, при нулевых значениях – с поправкой Холдейна–Энскомба. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 103 пациентки. Средний возраст составил $31,95 \pm 4,95$ года (диапазон 19–42 года). Возраст менархе и индекс массы тела (ИМТ) имели непараметрическое распределение.

Результаты сравнительного анализа исходных демографических и гормональных показателей между группами представлены в табл. 1.

Распределение пациенток по возрастным группам приведено в табл. 2. Как показал анализ, между группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, на момент хирургического вмешательства группы сопоставимы по всем исследованным исходным показателям, включая возраст, распределение по возрастным группам (<35 и ≥35 лет), возраст менархе, ИМТ и базовые уровни маркеров овариального резерва (АМГ, ФСГ, ЛГ).

Распределение по размеру образований также не имело статистически значимых различий между группами ($p = 0,742$); табл. 3. Гистологическая структура доброкачественных яичниковых образований в обеих группах приведена в табл. 4.

На основании анализа динамики уровня АМГ установлено, что в обеих группах – после цистэктомии с введением PRP (n=51) и без нее (n=52) – отмечалось статистически значимое послеоперационное снижение показателя

Рис. 1. Уровень АМГ до операции у пациенток с различными гистологическими типами доброкачественных образований яичников.

Fig. 1. Preoperative AMH levels in patients with different histological types of benign ovarian tumors.

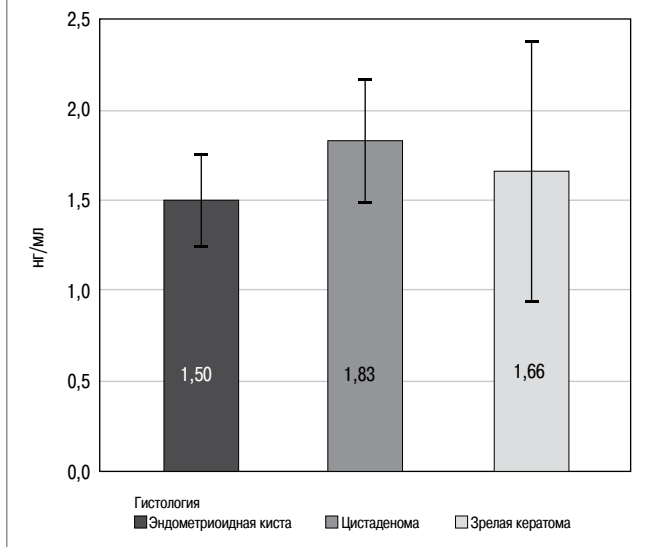


Таблица 3. Сравнительная характеристика размеров образований яичников у пациенток в группах цистэктомии с PRP и без PRP

Размер, мм	Операция	
	Цистэктомия с PRP, абс. (%)	Цистэктомия без PRP, абс. (%)
20–30	16 (31,4)	13 (25,0)
30–50	25 (49,0)	29 (55,8)
>50	10 (19,6)	10 (19,2)

Таблица 4. Гистологическая структура доброкачественных яичников образований

Гистологический тип	Абс.	%
Эндометриоидная киста	55	53,4
Цистаденома	36	35,0
Зрелая тератома	12	11,7

($p < 0,001$); рис. 1, табл. 5. Межгрупповые различия уровня АМГ на каждом этапе наблюдения (до операции, через 3 и 6 мес) не выявлены.

Анализ динамики КАФ выявил статистически значимые межгрупповые различия в послеоперационном периоде. До операции различий между группами не отмечено ($p = 0,089$). Через 3 и 6 мес медиана КАФ в группе с введением PRP сохранялась на стабильном уровне, тогда как в группе без PRP наблюдалось ее значительное снижение ($p < 0,001$). Внутригрупповой анализ не показал достоверной динамики КАФ ни в одной из групп. Подробные данные приведены в табл. 6.

Таблица 5. Динамика АМГ на различных этапах после цистэктомии с учетом введения PRP

Table 5. AMH changes at various time points after cystectomy with PRP

Объем операции	До операции, $M \pm SD$ [Q ₁ ; Q ₃]	Через 3 мес после операции, $M \pm SD$ [Q ₁ ; Q ₃]	Через 6 мес после операции, $M \pm SD$ [Q ₁ ; Q ₃]	p
Цистэктомия с введением PRP, $n = 51$	1,72 ± 1,00 [1,44; 2,00]	1,08 ± 0,59 [0,91; 1,25]	1,15 ± 0,57 [0,98; 1,31]	<0,001 ^a <0,001 ^b = 0,006 ^c <0,001 ^d
Цистэктомия без введения PRP, $n = 52$	1,55 ± 1,01 [1,27; 1,83]	0,95 ± 0,53 [0,80; 1,09]	0,98 ± 0,55 [0,83; 1,14]	<0,001 ^a <0,001 ^b <0,001 ^d
p	0,396	0,235	0,144	–

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

^aсравнение показателя внутри групп до операции;

^bсравнение показателя внутри групп до операции – через 3 мес после операции;

^cсравнение показателя внутри групп через 3 мес после операции – через 6 мес после операции;

^dсравнение показателя внутри групп до операции – через 6 мес после операции.

Note. The differences were considered statistically significant at $p < 0,05$;

^acomparison of the indicator within the groups before surgery;

^bcomparison of the indicator within the groups before surgery – 3 months after surgery;

^ccomparison of the indicator within the groups 3 months after surgery – 6 months after surgery;

^dcomparison of the indicator within the groups before surgery – 6 months after surgery.

Таблица 6. Динамика КАФ на различных этапах после цистэктомии с учетом введения PRP

Table 6. Antral follicle count changes at various time points after cystectomy with PRP

Объем операции	До операции, Me [Q ₁ ; Q ₃]	Через 3 мес после операции, Me [Q ₁ ; Q ₃]	Через 6 мес после операции, Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
Цистэктомия с введением PRP ($n = 51$)	6,00 [4,00; 8,00]	6,00 [5,00; 8,00]	6,00 [5,00; 7,00]	0,440*
Цистэктомия без введения PRP ($n = 52$)	5,00 [3,00; 7,25]	4,00 [3,00; 5,00]	4,00 [3,00; 5,00]	0,259*
p	0,089	< 0,001	< 0,001	–

* p – уровень статистической значимости при сравнении показателя в динамике (0–3–6 мес) внутри группы.

* p is the level of statistical significance when comparing the indicator over time (0–3–6 months) within the group.

Несмотря на некоторое численное преимущество в группе с PRP по частоте наступления как спонтанной беременности (13,7% против 9,6%); табл. 7, так и беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (5,9% против 0%) в течение года наблюдения, статистический анализ не подтвердил значимых различий между группами. Результаты могут указывать на потенциальный положительный эффект применения PRP, однако для подтверждения этой тенденции требуются исследования с большей выборкой.

У 4 из 51 пациентки (7,8%) в группе с введением PRP в яичники в раннем послеоперационном периоде выявлены ретенционные кисты, диагностировались при контрольном УЗИ в интервале от 2 до 4 нед после оперативного вмешательства, соответствующие типичной ультразвуковой картине доброкачественных однокамерных образований: правильная округлая или овальная форма, однокамерное строение, анэхогенное, однородное содержимое, тонкая

Таблица 7. Анализ спонтанного наступления беременности после цистэктомии с PRP и без PRP

Table 7. Spontaneous pregnancy rates following cystectomy with and without PRP

Беременность	Операция, абс. (%)	
	с введением PRP	без введения PRP
Наличие	7 (13,7)	5 (9,6)
Отсутствие	44 (86,3)	47 (90,4)

гладкая капсула с четкими контурами, размеры 2,5–3,0 см, отсутствие признаков воспалительных изменений или малигнизации.

При динамическом наблюдении установлено, что все кисты подверглись спонтанной регрессии в течение 3 мес после операции без применения медикаментозной терапии или хирургической коррекции. Уменьшение размеров происходило постепенно, с сохранением характерной анэхогенной структуры, вплоть до полного исчезновения.

Ни у одной пациентки формирование ретенционных кист не сопровождалось клиническими проявлениями (болевым синдромом, нарушениями менструального цикла, признаками воспалительного процесса) и не потребовало дополнительного вмешательства.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено оценке эффективности ИВ аутологичной PRP в ткань яичников для сохранения овариального резерва и улучшения репродуктивной функции у пациенток, перенесших цистэктомию по поводу доброкачественных образований яичников.

Результаты демонстрируют сложный характер влияния PRP на овариальную функцию. С одной стороны, отмечено статистически значимое улучшение показателей пула антральных фолликулов в раннем послеоперационном периоде в группе с применением PRP. Этот положительный эффект согласуется с данными фундаментальных исследований, описывающих регенеративный потенциал PRP, обусловленный высоким содержанием факторов роста (VEGF, FGF, EGF, TGF- β , IGF-I, PDGF), которые стимулируют ангиогенез, пролиферацию клеток и подавляют апоптоз [15, 16]. Можно предположить, что локальное введение PRP создает благоприятную паракринную среду, способствующую поддержанию жизнеспособности фолликулов и защите их от ишемического и окислительного стресса, неизбежно возникающего во время хирургического вмешательства [8, 17].

Однако выявленное морфологическое улучшение не сопровождалось сопоставимыми изменениями функциональных параметров. Мы не обнаружили статистически значимых различий в динамике уровня АМГ между группами в отдаленном периоде наблюдения. Аналогичным образом, хотя в группе PRP отмечалась тенденция к увеличению частоты наступления спонтанной беременности (13,7% против 9,6%), эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,555$).

Отсутствие значимого улучшения функциональных показателей можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, механизм прямого воздействия PRP на процессы фолликулогенеза и созревания ооцитов у человека остается недостаточно изученным. Для запуска полноценного роста примордиальных фолликулов может требоваться более длительное воздействие или иной протокол активации, нежели однократное интраоперационное введение [8, 18, 19].

С другой стороны, важным наблюдением стало формирование ретенционных кист у 7,8% пациенток в группе PRP в первые 4 нед после операции, которые самостоятельно регрессировали в течение последующих 3 мес. Важно, что эти образования подверглись спонтанной регрессии в течение 3 мес, что согласуется с данными о безопасности аутологичной PRP-терапии. Это наблюдение расширяет наше понимание возможных реакций овариальной ткани на введение PRP и требует дальнейшего изучения для оптимизации протокола лечения и минимизации подобных явлений.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о биологической активности PRP в ткани яичника, что проявляется в его влиянии на фолликулярный пул, но также и в формировании временных кист как биологического ответа. Вместе с тем они ставят под сомнение достаточность однократного интраоперационного применения PRP для значимого и долговременного улучшения овариальной функции и репродуктивных показателей.

Заключение

Применение PRP во время цистэктомии яичников является перспективной, но требующей дальнейшего изучения методикой. Для окончательной оценки эффективности необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования с большим размером выборки, унифицированным протоколом приготовления и введения PRP, а также с более длительным периодом наблюдения.

Интраоперационное введение аутологичной PRP при цистэктомии доброкачественных образований яичников положительно влияло на сохранение пула антральных фолликулов. Однако этот морфологический эффект не сопровождался статистически значимым изменением уровня АМГ или частоты наступления беременности в краткосрочном периоде.

Транзиторные ретенционные кисты выявлялись у 7,8% пациенток и регрессировали самостоятельно в течение 3 мес без клинических проявлений, что подтверждает безопасность метода. Дальнейшие крупномасштабные рандомизированные исследования со стандартизированными протоколами и длительным наблюдением необходимы для окончательной оценки эффективности PRP.

Раскрытие конфликта 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. Ю.Э. Доброхотова – управление проектом, редактирование статьи, надзор; М.Д. Казиева – предоставление ресурсов, исследование, курация данных, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; И.Ю. Ильина – предоставление ресурсов, курация данных, редактирование статьи; Д.М. Ибрагимова – предоставление ресурсов, М.Р. Нариманова – курация данных, концептуализация; Д.М. Калиматова – обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; С.Э. Сафарли – обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, визуализация.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Yu.E. Dobrokhotova – project administration, writing – review & editing, supervision; M.D. Kazieva – investigation, resources, data curation, collection and analysis of literary sources,

writing – review & editing, I.Yu. Pina – data curation, resources, editing, D.M. Ibragimova – resources, M.R. Narimanova – conceptualization, data curation, D.M. Kalimatova – collection and analysis of literary sources, writing – review & editing, S.E. Safarli – collection and analysis of literary sources, visualization.

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 информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом [ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), протокол №244 от 21.10.2024]. 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 [Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Minutes No. 244, 21.10.2024]. 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. Доброхотова Ю.Э., Матевосян Т.А., Ильина И.Ю., Нариманова М.Р. Возможности фертильности при диагнозе «рак яичников». *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2024;11(4):385-94 [Dobrokhotova YuE, Matevosyan TA, Ilyina IYu, Narimanova MR. Fertility opportunities in the diagnosis of ovarian cancer. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegireva (V.F. Snegirev Journal of Obstetrics and Gynecology)*. 2024;11(4):385-94 (in Russian)]. DOI:10.17816/aog629469
2. Li X, Liu H, Lin G, Xu L. The effect of ovarian injection of autologous platelet rich plasma in patients with poor ovarian responder: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1292168. DOI:10.3389/fendo.2023.1292168
3. Vaidakis D, Papapanou M, Siristatidis CS. Autologous platelet-rich plasma for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;4(4):CD013875. DOI:10.1002/14651858.CD013875.pub2
4. Kostrzewa M, Wilczynski JR, Glowacka E, et al. One-year follow-up of ovarian reserve by three methods in women after laparoscopic cystectomy for endometrioma and benign ovarian cysts. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;146(3):350-6. DOI:10.1002/ijgo.12884
5. Sadullayev E, Medvediev M. Comparison of the Effect on the Ovarian Reserve of Modern Methods of Treatment of Endometrioid Cysts. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(8):908-14. DOI:10.1016/j.jogc.2022.04.006
6. Elias M, Konya M, Kek Z, et al. Platelet-rich plasma (PRP) treatment of the ovaries significantly improves fertility parameters and reproductive outcomes in diminished ovarian reserve patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024;24(1):245. DOI:10.1186/s13048-024-01423-2
7. Gentile P, Garcovich S. Systematic Review: Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells, Platelet-Rich Plasma and Biomaterials as New Regenerative Strategies in Chronic Skin Wounds and Soft Tissue Defects. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1538. DOI:10.3390/ijms22041538
8. Медведев В.Л., Коган М.И., Михайлов И.В., Лепетунов С.Н. Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами: что это и для чего? *Вестник урологии*. 2020;8(2):67-77 [Medvedev VL, Kogan MI, Mihailov IV, Lepetunov SN. Platelet-rich autologous plasma: what is it and for what? *Urology Herald*. 2020;8(2):67-77 (in Russian)]. DOI:10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77
9. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, et al. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(3):343-50. DOI:10.1016/j.rbmo.2017.04.007
10. Panda SR, Sachan S, Hota S. A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients With Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency. *Cureus*. 2020;12(12):e12037. DOI:10.7759/cureus.12037
11. Mejia-Gomez J, Shaltout O, Alkhanbouli M, et al. First Case Report of Bacteremia and Bilateral Ovarian Abscesses Post Ovarian Platelet Rich Plasma Injection. *Gynecol Reprod Endocrinol*. 2023;4(2):97-101. DOI:10.53260/grem.234028
12. Moustakli E, Potiris A, Zikopoulos A, et al. Platelet Rich Plasma (PRP) in Reproductive Medicine: A Critical Review of PRP Therapy in Low Reserve and Premature Ovarian Insufficiency. *Int J Mol Sci*. 2025;26(1):164. DOI:10.3390/biomedicines13051257
13. Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging*. 2020;12(11):10211-22. DOI:10.18632/aging.103403
14. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-24. DOI:10.1093/humrep/der092
15. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S, et al. Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women. *J Clin Med*. 2020;9(6):1809. DOI:10.3390/jcm9061809
16. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(3):67. DOI:10.1186/scrt218
17. Bos-Mikich A, de Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(5):753-6. DOI:10.1007/s10815-018-1159-8.
18. Hajipour H, Farzadi L, Latifi Z, et al. An update on platelet-rich plasma (PRP) therapy in endometrium and ovary related infertilities: clinical and molecular aspects. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38:177-88. DOI:10.1080/19396368.2020.1862357.
19. Krüger JP, Hondke S, Endres M, et al. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res*. 2012;30(6):845-52. DOI:10.1002/jor.22005

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Казиева Милана Давудовна** – ассистент каф. акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: mila1705@bk.ru

✉ **Milana D. Kazieva** – Teaching Assist., Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). E-mail: mila1705@bk.ru; ORCID: 0009-0004-2567-6215

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

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

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

Сафарли Сабина Эльмар кызы – аспирант каф. акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

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

Irina Yu. Ilina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Yaroslavl State Medical University. ORCID: 0000-0001-8155-8775

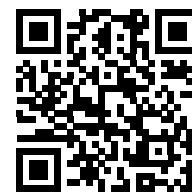
Dzhamilya M. Ibragimova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0002-8738-868X

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

Donna M. Kalimatova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0000-0002-2487-9086

Sabina E. Safarli – Postgraduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University). ORCID: 0009-0001-7966-7486

Статья поступила в редакцию / Submitted: 18.11.2025
Поступила после рецензирования / Revised: 05.12.2025
Принята к печати / Accepted for publication: 20.02.2026



OMNIDOCTOR.RU

Стеноз шейки матки: регенеративные технологии в программах восстановительного лечения

© Л.С. Мкртчян^{✉1,2}, К.В. Иваненко¹, М.М. Черкесова¹, Е.И. Харичева³, Ж.В. Хайлова^{1,4}, С.А. Иванов^{1,5}, А.Д. Каприн⁴⁻⁶

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

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

³АО «БИОМИР сервис», Москва, Российская Федерация

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

⁶Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Обоснование. Стеноз шейки матки (СШМ) возникает в результате рубцового процесса в области цервикального канала, что приводит к его сужению или полной окклюзии с облитерацией наружного зева. В настоящее время в клинической практике лечение стеноза и стриктуры ШМ не стандартизировано, а в российских и международных клинических рекомендациях этот вопрос также не отражен. Поскольку СШМ относится к важным акушерско-гинекологическим и онкологическим проблемам, он требует поиска адекватных методов лечения, доступных для реализации в поликлинических условиях. Перспективными представляются биомедицинские средства из ряда коллагенсодержащих гелей – биомиметиков внеклеточного матрикса, которые нашли свое применение в тканевой инженерии и регенеративной медицине и, как показывают современные исследования, способны моделировать дифференцировку клеток.

Цель. Оценка эффективности использования биомиметика внеклеточного матрикса – композиции гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ российского производства – для лечения СШМ различного генеза.

Материалы и методы. В исследование включены 15 пациенток с СШМ, средний возраст которых составил 40,5±11,9 года. Большинство (73,3%) наблюдались с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями различной степени тяжести, по поводу которых выполнена конизация ШМ. В связи со стриктурой цервикального канала у 12/12 (100%) больных репродуктивного возраста имели место проявления дисменореи: болевой синдром по Визуальной аналоговой шкале составил в среднем 4,38±2,29. Всем пациенткам проводили интрацервикальное введение препарата в объеме 2,0 мл 2 раза с интервалом в 28 дней. Методика применения препарата *Сферо*[®]ГЕЛЬ MEDIUM: 0,5 мл в строму ШМ на глубину 3 мм точно по окружности наружного зева на точках 3, 6, 9, 12 ч условного циферблата и 1,5 мл точно мультипозиционно по всей окружности и протяженности цервикального канала на глубину иглы 25 мм в точках 3, 6, 9, 12 ч условного циферблата. Выполняли 2 введения препарата с интервалом в 28 дней, средний срок 2-го введения – через 31,1±5,8 сут. Медиана наблюдения за пациентками составила 8 мес.

Результаты. Через 3 мес после проведенного лечения восстановление проходимости цервикального канала зарегистрировано у 10/15 (66,7%) пациенток (средний диаметр по Гегара – 3,67±1,37 мм), через 6 мес – у 14/15 (93,3%) пациенток (средний диаметр – 4,78±0,85 мм). Болевой синдром по Визуальной аналоговой шкале на сроке 6 мес составил в среднем 0,91±1,59, что оказалось статистически значимо ниже по сравнению с показателями до начала лечения ($p=0,005$). Нежелательных явлений при реализации восстановительного лечения не отмечено. Показана высокая приверженность женщин лечению – 4 балла по шкале Мориски–Грин у 14/15 (93,3%), при этом превышение интервала между введениями препарата с 28 до 31,1±5,8 сут не носило статистически значимого характера ($p>0,05$) и было обусловлено началом менструального цикла.

Заключение. Интрацервикальное введение композиции гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ является эффективным методом нехирургического лечения СШМ различного генеза.

Ключевые слова: стеноз шейки матки, стриктура цервикального канала, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, биомиметики внеклеточного матрикса, коллагенсодержащие гели, регенеративная медицина, восстановительное лечение, биомиметика, патологические сужения, дисплазия шейки матки, внеклеточный матрикс, гидрогели, коллаген

Для цитирования: Мкртчян Л.С., Иваненко К.В., Черкесова М.М., Харичева Е.И., Хайлова Ж.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Стеноз шейки матки: регенеративные технологии в программах восстановительного лечения. *Гинекология*. 2026;28(1):26–33. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203600

ORIGINAL ARTICLE

Cervical stenosis and regenerative technologies in rehabilitation treatment programs. A prospective study

© Liana S. Mkrтчian^{✉1,2}, Kirill V. Ivanenko¹, Marina M. Cherkesova¹, Elena I. Kharicheva³, Zhanna V. Khailova^{1,4}, Sergei A. Ivanov^{1,5}, Andrey D. Kaprin⁴⁻⁶

¹Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

²Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of the National Research Nuclear University «MEPhI», Obninsk, Russian Federation

³BIOMIR Service JSC, Moscow, Russian Federation

⁴National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

⁵Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

⁶Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Cervical stenosis (CS) is a result of the cervical canal scarring, which leads to its narrowing or complete occlusion with obliteration of the external os. Currently, the treatment of cervical stenosis and stricture is not standardized in clinical practice, and this issue is also not addressed in Russian and international clinical guidelines. Since

cervical cancer is an important obstetric-gynecological and oncological problem, it requires the search for adequate therapies available in outpatient settings. Promising are biomedical agents derived from collagen-containing gels – extracellular matrix biomimetics used in tissue engineering and regenerative medicine. Recent research shows they can model cell differentiation.

Aim. To evaluate the effectiveness of extracellular matrix biomimetics, a heterogeneous implantable gel formulation, *Sphero**GEL, produced in Russia, for the treatment of CS of various origins.

Materials and methods. The study included 15 patients with CS and a mean age of 40.5 ± 11.9 years. Most patients (73.3%) had cervical intraepithelial neoplasias of varying severity, for which cervical conization was performed. Due to the stricture of the cervical canal, 12/12 (100%) of patients of reproductive age had dysmenorrhea symptoms; the mean pain severity according to the Visual Analog Scale was 4.38 ± 2.29 . All patients received two 2.0 mL intracervical injections of the drug with an interval of 28 days. Method of use for *Sphero**GEL MEDIUM: punctual injections of 0.5 mL in the cervix stroma at a depth of 3 mm pointwise along the circumference of the external os at 3, 6, 9, 12 o'clock positions and 1.5 mL multipositionally along the entire circumference and length of the cervical canal at a depth of 25 mm at 3, 6, 9, 12 o'clock positions. Two injections were performed with an interval of 28 days; the mean interval was 31.1 ± 5.8 days. The median follow-up of patients was 8 months.

Results. After 3 months of treatment, the cervical canal patency was restored in 10/15 (66.7%) patients (the mean Hegar's diameter was 3.67 ± 1.37 mm); after 6 months, it was restored in 14/15 (93.3%) patients (the mean diameter was 4.78 ± 0.85 mm). The mean pain severity on the Visual Analog Scale at 6 months was 0.91 ± 1.59 , which was statistically significantly lower than before treatment ($p=0.005$). No adverse events were reported during the treatment. High treatment adherence was observed: 4 points on the Morisky–Green scale in 14/15 (93.3%), while the prolonged interval between doses (31.1 ± 5.8 days instead of 28 days) was not statistically significant ($p>0.05$) and was due to the onset of the menstrual period.

Conclusion. Intracervical injections of a heterogeneous, implantable gel formulation, *Sphero**GEL, are an effective method of non-surgical treatment for CS of various origins.

Keywords: cervical stenosis, cervical canal stricture, cervical intraepithelial neoplasia, extracellular matrix biomimetics, collagen-based hydrogels, regenerative medicine, restorative treatment, biomimetics, pathologic constriction, uterine cervical dysplasia, extracellular matrix, hydrogels, collagen

For citation: Mkrтчian LS, Ivanenko KV, Cherkosova MM, Kharicheva EI, Khailova ZhV, Ivanov SA, Kaprin AD. Cervical stenosis and regenerative technologies in rehabilitation treatment programs. A prospective study. *Gynecology*. 2026;28(1):26–33. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203600

Введение

Стриктурa и стеноз шейки матки – СШМ (N88.2 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) возникают в результате рубцового процесса в области цервикального канала, что приводит к его сужению или полной окклюзии с облитерацией наружного зева [1].

СШМ может быть врожденным или приобретенным, развившимся после экцизии или конизации при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях или раке ШМ [2], вследствие травматического нарушения анатомической целостности ШМ во время родов или инвазивных манипуляций при воздействии термических, химических или механических факторов [3], после лучевой терапии при злокачественных новообразованиях органов малого таза [4]. Риск развития СШМ увеличивается при наличии эндометриоза, рецидивирующих вагинальных инфекций, наботовых кист [5]. Кроме того, прогрессирующее сужение цервикального канала могут вызывать атрофические и/или дистрофические процессы, возникающие в результате дефицита эстрогенов в пери- и постменопаузальном периодах [6].

СШМ зачастую протекает бессимптомно, особенно при неполной окклюзии канала, когда отток менструальной крови сохранен. Выраженность клинической симптоматики коррелирует со степенью сужения цервикального канала от болевого синдрома различной интенсивности, нарушений менструального цикла, диспареунии до гематометры с развитием гнойных процессов, бесплодия и осложненного течения беременности [7]. Частота формирования стеноза цервикального канала, по данным отдельных авторов, достигает 25%, а полная окклюзия в сочетании с гематометрой приводит к серьезным последствиям для здоровья женщины, вплоть до гистерэктомии [8].

Облитерированный наружный зев и/или окклюзированный цервикальный канал ограничивает доступ к полости тела матки и создает трудности при выполнении целого ряда диагностических и/или лечебных манипуляций, в том числе при патологии эндометрия у женщин в постменопа-

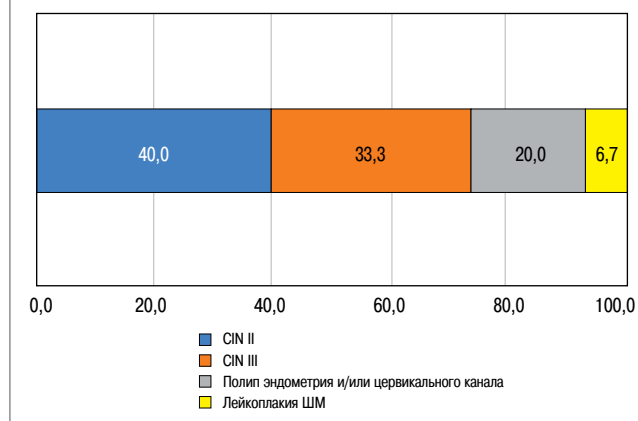
узальном периоде. Кроме того, рубцовые изменения ШМ препятствуют проведению полноценного цитологического динамического контроля, что не только значительно затрудняет диагностику остаточных/рецидивирующих неопластических процессов, но и препятствует ранней диагностике рака ШМ.

Таким образом, СШМ является важной акушерско-гинекологической, онкологической проблемой и требует поиска адекватных методов лечения, доступных для реализации в поликлинических условиях.

В настоящее время в клинической практике лечение стеноза и стриктуры ШМ не стандартизировано, а в российских и международных клинических рекомендациях этот вопрос также не отражен. Для восстановления проходимости цервикального канала используют хирургические подходы в виде гистерорезектоскопии, лазерного или радиохирургического иссечения фиброзной ткани для восстановления просвета¹ [1]. Консервативное лечение предполагает стентирование цервикального канала или механическое разъединение рубцово измененной ткани с использованием урологических катетеров, различных типов стентов [9, 10] или внутриматочных спиралей с/без содержания гормонов [11, 12], традиционных (Гегара) или осмотических (высушенных морских водорослей – ламинарий) расширителей [13], специальных внутриспиральных устройств [14, 15], обеспечивающих отток менструальных выделений и, соответственно, предотвращающих появление клинической симптоматики и сопутствующих воспалительных процессов.

Однако все приведенные средства являются временной мерой и не действуют на структуру фиброзированных тканей ШМ. В этой связи перспективными представляются биомедицинские средства из ряда коллагенсодержащих гелей – биомиметиков внеклеточного матрикса, которые нашли свое применение в тканевой инженерии и регенеративной медицине и, как показывают современные исследования, способны моделировать дифференцировку клеток [16–20].

¹Патент РФ №2797111. 2023 г. Способ профилактики и лечения стеноза шейки матки после хирургического лечения / Мкртчян Л.С., Иваненко К.В., Крикунова Л.И. и др.

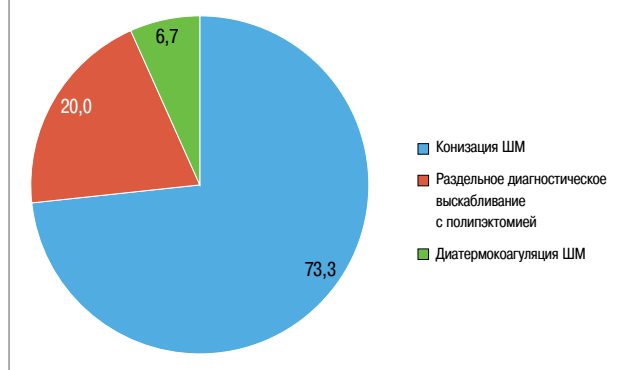
Рис. 1. Распределение пациенток в зависимости от патологии ШМ в анамнезе, %.**Fig. 1. Distribution of patients by history of cervical diseases, %.**

Многокомпонентный биологический гидрогель – биомиметик внеклеточного матрикса *Сферо*®ГЕЛЬ (АО «БИОМИР сервис», Россия, РУ №ФСР 2012/13033 от 16.08.2023) – относится к биodeградируемым имплантатам, полученным из тканей животного происхождения. Свойства этого препарата изучены в экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo*, доказана его безопасность, в том числе в виде отсутствия стимулирующего действия как на общую массу опухолевых клеток линии HeLa, так и на субпопуляцию опухолевых стволовых клеток [21]. В настоящее время различные формы препарата *Сферо*®ГЕЛЬ LIGHT (размер микрочастиц коллагена – 50 ± 11 [30–90] мкм), MEDIUM (размер микрочастиц коллагена – 60 ± 13 [40–100] мкм) и LONG (размер микрочастиц коллагена – 60 ± 13 [200–360] мкм) применяют в клинической практике для обеспечения ускоренной регенерации и/или замещения тканей после травм, повреждений, хирургических вмешательств, а также для коррекции инволютивных изменений кожи и слизистых оболочек [22–24]. При применении биоимплантата в месте введения создается зона, в которой моделируются исключительно благоприятные условия для направленной клеточной регенерации и реконструкции тканей, в том числе восстановления кровеносных и лимфатических сосудов и нервов, происходит резорбция фиброза, ремоделирование эпителия, мягких тканей и/или дермы и эпидермиса. Таким образом, гетерогенный имплантируемый гель *Сферо*®ГЕЛЬ является препаратом с доказанной безопасностью и эффективностью в качестве регенерирующего, противорубцового и ремоделирующего средства, что создает основу для его применения в консервативных подходах к лечению СШМ.

Цель исследования – оценка эффективности использования биомиметика внеклеточного матрикса – композиции гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*®ГЕЛЬ российского производства – для лечения СШМ различного генеза.

Материалы и методы

В исследование включены 15 пациенток со стенозом цервикального канала, средний возраст которых составил $40,5 \pm 11,9$ года. Изучение анамнеза показало, что у 11/15 (73,3%) пациенток выполнена конизация ШМ по поводу цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) различной степени тяжести (CIN II – 6/15 [40,0%] случаев, CIN III – 5/15 [33,3%]), у 3/15 (20,0%) – раздельное диа-

Рис. 2. Распределение пациенток в зависимости от проведенной в анамнезе манипуляции в области ШМ, %.**Fig. 2. Distribution of patients by history of cervical procedures, %.**

гностическое выскабливание с полипэктомией по поводу полипа эндометрия и/или цервикального канала, у 1/15 (6,7%) – диатермокоагуляция ШМ по поводу лейкоплакии (рис. 1, 2).

В связи со стриктурой цервикального канала у 12/12 (100%) больных репродуктивного возраста имели место проявления дисменореи: болевой синдром по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составил в среднем $4,38 \pm 2,29$.

Всем пациенткам в амбулаторных условиях реализовано лечение СШМ с использованием композиции гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*®ГЕЛЬ (АО «БИОМИР сервис», Россия, РУ №ФСР 2012/13033 от 16.08.2023), который относится к биodeградируемым имплантатам, полученным из тканей животного происхождения.

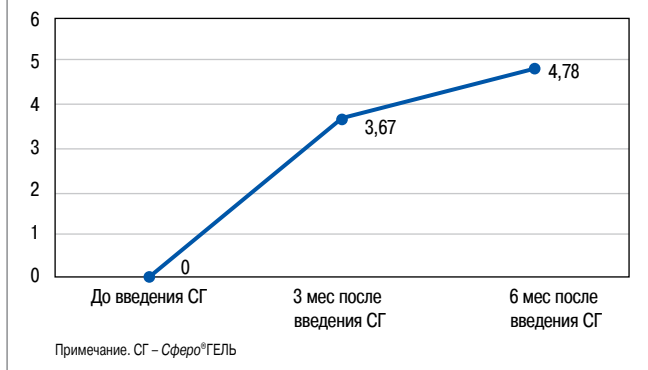
Для восстановления проходимости цервикального канала проводили интрацервикальное введение препарата *Сферо*®ГЕЛЬ MEDIUM в объеме 2 мл с помощью иглы размером 25G (0,5×25 мм) по следующей методике: 0,5 мл в строму ШМ на глубину 3 мм точно по окружности наружного зева на точках 3, 6, 9, 12 ч условного циферблата и 1,5 мл точно мультипозиционно по всей окружности и протяженности цервикального канала на глубину иглы 25 мм в точках 3, 6, 9, 12 ч условного циферблата. Выполняли 2 введения препарата с интервалом в 28 дней, средний срок 2-го введения – через $31,1 \pm 5,8$ сут. Медиана наблюдения за пациентками составила 8 мес.

Всем пациенткам до интрацервикальной инъекции композиции инъекционного гетерогенного имплантируемого препарата проводили комплексное обследование, включающее гинекологический осмотр в зеркалах с взятием мазка из влагалища на степень чистоты и флору. При микробиологическом исследовании мазка из влагалища среднее значение степени чистоты составило $2,2 \pm 0,45$ (min 2, max 3).

Во время контрольных осмотров (через 3 и 6 мес) проводили гинекологический осмотр с кольпоскопией и взятием мазка из влагалища на степень чистоты и флору, соскоба с поверхности ШМ и из цервикального канала на цитологическое исследование, ультразвуковую цервикоскопию. У пациенток репродуктивного возраста до начала лечения и во время каждого контрольного визита проводили анкетирование для оценки переносимости и нежелательных эффектов, а также интенсивности дисменореи (по ВАШ) и приверженности проводимой терапии (по шкале Мориски–Грин [25]).

Рис. 3. Динамика среднего диаметра (мм) цервикального канала у пациенток с СШМ при восстановительном лечении композицией инъекционного гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ.

Fig. 3. Change of the mean diameter of the cervical canal in patients with cervical stenosis during restorative treatment with the injectable heterogeneous implantable gel formulation *Sphero*[®]GEL.



Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программ Statistica версии 10.0 (Stat Soft, Inc., USA), SPSS Statistics 17.0 для персонального компьютера с использованием методов описательной и непараметрической статистики.

Анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения осуществляли по критерию Шапиро–Уилка. Для описательной статистики признака для нормально распределенных величин использовали среднее значение и стандартное отклонение, а для величин, не имеющих нормального распределения, – медиану и интерквартильный интервал. Сравнение полученных данных в связанных группах (до и после лечения) проводили по критерию Вилкоксона. Сравнительный анализ бинарных переменных в связанных группах (до и после лечения) проводили с помощью критерия МакНемара. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Изучение результатов исследования показало, что введение композиции инъекционного гетерогенного имплантируемого геля у пациенток со стенозом цервикального канала уже на сроке 3 мес способствует раскрытию наружного зева по данным кольпоскопического исследования и восстановлению проходимости цервикального канала у 10/15 (66,7%). Согласно пробе Гегара средний диаметр наружного зева и цервикального канала составил $3,67 \pm 1,37$ мм.

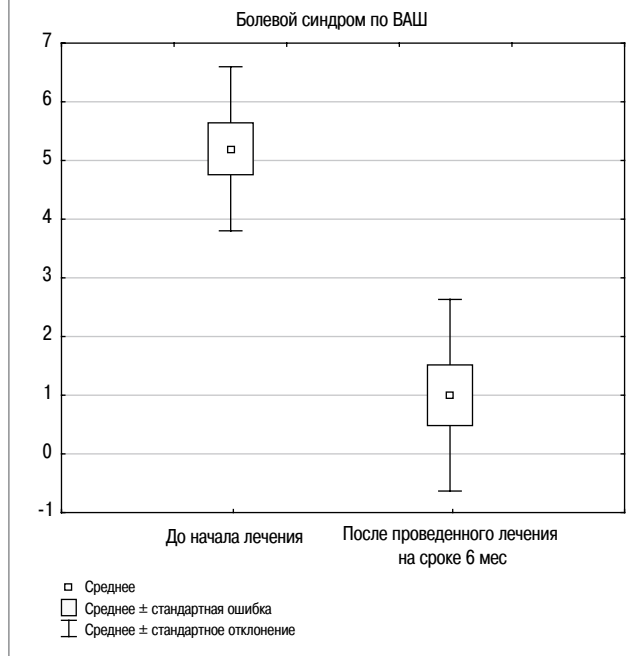
На сроке 6 мес проходимость цервикального канала по данным обследования с применением кольпоскопического исследования и пробы Гегара зафиксирована у 14/15 (93,3%) пациенток. Средний диаметр цервикального канала и наружного зева составил $4,78 \pm 0,85$ мм (рис. 3).

Болевой синдром по шкале ВАШ на сроке 6 мес составил в среднем $0,91 \pm 1,59$, что оказалось статистически значимо ниже по сравнению с показателями до начала лечения ($p = 0,005$); рис. 4.

Взятие мазков с помощью цитощетки выполняли без технических сложностей. У всех больных полученный из цервикального канала материал, направленный на цитологическое исследование, содержал цилиндрический эпителий. Это мо-

Рис. 4. Динамика болевого синдрома по шкале ВАШ у пациенток со стенозом цервикального канала на фоне восстановительного лечения композицией инъекционного гетерогенного имплантируемого геля *Сферо*[®]ГЕЛЬ.

Fig. 4. Change of pain severity on the VAS in patients with cervical stenosis during the restorative treatment with the injectable heterogeneous implantable gel formulation *Sphero*[®]GEL.



жет дополнительно свидетельствовать о проходимости цервикального канала, что позволило получить адекватные образцы эндоцервикса, а у 1/15 (6,7%) пациентки диагностировать рецидив диспластичных изменений с последующим хирургическим вмешательством в виде реконизации.

Нежелательных явлений при реализации восстановительного лечения не отмечено. Показана высокая приверженность женщин лечению – 4 балла по шкале Мориски–Грин у 14/15 (93,3%), при этом превышение интервала между введениями препарата с 28 до $31,1 \pm 5,8$ сут не носило статистически значимого характера ($p > 0,05$) и было обусловлено началом менструального цикла.

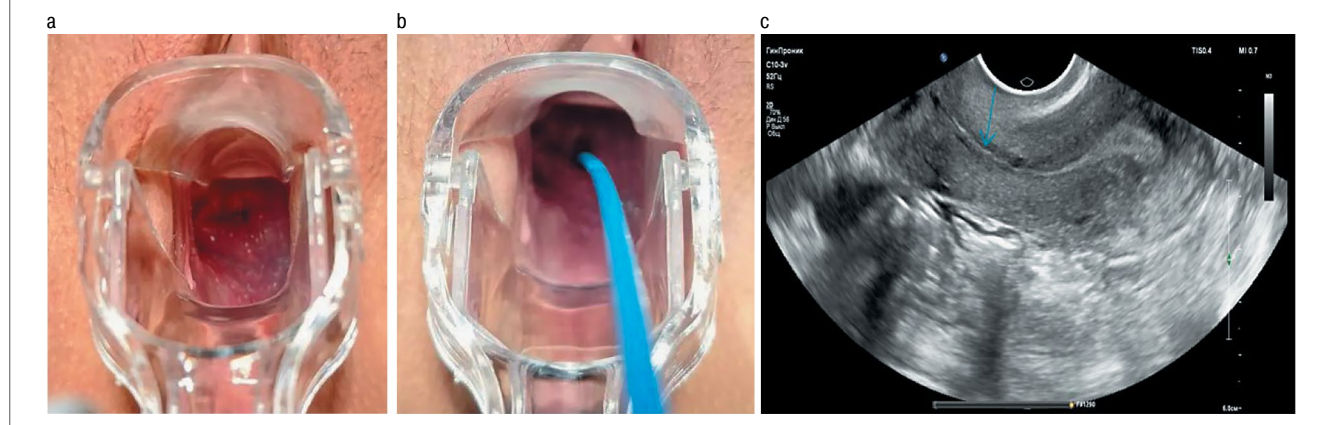
Обсуждение

Полученные результаты восстановления структуры стенок цервикального канала могут быть объяснены уникальным составом и свойствами препарата *Сферо*[®]ГЕЛЬ, при применении которого в условиях *in vitro* на стволовых клетках человека показано достоверное увеличение количества дифференцированных клеток, продуцирующих собственный внеклеточный матрикс [26]. Применение препарата в эстетической медицине при осложнениях после введения наполнителей на основе гиалуроновой кислоты в виде фиброзной трансформации кожи и подлежащей соединительной ткани в области лица способствовало уменьшению натяжения тканей с восстановлением их подвижности и возможностью сформировать кожные складки в области щек, увеличению амплитуды открывания полости рта и возможности удерживать в ней воду, улучшению артикуляции [27]. По разработанному способу лечения СШМ получен патент на изобретение².

²Патент РФ №2849280. 2025 г. Способ нехирургического лечения стеноза шейки матки / Мкртчян Л.С., Хайлова Ж.В., Иваненко К.В., и др.

Рис. 5. Пациентка Н., 38 лет, с диагнозом «карцинома in situ ШМ». Конизация. Осложнение лечения – цервикальный стеноз. Восстановительное лечение композицией гетерогенного имплантируемого геля *Sphero*®ГЕЛЬ MEDIUM: а – ШМ до лечения; б – ШМ через 3 мес после лечения; с – ультразвуковая цервикоскопия.

Fig. 5. Patient N., 38 years old, diagnosed with cervical carcinoma in situ. Conization. The treatment was complicated by cervical stenosis. Restorative treatment with a heterogeneous implantable gel formulation *Sphero*®GEL MEDIUM: a – cervix before treatment; b – cervix 3 months after treatment; c – ultrasound cervicoscopy.



Клиническое наблюдение

Пациентка Н., 38 лет, с диагнозом «карцинома in situ наружной части ШМ». В 2023 г. проведена резекция ШМ. Данных за прогрессирование не выявлено.

Обратилась на прием самостоятельно в апреле 2025 г. в поликлиническое отделение МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» для проведения профилактического гинекологического осмотра в плане диспансерного наблюдения. Пациентка предъявляла жалобы на тянущие боли внизу живота в предменструальном периоде, болезненность менструации в первые 2 дня менструального цикла.

Из анамнеза: в 2022 г. по данным гистологического исследования биоптата ШМ выявлен CIN III (плоскоклеточный рак in situ), выполнена конизация ШМ по месту жительства, где в рамках диспансерного наблюдения проведено обследование в сроки и объемах в соответствии со стандартами, по данным которого патологии не выявлено: заключение цитологического исследования – NILM (норма). Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) – не обнаружены.

При гинекологическом осмотре, выполненном в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», в зеркалах ШМ сформирована, сглажена, слизистая визуально не изменена, наружный зев точечный, пропускает Пегара 1 с трудом (рис. 5, а). Техническая возможность для взятия адекватных соскобов из цервикального канала для цитологического исследования и ПЦР-анализ на ВПЧ ВКР отсутствует.

После предварительной санации влагалища выполнено интрацервикальное введение биоимплантата *Sphero*®ГЕЛЬ MEDIUM объемом 2,0 мл №2 с интервалом в 28 дней.

На контрольном осмотре через 3 мес пациентка активных жалоб не предъявляла, болевых ощущений в перименструальном периоде не отмечала. По данным гинекологического осмотра в зеркалах ШМ сформирована, сглажена, слизистая визуально не изменена, наружный зев – 3,5 по Пегара, признаков стеноза не выявлено (рис. 5, б). Согласно ультразвуковому исследованию органов малого таза с цервикометрией эндоцервикс – до 4 мм, с незначительными гипэхогенными участками, васкуляризация (цветное доплеровское картирование/кодирование и энергетическое

доплеровское картирование/кодирование) – в пределах нормы, цервикальный канал прослеживается на всем протяжении (рис. 5, с).

В условиях восстановленного цервикального канала без технических сложностей получен адекватный соскоб как с поверхности ШМ, так и из цервикального канала. Заключение цитологического исследования: HSIL; ПЦР-анализ на ВПЧ ВКР – ВПЧ 16 типа вирусная нагрузка.

Пациентка направлена на реконизацию ШМ.

Заключение

Использование композиции инъекционного гетерогенного имплантируемого геля *Sphero*®ГЕЛЬ при СШМ различного генеза позволяет проводить эффективное лечение с восстановлением проходимости цервикального канала и снижением болевого синдрома, что является основой как для решения вопросов акушерско-гинекологического и онкологического профиля, так и улучшения качества жизни женщин репродуктивного возраста.

СШМ имеет многофакторный характер и в настоящее время остается нерешенной акушерско-гинекологической и онкологической проблемой, в том числе в связи с отсутствием эффективных методов лечения. Развитие регенеративной медицины открыло новые возможности применения клеточных технологий в ремоделировании рубцово-измененных тканей и восстановлении проходимости цервикального канала у пациенток с СШМ. Проведенное пилотное исследование с интрацервикальным введением биомиметика внеклеточного матрикса – композиции гетерогенного коллагенсодержащего геля *Sphero*®ГЕЛЬ российского производства – показало перспективность консервативных подходов в лечении данной патологии и создало основу для проведения отечественных многоцентровых исследований, в том числе в рамках клинических апробаций с целью включения методики в национальные рекомендации.

Раскрытие конфликта 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. Л.С. Мкртчян – концептуализация, методология, исследование, формальный анализ, написание – первоначальный вариант, написание – рецензирование и редактирование; К.В. Иваненко – концептуализация, исследование, написание – первоначальный вариант; М.М. Черкесова – исследование, написание – первоначальный вариант, формальный анализ; Е.И. Харичева – методология; Ж.В. Хайлова – концептуализация, написание – рецензирование и редактирование; С.А. Иванов – написание – рецензирование и редактирование; А.Д. Каприн – концептуализация, написание – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. L.S. Mkrtchian – conceptualization, methodology, investigation; K.V. Ivanenko – conceptualization, investigation, writing – original draft preparation; M.M. Cherkesova – investigation, formal analysis, writing – original draft preparation; E.I. Kharicheva – methodology; Zh.V. Khailova – conceptualization, writing – review & editing; S.A. Ivanov – writing – review & editing; A.D. Kaprin – writing – review & editing.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках клинического исследования «Пострегистрационное наблюдательное исследование применения биоактивного биополимерного имплантата, относящегося к классу тканевых миметиков (биомиметиков) „Композиции гетерогенного имплантируемого геля Сферо®ГЕЛЬ (АО «БИОМИР сервис», Россия)», для профилактики и лечения стеноза

(стриктуры) шейки матки после органосохраняющего хирургического лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий» (протокол №СГИН – 140524 от 14.05.2024).

Funding source. The study was conducted within the framework of the clinical trial «Post-marketing observational study on the application of the bioactive biopolymeric implant "Sphero®GEL Heterogeneous Injectable Gel Composition" (JSC "BIOMIR service", Russia), which belongs to the class of tissue mimetics (biomimetics), for the prevention and treatment of cervical stenosis (stricture) following organ-preserving surgical treatment of cervical intraepithelial neoplasias» (protocol No. 140524 dated 14.05.2024).

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (протокол №903 от 07.08.2024). 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 Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (minutes №903 dated 07.08.2024). 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

- Vitale SG, De Angelis MC, Della Corte L, et al. Uterine cervical stenosis: from classification to advances in management. Overcoming the obstacles to access the uterine cavity. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(3):755-64. DOI:10.1007/s00404-023-07126-1
- Brun JL, Youbi A, Hocké C. Complications, sequelae and outcome of cervical conizations: evaluation of three surgical technics. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2002;31(6):558-64 (in French).
- Vitale SG, Della Corte L, Ciebiera M, et al. Hysteroscopic Endometrial Ablation: From Indications to Instrumentation and Techniques – A Call to Action. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(3):339. DOI:10.3390/diagnostics13030339
- Christianson MS, Barker MA, Lindheim SR. Overcoming the challenging cervix: techniques to access the uterine cavity. *J Low Genit Tract Dis.* 2008;12(1):24-31. DOI:10.1097/igt.0b013e318150676d
- Barbieri RL. Stenosis of the external cervical os: an association with endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril.* 1998;70(3):571-3. DOI:10.1016/s0015-0282(98)00189-7
- Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas.* 2006;55(4):334-7. DOI:10.1016/j.maturitas.2006.04.026
- Izhar R, Husain S, Tahir MA, Husain S. Cervical stenosis and pregnancy rate after ultrasound guided cervical dilation in women undergoing saline infusion sonography. *J Ultrason.* 2020;20(81):e116-21. DOI:10.15557/JoU.2020.0019
- Newman C, Finan MA. Hysterectomy in women with cervical stenosis. Surgical indications and pathology. *J Reprod Med.* 2003;48(9):672-6.
- Grund D, Köhler C, Krauel H, Schneider A. A new approach to preserve fertility by using a coated nitinol stent in a patient with recurrent cervical stenosis. *Fertil Steril.* 2007;87(5):1212.e13-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.10.008
- Tan Y, Bennett MJ. Urinary catheter stent placement for treatment of cervical stenosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47(5):406-9. DOI:10.1111/j.1479-828X.2007.00766.x
- Nasu K, Narahara H. Management of severe cervical stenosis after conization by detention of nylon threads tied up to intrauterine contraceptive device. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(5):887-9. DOI:10.1007/s00404-009-1205-y
- Motegi E, Hasegawa K, Kawai S, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system placement for severe uterine cervical stenosis after conization: two case reports. *J Med Case Rep.* 2016;10:56. DOI:10.1186/s13256-016-0831-9
- Lichtenberg ES. Complications of osmotic dilators. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(7):528-36. DOI:10.1097/00006254-200407000-00022
- Park JY, Lee YH, Chong GO, Hong DG. A uterine cervix supporting device (Con-Cap™) for reducing canal stenosis after Loop Electrosurgical Excisional Procedure. *Technol Health Care.* 2021;29(5):955-62. DOI:10.3233/THC-202639
- Vieira MA, de Araújo RLC, da Cunha Andrade CEM, et al. A randomized clinical trial of a new anti-cervical stenosis device after conization by loop electrosurgical excision. *PLoS One.* 2021;16(1):e0242067. DOI:10.1371/journal.pone.0242067
- Desai N, Pande S, Vora LK, Kommineni N. Nanofibrous Microspheres: A Biomimetic Platform for Bone Tissue Regeneration. *ACS Appl Bio Mater.* 2024;7(7):4270-92. DOI:10.1021/acsabm.4c00613
- Zhang Y, Wang Y, Li Y, et al. Application of Collagen-Based Hydrogel in Skin Wound Healing. *Gels.* 2023;9(3):185. DOI:10.3390/gels9030185
- Rezvani Ghomi E, Nourbakhsh N, Akbari Kenari M, et al. Collagen-based biomaterials for biomedical applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2021;109(12):1986-99. DOI:10.1002/jbm.b.34881
- Wang Y, Wang Z, Dong Y. Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering. *ACS Biomater Sci Eng.* 2023;9(3):1132-50. DOI:10.1021/acsbomaterials.2c00730
- Sevastianov V, Perova N. Multicomponent Hydrogel Biomimetics of Extracellular Matrix. P. 2–35. In: Biomimetics of Extracellular Matrices for Cell and Tissue Engineered Medical Products. Eds. VI Sevastianov, YuB Basok. Newcastle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing, 2023.
- Замулаева И.А., Матчук О.Н., Мкртчян Л.С., Каприн А.Д. Гетерогенная коллагенсодержащая композиция: влияние на клетки рака шейки матки линии HeLa и оценка перспективности применения в онкологической практике. *Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине).* 2024;11(3):8-23 [Zamulaeva IA, Matchuk ON, Mkrтчian LS, Kaprin AD. Heterogeneous collagen-containing composition: effect on HeLa cervical cancer cells and assessment of prospects for use in oncological practice. *Research and Practical Medicine Journal.* 2024;11(3):8-23 (in Russian)]. DOI:10.17709/2410-1893-2024-11-3-1
- Давыдов Д.В., Брижань Л.К., Керимов А.А., и др. Применение ортобиологических методов в лечении огнестрельных ранений конечностей. *Травматология и ортопедия.* 2023;59:21-6 [Davydov DV, Brizhan' LK, Kerimov AA, et al. Primenenie ortobiologicheskikh metodov v lechenii ognestrel'nykh ranenii konechnostei. *Travmatologiya i ortopediya.* 2023;59:21-6 (in Russian)].
- Балан В.Е., Краснополянская К.В., Оразов М.Р., и др. Коллагенотерапия пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом – новая возможность в арсенале врача. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020;20(4):65-75 [Balan VE, Krasnopolskaya KV, Orazov MR, et al. Collagenotherapy for patients with genitourinary menopausal syndrome is a new opportunity in the doctor's arsenal. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020;20(4):65-75. (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush2020004165
- Сивков А.В., Ромих В.В., Кукушкина Л.Ю., Пантелеев В.В. Первый опыт применения имплантируемого объемообразующего материала «Сферо*ГЕЛЬ» при стрессовом недержании мочи у женщин. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2022;15(3):130-41 [Sivkov AV, Romikh VV, Kukushkina LYu, Panteleev VV. Firsty experience with using the implantable bulking material Sphero*GEL for stress urinary incontinence in women. *Experimental and Clinical Urology.* 2022;15(3):130-41 (in Russian)]. DOI:10.29188/2222-8543-2022-15-3-130-141
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007
- Севастьянов В.И., Перова Н.В. Многокомпонентные гидрогелевые биополимерные миметики внеклеточного матрикса в технологиях регенеративной медицины. *Opinion Leader.* 2025;8(81):39-55. Режим доступа: [https://files.biomir.biz/publications/69_OL_8\(81\)_Sferogel.pdf](https://files.biomir.biz/publications/69_OL_8(81)_Sferogel.pdf). Ссылка активна на 27.02.2026 [Sevastyanov VI, Perova NV. Multicomponent hydrogel biopolymer mimetics of the extracellular matrix in regenerative medicine technologies. *Opinion Leader.* 2025;8(81):39-55. Available at: [https://files.biomir.biz/publications/69_OL_8\(81\)_Sferogel.pdf](https://files.biomir.biz/publications/69_OL_8(81)_Sferogel.pdf). Accessed: 27.02.2026 (in Russian)].
- Зорькина С. Лечение мультифакторной фиброзной дегенерации кожи и подкожной соединительной ткани с применением биоимплантата СФЕРО*гель. *Эстетическая медицина.* 2023;1:77-81 [Zor'kina S. Lechenie mul'tifaktornoj fibroznoi degeneratsii kozhi i podkozhnoi soedinitel'noi tkani s primeneniem bioimplantata SFERO*gel'. *Esteticheskaya meditsina.* 2023;1:77-81 (in Russian)].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мкртчян Лиана Сирекановна** – д-р мед. наук, зав. отд. медицинской реабилитации и восстановительных технологий МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. акушерства и гинекологии Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО НИЯУ «МИФИ». E-mail: liana.mko@gmail.ru; SPIN-код: 3352-0814

Иваненко Кирилл Викторович – канд. мед. наук, зав. консультативно-поликлиническим отделением МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Черкесова Марина Михайловна – врач – акушер-гинеколог консультативно-поликлинического отделения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Харичева Елена Ивановна – врач – акушер-гинеколог АО «БИОМИР сервис»

Хайлова Жанна Владимировна – канд. мед. наук, зам. дир. по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», рук. Центра координации деятельности учреждений регионов в области онкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ радиологии». SPIN-код: 8830-9753

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, дир. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. SPIN-код: 4264-5167

Каприн Андрей Дмитриевич – акад. РАН, акад. РАО, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, дир. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». SPIN-код: 1759-8101

✉ **Liana S. Mkrtchian** – D. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of the National Research Nuclear University «MEPhI». E-mail: liana.mko@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-5027-5331; Author ID: 147713; Scopus Author ID: 6601999343; WoS Researcher ID: JBJ-0493-2023

Kirill V. Ivanenko – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Marina M. Cherkesova – MD, Obst./Gyn., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Elena I. Kharicheva – MD, Obst./Gyn., BIOMIR Service JSC. ORCID: 0009-0007-3354-5284

Zhanna V. Khailova – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-3258-0954; Author ID: 1140942, Scopus Author ID: 57216869171

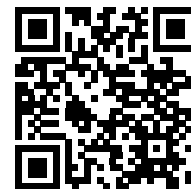
Sergei A. Ivanov – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. ORCID: 0000-0001-7689-6032; Author ID: 710405; Scopus Author ID: 16070399200; WoS Researcher ID: N-8221-2017

Andrey D. Kaprin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Radiological Centre, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8784-8415; Author ID: 96775; Scopus Author ID: 6602709853; WoS Researcher ID: K-1445-2014

Статья поступила в редакцию / Submitted: 08.12.2025

Поступила после рецензирования / Revised: 12.01.2026

Принята к печати / Accepted for publication: 20.02.2026



OMNIDOCTOR.RU



Аллергические реакции нижних отделов половых путей у женщин: диагностика, терапия, профилактика и стратегии долгосрочного наблюдения

© Е.А. Межевитинова[✉], В.Н. Прилепская, Н.В. Бычкова, Л.В. Кречетова, М.А. Кепша, А.Н. Мгерян, С.О. Строкова, А.Е. Донников, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова

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

Аннотация

Аллергические реакции нижних отделов половых путей у женщин – значимая причина хронического вульвовагинального дискомфорта, которую следует активно выявлять и лечить. Современные подходы терапии, основанные на комбинации элиминации аллергенов и противовоспалительной терапии, в большинстве случаев позволяют добиться улучшения или излечения. Практическим врачам – акушерам-гинекологам рекомендуется при нестандартных случаях вагинита привлекать дерматовенерологов и аллергологов для совместного ведения пациенток. С научной точки зрения остаются актуальными дальнейшие исследования иммунных механизмов на уровне генитального тракта, разработка новых методов специфической терапии и профилактики. В перспективе результаты таких исследований помогут создать более точные клинические рекомендации и повысить эффективность помощи этим пациенткам. Успешное лечение аллергических заболеваний вульвы и влагалища значительно улучшает качество жизни, возвращая женщине уверенность и комфорт в повседневной и интимной сфере. Развитие междисциплинарного подхода, просвещение и внимательное отношение к жалобам помогут преодолеть многие трудности в диагностике и терапии такой патологии, а выявленные нерешенные вопросы станут отправной точкой для новых исследований и прогресса в этой области медицины.

Ключевые слова: аллергические реакции нижних отделов половых путей у женщин, аллергические заболевания аногенитальной области у женщин, зуд вульвы, контактный дерматит, гиперчувствительность замедленного типа, патч-тестирование, вульвовагинальный дискомфорт

Для цитирования: Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Бычкова Н.В., Кречетова Л.В., Кепша М.А., Мгерян А.Н., Строкова С.О., Донников А.Е., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Аллергические реакции нижних отделов половых путей у женщин: диагностика, терапия, профилактика и стратегии долгосрочного наблюдения. *Гинекология*. 2026;28(1):34–42. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203435

Allergic reactions of the lower genital tract in women: diagnosis, therapy, prevention, and long-term follow-up strategies. A review

© Elena A. Mezhevitinova[✉], Vera N. Prilepskaya, Natalia V. Bychkova, Liubov V. Krechetova, Maria A. Kepsha, Anna N. Mgeryan, Svetlana O. Strokova, Andrey E. Donnikov, Elmira R. Dovletkhanova, Patimat R. Abakarova
Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Allergic reactions of the lower genital tract in women cause significant chronic vulvovaginal discomfort and require active diagnosis and treatment. Modern approaches to therapy, which combine allergen elimination and anti-inflammatory therapy, can achieve improvement or cure in most cases. Obstetricians-gynecologists are recommended to involve dermatovenerologists and allergists for joint management of patients in case of non-standard cases of vaginitis. From a scientific point of view, further studies of immune mechanisms in the genital tract and the development of new methods of specific therapy and prevention remain relevant. In the future, the results of such studies will help to develop more accurate clinical guidelines and improve the effectiveness of care for these patients. Successful treatment of allergic diseases of the vulva and vagina significantly improves the quality of life, restores a woman's confidence and comfort in everyday and intimate life. Developing an interdisciplinary approach, education, and a thoughtful method for addressing symptoms can help overcome many difficulties in diagnosing and treating this condition. The identified unresolved issues will serve as the starting point for new research and progress in this field of medicine.

Keywords: allergic reactions of the lower genital tract in women, allergic diseases of the anogenital region in women, itching of the vulva, contact dermatitis, delayed-type hypersensitivity, patch testing, vulvovaginal discomfort

For citation: Mezhevitinova EA, Prilepskaya VN, Bychkova NV, Krechetova LV, Kepsha MA, Mgeryan AN, Strokova SO, Donnikov AE, Dovletkhanova ER, Abakarova PR. Allergic reactions of the lower genital tract in women: diagnosis, therapy, prevention, and long-term follow-up strategies. A review. *Gynecology*. 2026;28(1):34–42. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203435

Введение

Аллергические заболевания аногенитальной области у женщин – сложная и недооцененная проблема, существенно ухудшающая качество жизни пациенток. По данным эпидемиологических опросов, хронический зуд или жжение вульвы отмечают до 5–10% женщин в общей популяции [1, 2]. В ретроспективном анализе, куда включены 1168 пациенток, у 24,6% подтвержден аллергический дерматит аногенитальной области, а у 11,8% диагностирован простой раздражительный контактный дерматит [3].

В проспективном исследовании, проведенном E. Haverhoek и соавт. (2008 г.), среди женщин с хроническим зудом вульвы у 81,4% пациенток обнаружен хотя бы один положительный патч-тест на аллергены [4]. Эти данные подчеркивают, что аллергические реакции в нижних отделах половых путей встречаются достаточно часто, однако в клинической практике нередко остаются нераспознанными.

Аллергические поражения вульвы и влагалища проявляются разнообразно – от хронической эритемы и лихенизации кожи до острых отеков, жжения и даже системных

реакций. Клиническая картина нередко имитирует другие распространенные заболевания, такие как рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, бактериальный вагиноз или различные дерматозы, такие как псориаз, склероатрофический лишай и т.д., что затрудняет диагностику [5]. Особенность кожи и слизистой вульвовагинальной области – тонкий эпидермис и влажная среда, создающие повышенную проницаемость для аллергенов [6]. Даже незначительный контакт с сенсибилизирующими веществами может вызывать выраженную местную воспалительную реакцию. В отличие от других участков кожи, аллергические дерматозы на гениталиях нередко протекают атипично из-за постоянного трения, повышенного теплообмена и мацерации [7]. Все это способствует диагностическим ошибкам и запоздалому установлению аллергической этиологии заболевания.

Трудности терапии аллергических вульвовагинитов связаны как с недооценкой этиологического фактора, так и с ограниченным выбором безопасных препаратов (особенно у беременных). Неправильный диагноз (например, принятие аллергического воспаления за инфекцию) ведет к неэффективности лечения и хроническому рецидивирующему течению. Устранение провоцирующих факторов, соблюдение рекомендаций по интимной гигиене и местная противовоспалительная терапия купируют симптомы у большинства женщин. Однако для пациенток, не реагирующих на эти стандартные мероприятия, не разработаны четкие алгоритмы дальнейшего ведения, что приводит к длительному снижению качества жизни, психологическому стрессу, нарушениям сна, сексуальной дисфункции и ограничению социальной активности. Таким образом, диагностика и лечение аллергических реакций нижних отделов половых путей остаются важнейшей задачей для акушера-гинеколога, иммунолога, аллерголога и дерматолога.

Патогенез и клинические формы аллергических реакций нижних отделов половых путей

Патогенез аллергических реакций нижних отделов половых путей определяется иммунологическим типом гиперчувствительности и анатомо-физиологическими особенностями этой области.

Гиперчувствительность – это объективно воспроизводимые проявления и симптомы, развивающиеся при воздействии определенных стимулов в дозах, не вызывающих этих проявлений у индивидуумов в условиях физиологической нормы. Впервые четкая классификация иммунных механизмов тканевого повреждения при аллергической гиперчувствительности дана английскими учеными Робинсом Кумбсом (R. Coombs) и Филиппом Джеллом (P. Gell) в 1969 г., в соответствии с которой выделяется 4 типа реакций (табл. 1). При аллергических поражениях нижних отделов половых путей наибольшее практическое значение имеют реакции типов 1 и 4, причем гиперчувствительность замедленного типа (4) встречается чаще.

Состояние кожного барьера и микросреды влагалища во многом определяет возникновение аллергии. Влажная среда, характерная для вульвы, способствует развитию более интенсивной воспалительной реакции, что обуславливает острое течение и высокую терапевтическую резистентность аллергического дерматита этой локализации по сравнению с другими областями тела. Гипоэстрогенные состояния, дисбиоз, избыточная гигиена нарушают целостность эпителия и повышают проницаемость для потенциальных аллергенов. Так, у женщин в постменопаузе снижение уровня эстрогенов приводит к атрофии слизистой и повыше-

нию pH влагалища, что ослабляет местный иммунный барьер [8]. Немаловажен предшествующий аллергический фон: у пациенток с атопией контакт с новым аллергеном на гениталиях чаще завершится сенсибилизацией, чем у пациенток без атопии [9]. Наконец, любое длительно текущее воспаление (инфекция, дерматоз) способствует развитию вторичной сенсибилизации, создавая порочный круг аллергического воспаления.

Таким образом, клинические формы аллергии нижних отделов половых путей варьируют от замедленных контактных дерматитов до немедленных крапивниц и сочетанных вариантов, а патогенез включает как клеточные иммунные реакции, так и гуморальные механизмы. Для успешной диагностики и лечения необходимо понимать, к какому типу относится заболевание у конкретной пациентки, и какие аллергены могут быть в его основе.

Типы аллергических реакций нижних отделов половых путей и клинические проявления

Аллергические поражения вульвы и влагалища охватывают несколько клинических форм, различающихся по патогенетическому механизму и проявлениям.

Гиперчувствительность замедленного типа (4) и клинические проявления

Наиболее распространенное проявление гиперчувствительности типа 4 в аногенитальной области – **аллергический контактный дерматит (АКД)**. АКД – воспалительное заболевание кожи, развивающееся у предрасположенных лиц в ответ на внешнее воздействие веществ, способных вызывать специфическую аллергическую реакцию, и характеризующееся поражением кожи, обусловленным развитием сенсибилизации и специфического иммунного ответа замедленного типа (тип аллергических реакций 4) к какому-либо аллергену. Потенциальными контактными аллергенами (гаптенами) считаются вещества, которые способны проникать в кожу и связываться с белками клеток Лангерганса [10]. Последующие презентация антигена Т-лимфоцитам и клоно-экспансия специфических Т-хелперов приводят к формированию сенсибилизации. При повторном контакте запускается клеточный иммунный ответ с выделением цитокинов (интерферона γ , интерлейкина-17 и др.) и привлечением эффекторных клеток (макрофагов, лимфоцитов), что вызывает характерное воспаление кожи [11]. АКД проявляется эритемой, отеком, папуло-везикулярной сыпью на остром этапе, переходящей в хроническое лихеноидное воспаление с шелушением, утолщением кожи и трещинами [9]. Субъективно заболевание проявляется зудом, жжением и болезненностью кожи в области поражения. В аногенитальной области АКД встречается довольно часто: по некоторым данным, у 26–30% пациенток, направленных на патч-тестирование по поводу генитального дерматоза, выявляется положительная аллергическая проба [7]. К частым аллергенам, вызывающим вульварный АКД, относятся парфюмерные отдушки, консерванты, растительные экстракты и компоненты лекарственных средств [8]. Так, в различных исследованиях среди пациенток с вульвовагинальным дерматитом положительные патч-тесты чаще всего отмечены на ароматические смеси, перуанский бальзам, метилхлороизотиазолинон (консервант влажных салфеток) и неомидин [12]. Аллергены могут проникать на кожу наружных половых органов как непосредственным образом, так и опосредованно – путем переноса с кожных покровов кистей рук (при использовании косметических средств, таких как кремы или лаки), при контакте с различными пред-

Таблица 1. Классификация аллергических реакций с учетом их значимости для нижних отделов половых путей (R. Coombs и P. Gell, 1969 г.)
Table 1. Classification of allergic reactions according to their relevance for the lower genital tract (R. Coombs and P. Gell, 1969)

Тип гиперчувствительности	Основной эффекторный механизм развития	Клинические проявления	Значимость для нижних отделов половых путей
1. Анафилактическая (гиперчувствительность немедленного типа)	Дегрануляция тучных клеток, выброс биологически активных веществ (гистаминов, цитокинов и др.)	Острая эритема, зуд, отек, уртикарные высыпания в течение нескольких минут после контактного воздействия	Высокая: крапивница, атопический дерматит, анафилактический шок (аллерген – семенная плазма, латекс и др.)
2. Цитотоксическая	Антителозависимая цитотоксичность (при активации системы комплемента или эффекторных клеток – макрофагов, НК)	Локальный лизис клеток, возможны эритема и умеренный отек	Низкая: клинически незначим
3. Иммунокомплексная	Отложение иммунных комплексов антиген – антитело в сосудах и тканях с развитием в них воспаления и повреждения за счет активации комплемента, фагоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины и протеазы, агрегации тромбоцитов	Мелкопятнистый васкулит, папулезная сыпь, возможна эритема	Низкая: клинически незначим
4. Гиперчувствительность замедленного типа	По типу воспалительного клеточного иммунного ответа (фагоцитоз клеток-мишеней макрофагами, активированными контактным взаимодействием с Т-хелперами 1 и секретируемыми ими цитокинами – интерферон-1-γ, фактор некроза опухоли α)	Эритема, папулы, везикулы, лихенизация, хронический отек через 24–72 ч	Высокая: аллергический контактный дерматит (аллерген – метилхлороизотиазолинон, неомицин и др.)

метами (мыло, нижнее белье, гигиенические прокладки). Тем не менее именно прямой контакт с аллергеном считается основным механизмом, способствующим развитию сенсибилизации и возникновению симптомов аллергического характера. Согласно недавнему обзору при прямом воздействии чаще всего аллергеном оказывалась сперма партнера – в 73% описанных случаев аллергического вагинита [13].

Гиперчувствительность немедленного типа (1) и клинические проявления

Гиперчувствительность немедленного типа – более редкий тип аллергии в генитальной зоне, связанный с IgE-опосредованным механизмом [14]. Классический пример – аллергия на сперму и на латекс. При контакте аллергена со слизистой влагалища происходит реакция немедленного типа с дегрануляцией тучных клеток и выбросом гистамина. Клинически это проявляется быстро возникающим вагинальным зудом, жжением, гиперемией и отеком непосредственно во время или в первые минуты/часы после контакта с аллергеном. Возможны генерализованные проявления: распространенная крапивница, ангиоотек (например, отек век, губ), бронхоспазм и анафилаксия.

Семенная плазма человека признана сильным аллергеном: описано около сотни случаев локальной или системной аллергической реакции на сперму, чаще у молодых женщин после начала половой жизни. В большинстве случаев симптомы сперма-ассоциированной аллергии проявляются при первом же половом акте (как только происходит экспозиция аллергена) [15]. Локальная реакция ограничивается гениталиями (интенсивное жжение, отек, болезненность влагалища и вульвы, возникающие в течение 30–60 мин после эякуляции и сохраняющиеся до 1–2 сут), тогда как системная форма сопровождается типичными признаками анафилаксии. Аллергенами семенной жидкости являются специфические белки плазмы спермы (например, простатический специфический антиген и др.), на которые у пациенток образуются IgE-антитела. У женщин с системными проявлениями аллергии на сперму часто выявляется атопический статус, в частности сопутствующий атопический дерматит [5]. Аллергия на латекс также может протекать как немедленная (анафилактическая) реакция – например, генерализованная крапивница при использовании латексного презерватива, – либо как замедленная реакция (АКД на компоненты латекса). Следует помнить о феномене пе-

рекрестной аллергии между латексом и некоторыми растительными продуктами: так называемый latex-fruit syndrome (латекс-фруктовая аллергия) – пациентки с аллергией на латекс могут реагировать на авокадо, бананы, киви и некоторые другие фрукты [16, 17].

Атопический дерматит вульвы – проявление общей атопической предрасположенности, при которой хроническое экзематозное воспаление развивается не столько от внешнего аллергена, сколько на фоне генетически обусловленного дефекта кожного барьера и иммунной регуляции [18]. Атопический дерматит (АтД) локализуется в области наружных половых органов, клинически сходен с другими формами дерматита: длительно существующее красновато-розовое лихенифицированное (утолщенное) пятно с выраженным зудом, расчесами, иногда поствоспалительной гиперпигментацией. Обострения могут сопровождаться мокнутием, эрозиями. Важно, что атопия сама по себе повышает риск развития контактных дерматитов: у пациенток с АтД часто наблюдается сопутствующая аллергия замедленного типа на внешние агенты. Такие пациентки более чувствительны к различным моющим средствам, синтетическим тканям, спермицидам и прочим веществам, соприкасающимся с гениталиями. В подобных случаях на фоне имеющегося атопического процесса присоединяется контактная аллергия, что утяжеляет симптомы [19]. Дифференцировать АтД вульвы от АКД возможно только с помощью дополнительной диагностики, хотя в практике эти состояния часто сопутствуют друг другу.

Смешанные и прочие формы

В ряде случаев аллергическое воспаление гениталий сочетается с инфекционно-аллергическими реакциями. Пример – гиперчувствительность к дрожжевым грибам рода *Candida*. Известно, что рецидивирующий кандидозный вульвовагинит (КВВ) может приводить не только к прямому раздражению слизистой, но и к алергизации организма антигенами грибка. Некоторые женщины с рецидивирующим КВВ отмечают не только сильный зуд и отек во влагалище, но и аллергические высыпания вне гениталий при обострениях кандидоза (крапивница, зудящие дерматиты).

Однако роль аллергии в проявлении КВВ противоречива: в одном обзоре лишь у 1/2 пациенток с аллергическим анамнезом и кандидозом подтверждаются признаки истинной

гиперчувствительности к антигенам *Candida* (по кожным пробам или IgE) [13]. Тем не менее концепция аллергического кандидоза существует, и в лечении таких больных помимо противогрибковых средств нередко назначают про-тивоаллергические препараты [20].

Еще один вариант аллергических поражений гениталий – вторичная аллергизация на фоне других дерматозов. Длительно текущие заболевания вульвы (склероатрофический лишай, красный плоский лишай, выраженная сухость при атрофическом вагините) сопровождаются повреждением кожного барьера и применением множества топических средств, что создает предпосылки для АКД. Так, у пациенток с вульварным лихеном нередко со временем развивается аллергический дерматит на компоненты кремов (на консерванты или сами кортикостероиды) [9]. В таких случаях клиническая картина становится смешанной: к базовому дерматозу присоединяются аллергические высыпания, требующие коррекции.

Диагностические подходы

Диагностика аллергических реакций в аногенитальной области требует комплексного подхода и включает детальный сбор анамнеза, физикальное обследование и подтверждающие аллергологические тесты.

Оценка клинической картины и исключение инфекций

При сборе анамнеза фиксируют характер симптомов (зуд, жжение, эритему, отек), их временные характеристики и связь с возможными триггерами: менструальным циклом, сезонностью, физической активностью, половыми контактами (с презервативами и без них, с применением спермицидов и лубрикантов), а также с использованием новых гигиенических средств и ношением синтетического белья. Особое внимание уделяют сопутствующим заболеваниям: неаллергическим дерматозам гениталий (склероатрофическому лихену, красному плоскому лишаю, псориазу, атрофии слизистой при менопаузе, рецидивирующему кандидозу), общим атопическим патологиям (бронхиальной астме, поллинозу, АД) и эндокринно-метаболическим нарушениям (сахарному диабету, гипотиреозу, эстрогенной недостаточности). Эти факторы могут маскировать или обострять проявления аллергии, изменять барьерную функцию кожи и слизистой и способствовать развитию дисбиоза. При оценке лекарственных факторов уточняют системное и местное применение средств для лечения вульвовагинальных симптомов (антибиотических и анестезирующих мазей, гормональных кремов, спреев). Рекомендуется отмена всех необязательных топических препаратов за 2–4 нед до проведения кожных (патч-тест, прик-тест) и лабораторных исследований для минимизации ложноположительных и ложноотрицательных реакций. Роль бытовых факторов определяется оценкой состава и режима использования интимных гигиенических средств (наличие отдушек, консервантов, спиртов) и одежды (синтетических тканей). Нарушение правил ухода или контакт со скрытыми аллергенами может усугублять клинические проявления и затруднять интерпретацию результатов тестов.

Физикальное обследование включает осмотр кожи вульвы, промежности, перианальной области, слизистой преддверия влагалища. АКД может проявляться очагами эритемы с нечеткими границами, мелкими везикулами, волдырями, при хроническом течении – лихенификацией (усилением кожного рисунка), эскориациями на фоне подострой эритемы [9]. Для контактной аллергии типич-

но ограничение очага поражения зоной контакта с аллергеном – например, дерматит преимущественно в области бикини при аллергии на компоненты прокладок или поражение только преддверия влагалища при аллергии на вагинальные свечи [9]. При аллергическом вагините может отмечаться отек и гиперемия стенок влагалища, серозные бели, но без типичных для инфекции гнойных или творожистых выделений. Крапивница или отек Квинке характеризуются быстрым появлением волдырей или диффузного отека на вульве вскоре после полового акта без защиты – нередко во время осмотра можно увидеть бледно-розовые уртикарные элементы или выраженную отечность больших половых губ. При подозрении на немедленный характер аллергии необходимо расспросить о системных проявлениях, таких как затруднение дыхания, генерализованная сыпь, обморок и др.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика аллергических поражений аногенитальной области должна включать обследование на наличие инфекционных и неинфекционных дерматозов. К первым относятся кандидоз, бактериальный вагиноз и инфекции, передаваемые половым путем, ко вторым – плоский и склероатрофический лишай, псориаз, неврогенный зуд, дисплазии и прочие поражения кожи. Базовый объем включает следующие методы обследования: рН-метрию, микроскопический и культуральный (или бактериологический) методы, а также качественную и количественную полимеразную цепную реакцию для комплексной оценки вагинальной микрофлоры и исключения инфекций, передаваемых половым путем. При этом обнаружение *Candida* spp. в материалах не исключает аллергического компонента, особенно в случаях отсутствия клинического эффекта от противогрибковой терапии.

При хроническом, атипичном течении может потребоваться **биопсия кожи/слизистой** с последующим гистологическим исследованием. Гистология при аллергическом дерматите покажет неспецифические признаки: спонгиоз, лимфоцитарную инфильтрацию дермы с эозинофилами. Биопсия показана для исключения предраковых или опухолевых процессов, если имеются нетипичные участки (незаживающие эрозии и трещины, гипертрофические очаги).

Аллергологическое тестирование

Патч-тестирование (аппликационные кожные пробы) – «золотой стандарт» диагностики АКД. Этот метод позволяет выявить аллерген, вызвавший замедленную реакцию [21]. Стандартные панели аллергенов для патч-тестов включают наиболее распространенные гаптены: смеси ароматизаторов, консерванты (тиазолиноны, парабены), металлы (никель, соли ртути), резину (латино-смеси), лекарства (неомицин, бензокаин, кортикостероиды) и др. Однако при подозрении на генитальный АКД этого набора часто бывает недостаточно. Рекомендуется дополнительно тестировать специфические аллергены, характерные для аногенитальной области, – компоненты интимной гигиены, лубрикантов, местных вагинальных лекарств, латекс [8]. По возможности включают в пробы и индивидуальные средства пациентки: мази, мыла, кремы, презервативы (в виде небольшого образца или экстракта), с которыми она контактирует. Это повышает шанс выявить аллерген. Патч-тесты наклеиваются обычно на кожу спины на 48 ч, оценка результата проводится на 2–3-и сутки и повторно на 4–7-е сутки согласно международным протоколам. Положительный тест – это появление на месте аппли-

кации эритемы, папул, везикул, что указывает на сенсibilизацию к данному веществу.

Учитывая высокую распространенность контактной аллергии у пациенток с хроническим зудом гениталий, практические руководства советуют проводить патч-тестирование всем женщинам с аногенитальным зудом, не поддающимся стандартному лечению в течение 1–2 мес [22]. Исследования показывают, что примерно у 1/2 таких пациенток выявляется по крайней мере один значимый аллерген при тестировании. Однако не каждое положительное выявление имеет клиническую значимость: в среднем около 20% реакций на патч-тестах являются **ключевыми триггерами симптомов**, остальные – латентная сенсibilизация без прямой связи с текущим дерматитом. Результаты тестирования интерпретируют с учетом анамнеза: аллерген, с которым не было экспозиции в генитальной области, вероятно не является причиной местных симптомов. У многих женщин обнаруживаются положительные пробы на никель, который сам по себе не контактирует с вульвой и не вызывает генитальный дерматит. Однако выявление нерелевантных аллергенов важно для общего аллергологического профиля пациентки.

Определение конкретного ответственного аллергена прямо влияет на дальнейшую тактику – элиминацию данного фактора из окружения пациентки.

Кожные пробы скарификационные (прик-тесты) применяются при подозрении на IgE-опосредованные реакции (тип 1). Стандартные панели для прик-тестов включают бытовые и пищевые аллергены, пыльцу растений, эпидермальные аллергены, латекс. Специальных коммерческих аллергенов для диагностики аллергии на сперму не существует, поэтому алергодиагностика гиперчувствительности к семенной плазме выполняется методом прик-теста с нативной разбавленной спермой партнера [13]. Тест проводится в аллергологическом кабинете: свежую семенную жидкость разводят физраствором (например, 1:10 или 1:100) и наносят каплю на кожу предплечья, затем через каплю делают укол-скарификацию одноразовой иглой. Отчетливый положительный результат (папула и покраснение >3 мм) подтверждает наличие специфических IgE к антигенам спермы. Аналогично выполняются прик-тесты с латексом (проба с латексным перчаточным экстрактом) при подозрении на латексную аллергию. Для системных аллергенов, провоцирующих вагинальные симптомы (например, пыльца или клещи домашней пыли при аллергическом вагините), используются обычные прик-тесты на эти аллергены на коже предплечья. В обзоре А. Oliveira и соавт. (2021 г.) отмечено, что кожные прик-тесты являлись основным методом диагностики в публикациях об аллергическом вагините: так, в 85% проанализированных ими случаев гиперчувствительности к сперме применялись прик-тесты и/или определение специфического IgE, а при аллергии, ассоциированной с ингаляционными аллергенами, у всех пациенток проводилось стандартное аллергологическое тестирование (прик-тесты) [13].

Лабораторные тесты могут дополнять диагностику. При подозрении на немедленный тип аллергии целесообразно определить уровень общего и специфического IgE в сыворотке (например, IgE к латексу, к распространенным аллергенам, к *Candida* spp.). Правда, для выявления IgE к семенной плазме рутинных тест-систем нет, это возможно только в исследовательских центрах. Иногда используется не прямое доказательство: у женщины с подозрением на семенную аллергию можно измерить IgE к простатическому специфическому антигену – одному из основных протеи-

нов спермы. Повышение этого показателя будет аргументом в пользу диагноза. При системных реакциях (анафилаксия) информативен уровень триптазы крови в первые часы – ее повышение говорит о массивной дегрануляции тучных клеток. Для подтверждения аллергии к *Candida* spp. некоторые специалисты используют кожные пробы внутрикожно с кандиды-антигеном или тест активации базофилов *in vitro*, однако эти методики пока не стандартизированы.

Современные методы терапии

Лечение аллергических реакций нижних отделов половых путей основывается на трех главных принципах: элиминация (устранение) аллергенов, купирование острого воспаления и восстановление барьерной функции кожи/слизистой. Терапия подразделяется на топическую (местную), системную и применение новейших биологических методов. Выбор зависит от тяжести и типа аллергии, возраста пациентки, сопутствующих состояний (например, беременности) и реакции на предшествующее лечение.

Элиминационные мероприятия

Первый и важнейший шаг – устранение контакта с аллергеном. Без этого медикаментозная терапия даст лишь временный эффект. При выявленной аллергии нужно исключить соответствующие продукты и вещества, например, проверять составы кремов, использовать гипоаллергенные средства, избегать ароматизированных продуктов и тесной синтетической одежды. При аллергии на сперму – применять барьерную контрацепцию. Медикаменты, вызывающие аллергию, отменяют. Важна корректировка привычек: избегать горячих ванн, спринцеваний, использовать гипоаллергенные средства для интимной гигиены и мягкое хлопковое белье. Для сухой кожи рекомендуют эмоленды для восстановления кожного барьера.

Топическая терапия

Местное лечение направлено на уменьшение воспаления и зуда в пораженной области. Основой являются топические кортикостероиды – кремы с глюкокортикоидами. Они обладают мощным противовоспалительным и противозудным эффектом, подавляя аллергическую реакцию кожи. При остром АКД с выраженными проявлениями обычно назначают *кортикостероид средней активности* (II–III класса по европейской классификации) кратковременно – например, крем мометазона 0,1% 1 раз в день на пораженные участки, курс 7–14 дней. Длительное использование сильных стероидов на тонкой коже гениталий нежелательно из-за риска атрофии кожи и слизистой, присоединения вторичной инфекции. Поэтому после купирования острого процесса пациентку переводят на менее мощные стероиды (гидрокортизон 1% крем) или ингибиторы кальциневрина – *такролимус* или *пимекролимус крем*. Эти негормональные иммуномодуляторы эффективны при атопических и аллергических дерматитах, их можно применять длительно, включая деликатные зоны (одобрены для лечения АД на гениталиях). Исследования показывают, что 0,1% мазь такролимуса способна успешно контролировать хронический вульварный дерматит, снижая зуд и инфильтрацию, и может использоваться как стероид-сберегающая терапия, особенно у пациенток с частыми рецидивами. Местные стероиды лучше использовать курсами при обострениях.

При присоединении вторичной инфекции, что нередко встречается при расчесах, показано соответствующее лечение: противогрибковые кремы при обострении кандидоза, антибактериальный крем при импетигизации. Однако ан-

тибактериальные кремы тоже могут выступать аллергенами (неомициновый крем – один из частых причинных аллергенов АКД вульвы).

Вагинальные формы препаратов (свечи, таблетки) обычно не используются при аллергическом вагините, кроме случаев лечения сопутствующей инфекции. Иногда назначают вагинальные свечи с эстрогеном постменопаузальным женщинам для улучшения трофики слизистой – опосредованно это может снизить проявления аллергии, укрепив слизистый барьер. Также в комплекс терапии может входить использование пробиотиков вагинальных или пероральных для коррекции микробиоты влагалища, если частые дисбиозы поддерживают воспаление. Однако данные об их эффективности при аллергическом вагините пока недостаточны, что требует дальнейших исследований.

Системная (общая) терапия

При выраженном аллергическом процессе, особенно сопровождающемся сильным зудом или системными реакциями, прибегают к системным средствам.

Антигистаминные препараты – ключевой компонент лечения аллергии. Системные антигистаминные препараты уменьшают зуд, отек и жжение. Предпочтение отдают антигистаминам II поколения, не обладающим седативным эффектом (цетиризин, лоратадин, эбастин и др.), которые можно принимать длительно. При упорном зуде возможно повышение доз до верхней границы. В ночное время либо при сопутствующей тревожности можно назначить классические H1-блокаторы I поколения (хлоропирамин, дифенгидрамин) курсом на 5–7 сут для улучшения сна. Антигистаминные препараты особенно показаны при немедленном типе аллергии – они блокируют эффекты гистамина на рецепторы и предотвращают системные реакции. Тем не менее монотерапии антигистаминами часто недостаточно, если продолжается контакт с аллергеном, поэтому их используют в комплексе с элиминацией и локальным воздействием.

Системные глюкокортикоиды – при тяжелом остром аллергическом вульвите или вагините (например, при диффузном контактном дерматите с обширным отеком и сильной болезненностью), а также при системной аллергической реакции может потребоваться короткий курс преднизолона или метилпреднизолона внутрь (например, 30–40 мг преднизолона 5 сут с быстрым снижением дозы).

Адреналин (эпинефрин) – препарат скорой помощи при острых генитальных аллергических реакциях немедленного типа. Все пациентки с подтвержденной анафилактической чувствительностью (например, известные эпизоды анафилаксии на половой акт без презерватива) должны быть обучены пользоваться автоинъектором адреналина и иметь его при себе. Введение 0,3 мл 0,1% адреналина внутримышечно в переднебоковую поверхность бедра – 1-я линия терапии при развитии системных проявлений (отек гортани, бронхоспазм, обморок и др.). После стабилизации состояния пациентку госпитализируют, наблюдают и подбирают дальнейшее лечение и аллергообследование.

Иммунотерапия аллергенами – метод, применяемый в отдельных случаях аллергии нижних половых путей. Суть данной тактики – выработка толерантности путем постепенного введения нарастающих доз аллергена. Наиболее разработана аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) при гиперчувствительности к сперме. Существуют схемы десенсибилизации: введение разведенной спермы партнера во влагалище через регулярные интервалы, начиная с сильно разведенной и постепенно увеличивая концентрацию. Такой курс проводят под наблюдением аллер-

голога; сообщается, что у ряда пациенток удается добиться снижения чувствительности и возможности вести половую жизнь без презервативов [23]. Другой подход – подкожные инъекции экстрактов семенной плазмы (например, очищенного простатического антигена) по аналогии с АСИТ при пыльцевой аллергии, но это проводится лишь в специализированных центрах. При аллергических вагинитах, обусловленных пылевыми клещами или пылью, стандартная АСИТ (подкожная или сублингвальная) на эти аллергены, проводимая аллергологом, может уменьшить как общие аллергические проявления, так и вагинальные симптомы. Так, в одном исследовании 2016 г. у 52 женщин с хроническим аллергическим вагинитом, связанным с ингаляционными аллергенами, проведение сублингвальной иммунотерапии в течение года привело к снижению боли и зуда у большинства из них, а у части – к полному исчезновению симптомов [24]. Этот метод пока не получил широкого распространения, но рассматривается как перспективное направление для пациенток, у которых невозможно избежать контакта с аллергеном (например, женщина с тяжелой сперма-анафилаксией, планирующая беременность, может пройти АСИТ спермой для безопасного зачатия).

Прочие системные средства. В редких случаях, при хроническом рецидивирующем течении аллергического дерматита гениталий, рефрактерном к описанным мерам, прибегают к средствам 2-го ряда: иммуномодуляторам и цитостатикам. В литературе описано применение коротких курсов циклопорина А при тяжелом АтД вульвы, лечение метотрексатом отдельных случаев упорного аллергического вагинита и даже применение плазмафереза. Однако эти подходы сугубо индивидуальны и используются крайне редко, только в условиях стационара при исключении инфекции и онкопроцесса.

Профилактические стратегии

Профилактика аллергических вульвовагинитов включает мероприятия по предупреждению как первичной сенсибилизации, так и рецидивов у уже сенсибилизированных пациенток.

К ключевым стратегиям относятся:

- **Патч-тестирование:** проводить патч-тестирование всем женщинам с аногенитальным зудом, не поддающимся стандартному лечению в течение 1–2 мес.
- **Исключение известных аллергенов:** при выявленных ранее определенных контактных аллергенов следует внимательно проверять составы косметики и медикаментов, с которыми возможен контакт, или выбирать альтернативы.
- **Использование барьерных средств:** при аллергии на сперму – применять презервативы из подходящего материала каждый половой акт, если не проводится специфическое лечение.
- **Санация очагов инфекции и сопутствующих заболеваний:** лечение вагинального дисбиоза, кандидоза, эндокринных нарушений (диабета), дерматозов существенно снижает риск развития вторичной аллергии.
- **Выбор гипоаллергенных средств ухода и рациональная интимная гигиена:** избегать применения агрессивных моющих субстанций, частых спринцеваний, дезодорирующих спреев, не использовать губки и мочалки. Гигиеническая продукция (прокладки, тампоны, туалетная бумага) должна быть по возможности из натуральных материалов, неокрашенной, без отдушек. Использовать в быту гипоаллергенные вещества (порошки, мыло). Новые кремы и лубриканты рекомендовано те-

стировать на небольшом участке кожи бедра, начинать применение при отсутствии реакции. Рекомендовано ежедневное подмывание теплой водой без мыла или с использованием гипоаллергенных, рН-сбалансированных средств, не содержащих отдушек и красителей.

- **Регулярное увлажнение кожи:** пациенткам с сухой и чувствительной кожей гениталий полезно длительно (постоянно) применять эмоленды после гигиенических процедур. Это уменьшает вероятность проникновения аллергенов и раздражителей. Реализация профилактических мероприятий позволяет значительно снизить частоту рецидивов аллергического вульвовагинита и улучшить качество жизни.

Контроль рецидивов

Диспансерное наблюдение. Пациентки с тяжелыми формами аллергических дерматозов нуждаются в наблюдении акушера-гинеколога, аллерголога-иммунолога и дерматолога. Частота и формат визитов зависят от тяжести заболевания. В 1-й год после купирования острого процесса целесообразны осмотры каждые 3 мес, затем 1–2 раза в год при стабильной ремиссии.

Поддерживающая терапия. В ряде случаев назначается длительное поддерживающее лечение: например, применение крема с такролимусом 2 раза в неделю на проблемные зоны для профилактики рецидива. Эта стратегия известна как протактическая при АД.

Можно рекомендовать постоянный прием негормональных антигистаминных препаратов в малой дозе, что помогает избегать обострений. Такая тактика считается безопасной в долгосрочном плане. Некоторые пациентки отмечают сезонность заболевания (весной, когда обостряются общие аллергии) – тогда за месяц до ожидаемого сезона начинают профилактически принимать антигистаминные препараты ежедневно и усиливают уход за кожей.

Обратная связь и обучение пациентки. Врачу важно объяснить женщине природу ее заболевания и то, как *избежать повторного контакта* с аллергеном. Например, если выявлена аллергия на определенный консервант (тиазолинон), перечислить ей типичные продукты, где он содержится (влажные салфетки, шампуни, гели для душа), чтобы она сама могла проверять состав используемых средств.

Пациенткам с поллинозом, у которых в сезон пыльцы обостряется вагинальный зуд, рекомендуется в эти месяцы тщательнее защищать кожу: носить хлопковое закрытое белье, часто менять одежду, чтобы убрать осевшую пыльцу, и пр.

Пациентке разъясняют, что при первых признаках обострения (возникновение зуда, легкого покраснения) необходимо принять меры: возобновить антигистаминные препараты, наносить рекомендованный крем с кортикостероидом и исключить подозрительный контакт. Часто удается купировать обострение в легкой стадии. Если же за 2–3 дня улучшения нет, пациентка должна обратиться к врачу. Такой подход предотвращает тяжелые обострения.

Доверительные отношения врача и пациентки особенно важны при хроническом течении заболевания. Пациентка должна иметь возможность связаться с врачом, задать вопросы (например, по телефону или на повторном приеме). Обучение распознаванию первых признаков рецидива, ведению дневника контактов, самостоятельному применению предписанных мазей – все это часть эффективного контроля.

Контроль за качеством жизни

Важнейший аспект – убедиться, что пациентка не испытывает существенных ограничений в повседневной актив-

ности, сексуальной жизни, социальной сфере из-за своего заболевания. При необходимости (например, страх полового акта из-за опасения аллергической реакции или др.) можно подключить психолога или сексолога для реабилитации, порекомендовать смазки и методы, повышающие комфорт интимной близости. Иногда при длительном течении заболевания у женщин формируется психосоматическое поддержание симптомов, когда даже при минимальных объективных изменениях сохраняется субъективно сильный зуд – тут помогают методы снижения стресса, поведенческая терапия.

Рекомендуется заполнение опросников качества жизни [например, дерматологический индекс качества жизни (DLQI) или специальные анкеты по сексуальному здоровью]. Если показатели DLQI остаются высокими (>10) несмотря на лечение, это сигнал пересмотреть тактику ведения пациентки.

Мониторинг сопутствующих состояний

В ходе наблюдения необходим контроль и лечение сопутствующих заболеваний. Согласованные действия специалистов – гинеколога, дерматолога, аллерголога, эндокринолога и пр. – приводят к лучшим результатам в лечении.

Таким образом, долгосрочное ведение пациенток с аллергическими реакциями гениталий направлено на поддержание ремиссии, предотвращение новых сенсibilизаций и максимальное восстановление качества жизни. Успешность такого ведения подтверждается клиническим опытом: пациентки, регулярно наблюдающиеся и соблюдающие рекомендации, значительно реже испытывают тяжелые рецидивы и живут полноценной жизнью.

Выявленные в обзоре пробелы знаний и противоречия

1. Отсутствие крупных эпидемиологических исследований распространенности генитальных аллергий – многие случаи, вероятно, не диагностируются или не публикуются, особенно легкие формы.
2. Недостаточная осведомленность акушеров-гинекологов об этой проблеме: традиционно при вульвовагините акцент делается на инфекции, тогда как аллергия может оставаться вне поля зрения. Необходимы образовательные программы, подчеркивающие, что у 20–30% пациенток с хроническим вагинитом этиология неинфекционная и часто аллергическая.
3. Спорные данные о роли грибковой сенсibilизации – разные исследования дают разный процент аллергии к *Candida spp.*, требуется больше работ с четким разделением инфекционного и аллергического компонентов.
4. Вопрос о профилактическом патч-тестировании – одни авторы ратуют за его проведение всем пациенткам с аногенитальным зудом, другие более сдержанны.
5. Необходимы дальнейшие исследования эффективности применения новых лабораторных методов диагностики аллергии, в частности теста активации базофилов.
6. Отдельного внимания заслуживают пациентки различных возрастных групп.

Эти узкие вопросы пока недостаточно освещены в исследованиях – имеющиеся данные носят разрозненный характер или основаны на экспертном мнении.

Заключение

Аллергические реакции нижних отделов половых путей у женщин – сложная междисциплинарная проблема, затрагивающая гинекологию, дерматологию и аллергологию. Обзор последних исследований показал, что, несмотря на

прогресс в понимании этой патологии, многие аспекты остаются нерешенными. Аллергические вульвовагиниты и дерматиты встречаются чаще, чем предполагалось ранее, и нередко служат причиной хронического вульвовагинального дискомфорта, особенно когда инфекционные причины исключены. Клинически они могут имитировать хронические инфекции или дерматозы, приводя к ошибочным диагнозам и неэффективному лечению. В реальной практике аллергический генез необходимо исключить у пациенток с хроническим зудом и жжением вульвы, не поддающихся стандартной терапии. Ранняя диагностика – прежде всего с помощью патч-тестирования – способна выявить конкретный аллерген и радикально изменить подход к лечению. Терапия аллергических реакций гениталий должна быть комплексной и индивидуализированной. Базовые подходы – устранение аллергенов, назначение противовоспалительных мазей (кортикостероидов, ингибиторов кальциневрина) и антигистаминных препаратов – остаются высокоэффективными при условии строгого выполнения пациенткой рекомендаций. Необходимо проведение контролируемых исследований, особенно по таким вопросам, как оптимальная длительность местной терапии при хроническом течении, эффективность и безопасность АСИТ при гиперчувствительности к сперме, роль пробиотиков и регуляции микробиоты влагалища в профилактике рецидивов (предполагается, что здоровый вагинальный микробиоценоз может снижать склонность к аллергическим воспалениям).

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Woelber L, Prieske K, Mendling W, et al. Vulvar pruritus – Causes, Diagnosis and Therapeutic Approach. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;116(8):126-33. DOI:10.3238/arztebl.2020.0126
2. Harlow BL, Wise LA, Stewart EG. Prevalence and predictors of chronic lower genital tract discomfort. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(3):545-50. DOI:10.1067/mob.2001.116748
3. Kügler K, Brinkmeier T, Frosch PJ, Uter W. [Anogenital dermatoses – allergic and irritative causative factors. Analysis of IVDK data and review of the literature]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3(12):979-86. DOI:10.1111/j.1610-0387.2005.05763.x
4. Haverhoek E, Reid C, Gordon L, et al. Prospective study of patch testing in patients with vulval pruritus. *Australas J Dermatol.* 2008;49(2):80-5. DOI:10.1111/j.1440-0960.2008.00442.x
5. Mildzikhova DR, Rodionova EE, Korsunskaya IM. Causes of allergic dermatitis in the anogenital area. *Dermatology Suppl Cons Medicum.* 2019;(1):23-6. DOI:10.26442/24143537.2019.1.190300
6. Farage MA. Vulvar susceptibility to contact irritants and allergens: a review. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;272(2):167-72. DOI:10.1007/s00404-005-0732-4
7. Jindal R. Genital contact dermatitis. *Indian J Skin Allergy.* 2025;4(1):43-51. DOI:10.25259/IJSA_56_2024
8. Corazza M, Toni G, Zedde P, et al. Contact Dermatitis of the Vulva. *Allergies.* 2021;1(4):206-15. DOI:10.3390/allergies1040019
9. Raef HS, Elmariam SB. Vulvar Pruritus: A Review of Clinical Associations, Pathophysiology and Therapeutic Management. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:649402. DOI:10.3389/fmed.2021.649402
10. Murphy PB, Atwater AR, Mueller M. Allergic Contact Dermatitis. *StatPearls.* 2025;1. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422461/> Accessed: 14.06.2025.
11. Rustemeyer T. Immunological Mechanisms in Allergic Contact Dermatitis. *Curr Treat Options Allergy.* 2022;9(2):67-75. DOI:10.1007/s40521-022-00299-1
12. Woodruff CM, Trivedi MK, Botto N, Kornik R. Allergic Contact Dermatitis of the Vulva. *Dermatitis.* 2018;29(5):233-43. DOI:10.1097/DER.0000000000000339
13. Oliveira AS, Rolo J, Gaspar C, et al. Allergic vulvovaginitis: a systematic literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;306(3):593-622. DOI:10.1007/s00404-021-06332-z
14. Lopez-Sanz C, Jimenez-Saiz R, Esteban V, et al. Mast Cell Desensitization in Allergen Immunotherapy. *Front Allergy.* 2022;3:898494. DOI:10.3389/falgy.2022.898494
15. Lavery WJ, Stevenson M, Bernstein JA. An Overview of Seminal Plasma Hypersensitivity and Approach to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):2937-42. DOI:10.1016/j.jaip.2020.04.067
16. Wagner S, Breiteneder H. The latex-fruit syndrome. *Biochem Soc Trans.* 2002;30(Pt. 6):935-40. DOI:10.1042/bst0300935
17. Gromek W, Kołdej N, Świtłała S, et al. Revisiting Latex-Fruit Syndrome after 30 Years of Research: A Comprehensive Literature Review and Description of Two Cases. *J Clin Med.* 2024;13(14):4222. DOI:10.3390/jcm13144222
18. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol.* 2016;91(4):472-8. DOI:10.1590/abd1806-4841.20164412
19. Boonstra M, Rustemeyer T, Middelkamp-Hup MA. Both children and adult patients with difficult-to-treat atopic dermatitis have high prevalences of concomitant allergic contact dermatitis and are frequently polysensitized. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1554-61. DOI:10.1111/jdv.14973
20. Neves NA, Carvalho LP, Lopes AC, et al. Successful treatment of refractory recurrent vaginal candidiasis with cetirizine plus fluconazole. *J Low Genit Tract Dis.* 2005;9(3):167-70. DOI:10.1097/01.lgt.0000171664.63976.fb
21. Ronaldson C, Fuller J, Kaur A. Patch testing with out-of-date haptens. *Australas J Dermatol.* 2025;66(S1):31-6. DOI:10.1111/ajd.14499
22. Trivedi MK, Woodruff CM, Kornik R, Botto N. Patch Testing in Vulvar Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis.* 2018;29(2):95-6. DOI:10.1097/DER.0000000000000345
23. Lavery WJ, Stevenson M, Bernstein JA. An Overview of Seminal Plasma Hypersensitivity and Approach to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):2937-42. DOI:10.1016/j.jaip.2020.04.067
24. Theodoropoulos DS, Stockdale CK, Duquette DR, Morris MS. Inhalant allergy compounding the chronic vaginitis syndrome: characterization of sensitization patterns, comorbidities and responses to sublingual immunotherapy. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(3):541-8. DOI:10.1007/s00404-016-4081-2

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Бычкова Наталия Владимировна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Кречетова Любовь Валентиновна – д-р мед. наук, зав. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Кепша Мария Александровна – мл. науч. сотр., врач научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

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

Строкова Светлана Олеговна – врач клинической лабораторной диагностики лаб. по сбору и хранению биоматериалов ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

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

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

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

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

Natalia V. Bychkova – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-6907-2817

Liubov V. Krechetova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-5023-3476

Maria A. Kepscha – MD, Jun. Res., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-4201-1360

Anna N. Mgeryan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-0574-1230

Svetlana O. Strokova – MD, clinical laboratory diagnostics physician, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-2679-4991

Andrey E. Donnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-3504-2406

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

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

Статья поступила в редакцию / Submitted: 05.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised: 26.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 20.02.2026



OMNIDOCTOR.RU

Потенциальная роль эпигенетических факторов в развитии функциональной гипоталамической аменореи

© Д.М. Ермакова, Ф.С. Рахмонова✉, Н.В. Долгушина

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

Аннотация

Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) – состояние, возникающее в результате нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у женщин репродуктивного возраста под воздействием факторов внешней среды, многие из которых широко известны. При этом остаются неизученными факторы, обуславливающие индивидуальную предрасположенность к развитию этого заболевания, а также определяющие длительность и тяжесть его течения. Эпигенетические модификации, изменяющие активность работы генов без изменения структуры ДНК, рассматриваются как наиболее перспективные маркеры многих заболеваний, в том числе вовлекающих систему гипоталамус-гипофиз. Патогенетическая роль некодирующих РНК, одного из ключевых эпигенетических регуляторов в генезе этих заболеваний, активно изучается. Более того, исследуется возможность применения некодирующих РНК при ряде заболеваний в качестве терапевтического агента. Целью обзора стала систематизация данных литературы о потенциальной роли микроРНК как одного из наиболее активно изучаемых эпигенетических регуляторов в патогенезе ФГА. Описаны основные виды эпигенетических модификаций и актуальные данные об их роли в развитии заболеваний, вовлекающих систему гипоталамус-гипофиз, а также ассоциированных с ФГА состояний. Изучение роли эпигенетических регуляторов, изменяющих свою активность под действием внешних факторов, в развитии ФГА крайне перспективно. Более того, необходимы дальнейшие исследования, направленные на понимание возможности применения эпигенетических регуляторов в качестве терапевтических агентов у пациенток с таким заболеванием с целью повышения эффективности их лечения и минимизации негативных последствий заболевания для репродуктивного и соматического здоровья.

Ключевые слова: функциональная гипоталамическая аменорея, эпигеном, эпигенетические модификации, микроРНК

Для цитирования: Ермакова Д.М., Рахмонова Ф.С., Долгушина Н.В. Потенциальная роль эпигенетических факторов в развитии функциональной гипоталамической аменореи. *Гинекология*. 2026;28(1):43–47. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203566

REVIEW

The potential role of epigenetic factors in the development of functional hypothalamic amenorrhea: A review

© Daria M. Ermakova, Farzona S. Rakhmonova✉, Nataliya V. Dolgushina

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

Abstract

Functional hypothalamic amenorrhea (FHA) is a condition that occurs as a result of a malfunction of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in women of reproductive age due to effects of environmental factors, many of which are widely known. However, the factors that determine the individual predisposition to this condition, as well as the duration and severity of its course, remain unexplored. Epigenetic modifications that alter gene activity without altering DNA structure are among the most promising markers of many diseases, including those involving the hypothalamus-pituitary system. The pathogenetic role of one of the key epigenetic regulators in the genesis of these diseases – non-coding RNAs – is actively being studied. Also, the potential of using non-coding RNAs as therapeutic agents in some conditions is being investigated. The purpose of the review was to systematize the literature data on the potential role of microRNAs as one of the most actively studied epigenetic regulators in the pathogenesis of FHA. The main types of epigenetic modifications and current data on their role in the development of diseases involving the hypothalamus-pituitary system, as well as conditions associated with FHA, are described. The study of epigenetic regulators whose activity is altered by external factors in FHA development is highly promising. Moreover, further studies are needed to evaluate the potential of epigenetic regulators as therapeutic agents in patients with FHA to improve treatment effectiveness and minimize the adverse consequences of the disease on reproductive and somatic health.

Keywords: functional hypothalamic amenorrhea, epigenome, epigenetic modifications, microRNA

For citation: Ermakova DM, Rakhmonova FS, Dolgushina NV. The potential role of epigenetic factors in the development of functional hypothalamic amenorrhea: A review. *Gynecology*. 2026;28(1):43–47. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203566

Введение

Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) – потенциально обратимое нарушение работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО) у пациенток репродуктивного возраста, характеризующееся нарушением пульсирующего режима секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и, как следствие, гонадотропных и стероидных гормонов [1]. Клинически ФГА проявляется олиго-/аменореей вследствие стойкой ановуляции, и заинтересованные в беременности пациентки сталкиваются с трудностями ее достижения [1]. Характерная для ФГА длительная гипоэстрогения в репродуктивном возрасте имеет много негативных последствий для здоровья женщины – от изменения тургора кожи до

снижения минеральной плотности костной ткани [2] и повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне эндотелиальной дисфункции и дислипидемии [3]. Пациентки с ФГА предъявляют жалобы, характерные для сексуальной дисфункции, а также на нарушение когнитивных способностей [3]. Кроме того, среди таких пациенток обнаружена высокая распространенность дисфункциональных установок и психических расстройств (наиболее часто встречается депрессия и расстройство пищевого поведения), при этом предполагается их взаимное потенцирование с ФГА [4].

Основными провоцирующими факторами ФГА считают энергетический дисбаланс алиментарного генеза или возникший в результате избыточных физических нагрузок, а

также воздействие чрезмерных по силе и/или длительности стрессоров [1]. Показано, что значительный вклад в регуляцию ГГЯО при краткосрочных и долгосрочных изменениях энергетического баланса вносит система, состоящая из активаторов А, В и фоллистатин [5]. Однако помимо подробно изучаемых причин, связанных с образом жизни и приводящих к комплексу гормональных, нейроэндокринных и метаболических изменений (в том числе к изменению продукции орексигенных и анорексигенных молекул), у пациентов с ФГА предполагается наличие генетических и эпигенетических факторов повышенной восприимчивости ГГЯО к неблагоприятному воздействию внешних факторов [6].

Эпигенетические модификации: дефиниция и виды

В середине прошлого столетия начался постепенный переход от теории абсолютного контроля функционирования организма генетическим кодом индивида к оценке влияния дополнительных регуляторов, определяющих экспрессию генов [7]. В настоящий момент геном, рассматриваемый как основа поддержания стабильности организма, неразрывно связан с эпигенетическими факторами, которые, согласно определению R. Holliday (1990 г.), представляют собой «механизмы временного и пространственного контроля генной активности в сложных организмах» [8]. Эпигеном способен изменяться под воздействием внешних факторов, к примеру ксенобиотиков, стрессоров, изменения питания, которые в сумме называют экспозомом [9]. Важно, что приобретенные эпигенетические изменения могут не только сохраняться на длительный период, но также оказывать влияние на состояние здоровья последующих поколений [10].

Основные эпигенетические модификации:

- 1) метилирование ДНК;
- 2) изменения состояния хроматина, в том числе связанные с модификацией гистонов;
- 3) трехмерная организация генома;
- 4) РНК-опосредованная регуляция генов [9].

Также активно изучаются такие механизмы, как инактивация X-хромосомы, генный импринтинг, мозаичный эффект положения гена, парамутации, моноаллельная экспрессия и др. [7].

Что касается гистоновых белков, то их основная роль заключается в поддержании структурной стабильности хромосом [9]. Хотя гистоны сами по себе в целом достаточно консервативны, в некоторых случаях они способны изменяться под влиянием факторов внешней среды [9]. Основные модификации гистонов, регулирующие скорость транскрипции генов: ацетилирование, фосфорилирование, метилирование, убиквитинирование, сумоилирование и глутатионилирование [11]. До настоящего времени изучение посттрансляционных модификаций было в большей степени направлено на процессы ацетилирования (стимулирующего транскрипцию) и метилирования (способного как стимулировать, так и ингибировать транскрипцию) [11].

Метилирование ДНК представляет собой опосредованный ДНК-метилтрансферазами процесс модификации молекулы ДНК без изменения последовательности нуклеотидов в ней [9]. Известна значимость метилирования в регуляции многих клеточных механизмов, в частности процессов репликации, транскрипции, репарации ДНК, рекомбинации и транспозиции генов [7]. Метилирование способствует определению пути клеточной дифференцировки и препятствует экспрессии экзогенных (вирусных и других) последовательностей ДНК [7]. При этом метилтрансфераза DNMT1 поддерживает стабильность существующих паттернов метилирования ДНК, а DNMT3A и DNMT3B

способствуют установлению новых паттернов под воздействием экспозома [12]. Известно, что метилирование ДНК может оказывать непосредственное воздействие на сборку факторов транскрипции, а также участвовать в модуляции структуры хроматина [11].

Метилирование ДНК и модификации гистонов влияют на трехмерную организацию генома [7]. Если два локуса хроматинового волокна находятся в непосредственной близости, существует более высокая вероятность их физического взаимодействия, при этом для перестройки паттернов экспрессии генов требуются высокодинамичные изменения конформации генов [13]. Различные районы генома разделены на отдельные самовзаимодействующие домены, называемые топологически ассоциированными, играющими важную роль в локальной регуляции транскрипции генов [13]. Изменение границ этих доменов приводит к обширным генетическим перестройкам, однако некоторые участки топологически ассоциированных доменов, вероятно, формируются специализированными или тканеспецифичными факторами транскрипции [13].

Некодирующие РНК и микроРНК, в частности, подавляют экспрессию целевого гена путем ингибирования трансляции и увеличения деградации матричных РНК и рассматриваются как одни из ключевых эпигенетических регуляторов, влияющих на многие биологические процессы, в том числе на развитие и пролиферацию клеток, апоптоз, синаптическую пластичность и энергетический метаболизм [14, 15]. Предполагается, что микроРНК модулируют активность приблизительно 30% генов, кодирующих белки [15].

Роль эпигенетических факторов в генезе ФГА

Активно изучается вклад эпигенетических механизмов (продукции хроматина, метилирования ДНК, экспрессии некодирующих РНК), влияющих на активность генов, в развитии различных заболеваний или состояний, затрагивающих активность гипоталамо-гипофизарной системы [14]. ГГЯО – пример динамически изменяющейся системы, функция которой определяется изменениями в онтогенетических и временных паттернах экспрессии генов [16]. В настоящее время исследователями изучается роль различных дистальных регуляторных элементов в регуляции активности ГГЯО [16].

Так, показано, что модификации хроматина участвуют в динамической регуляции и спецификации экспрессии ГнРГ в дифференцированных нейронах гипоталамуса [17], поддержание его перmissive состояния играет решающую роль в осуществлении правильного функционирования системы гипоталамус-гипофиз [11].

По результатам исследования A. Vorçoi и соавт. (2020 г.), нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарной оси, опосредованное изменением метилирования гена *NR3C1*, ассоциировано с увеличением риска развития депрессии [18], что также подтверждено данными систематического обзора M. Billah и соавт. (2025 г.) [19]. Кроме того, изменения уровня метилирования этого гена и гена *FKBP5* ассоциированы с развитием посттравматического стрессового расстройства [20].

Кроме того, по данным метаанализов S. Voisin и соавт. (2024 г.) и J. Chambers и соавт. (2025 г.), модификация физической активности приводит к изменению метилирования генов, участвующих в регуляции мышечного метаболизма и митохондриального функционирования, обмена липидов и углеводов [21, 22].

Накапливается все больше данных о роли самих микроРНК во всех этапах развития нервной системы, а их дисрегуляции – в возникновении аномалий развития нервной системы, психиатрических и нейродегенеративных заболе-

Таблица 1. Взаимосвязь микроРНК и ассоциированных с ФГА процессов
Table 1. Relationship of microRNAs and functional hypothalamic amenorrhea associated processes

Семейство микро-РНК	Связанные эффекты													Объект (исследуемая ткань)	Источник информации	
	Миграция и развитие нейронов ГнРГ	Экспрессия GNRH1	Синтез ГнРГ	Экспрессия LHCSR	Экспрессия LHB	Синтез ЛГ	Экспрессия FSHB	Синтез ФСГ	Синтез эстрадиола	Экспрессия KISS1	Уровень кинлептина	Время наступления полового созревания	Метаболический гомеостаз			Нейрогенез / синаптическая пластичность / пороговый уровень восприимчивости к стрессу
miR-1													↑		Мыши (мышечные клетки)	F. de Toledo и соавт. (2016 г.) [27]
miR-7					↑	↑		↑	↑					↑	Мыши (гипоталамус, гипофиз, яичники), крысы (гипоталамус)	K. Ahmed и соавт. (2017 г.) [28], C. Wang и соавт. (2019 г.) [29], L. Li и соавт. (2022 г.) [30]
miR-9	↑													↓	Человек (кровь), крысы (клеточная культура нейронов гиппокампа), мыши (обонятельный эпителий эмбрионов мышей)	X. Xian и соавт. (2022 г.) [31], G. Garaffo и соавт. (2015 г.) [32]
miR-21						↓	↓								Крысы (гипофиз, кровь)	D. Nan и соавт. (2017 г.) [33]
miR-26													↑	↑	Человек (клетки печени), мыши (клетки печени), крысы (гипокамп)	X. Fu и соавт. (2015 г.) [34], H. Xu и соавт. (2020 г.) [35], Y. Li и соавт. (2021 г.) [36]
miR-29		↓			↑	↑						↓			Мыши (нейроны гипоталамуса, гипофиз, кровь)	X. Li и соавт. (2019 г.) [37], Y. Guo и соавт. (2021 г.) [38]
miR-103													↓		Человек (клетки печени), мыши (клетки печени)	M. Trajkovski и соавт. (2011 г.) [39]
miR-105										↑					Свиньи (гранулезные клетки яичников)	Z. Fabová и соавт. (2024 г.) [40]
miR-107													↓		Человек (клетки печени), мыши (клетки печени)	M. Trajkovski и соавт. (2011 г.) [39]
miR-125													↑		Мыши (клетки крови и печени)	Liu R. и соавт. (2020 г.) [41]
miR-137					↓				↓	↓					Человек (эмбриональные клетки почек), крысы (гипоталамус, кровь)	M. Avendaño и соавт. (2024 г.) [42]
miR-144														↓	Мыши (кровь)	Y. van der Zee и соавт. (2022 г.) [43]
miR-146														↓	Крысы (гипокамп)	C. Fan и соавт. (2022 г.) [44]
miR-186						↓	↓								Крысы (аденогипофиз)	D. Nan и соавт. (2018 г.) [45]
miR-199									↓			↓			Мыши (гипоталамус)	X. Li и соавт. (2020 г.) [46]
miR-200	↑			↑	↑										Мыши (гипофиз, кровь, обонятельный эпителий эмбрионов)	H. Nasuwa и соавт. (2013 г.) [47], G. Garaffo и соавт. (2015 г.) [32]
miR-325						↓			↓	↓					Человек (эмбриональные клетки почек), крысы (гипоталамус, кровь)	M. Avendaño и соавт. (2024 г.) [42]
miR-361						↓	↓								Свиньи (гипофиз, кровь)	R. Ye и соавт. (2017 г.) [48]
miR-375			↑												Человек (клеточная линия нейронов ГнРГ)	H. Li и соавт. (2021 г.) [49]
miR-429				↑	↑										Мыши (гипофиз, кровь)	H. Nasuwa и соавт. (2013 г.) [47]
miR-433						↓	↓								Крысы (гипофиз, кровь)	D. Nan и соавт. (2017 г.) [33]
miR-488						↓	↓								Крупный рогатый скот (аденогипофиз)	H. Wang и соавт. (2021 г.) [50]
miR-505												↓			Мыши (гипоталамус)	Y. Zhou и соавт. (2019 г.) [51]
miR-513				↓											Яичники женщин (гранулезные клетки)	B. Troppmann и соавт. (2014 г.) [52]
miR-592				↓											Женщины (кровь, культура гранулезных клеток яичников)	J. Song и соавт. (2015 г.) [53]
miR-664			↓		↓	↓									Крысы (гипоталамус)	M. Ju и соавт. (2019 г.) [54]
oaR-let-7										↓					Овцы (яичники)	T. Dai и соавт. (2025 г.) [55]

Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ↑ – прямая связь, ↓ – обратная связь.

ваний [23], наиболее изученные из которых – болезни Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона, боковой амиотрофической и рассеянный склероз, для которых применение микроРНК рассматривается как новый перспективный терапевтический метод [24].

Также микроРНК рассматриваются как потенциальный биомаркер эндокринных нарушений [25], показана взаимосвязь микроРНК с регуляторными молекулами [26]. При этом в ряде исследований изучена взаимосвязь микроРНК и состояний, ассоциированных с ФГА (табл. 1).

Заключение

Исследование роли эпигенетических механизмов, запускаемых неблагоприятными внешними воздействиями, в развитии нарушений со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, и ФГА в частности, крайне перспективно с диагностической точки зрения. Кроме того, более точное понимание этих механизмов может способствовать разработке принципиально новых подходов к лечению пациенток с ФГА для повышения клинической эффективности их лечения и сохранения соматического и репродуктивного здоровья.

Раскрытие конфликта 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. Д.М. Ермакова – концептуализация, исследование, формальный анализ, написание – первоначальный вариант, написание – рецензирование и редактирование; Ф.С. Рахмонова – исследование, формальный анализ, написание – первоначальный вариант; Н.В. Долгушина – концептуализация, методология, написание – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. D.M. Ermakova – conceptualization, investigation, formal analysis, writing – original draft, writing – review & editing; F.S. Rakhmonova – investigation, formal analysis, writing – original draft; N.V. Dolgushina – conceptualization, methodology, writing – review & editing.

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 информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

1. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820945854. DOI:10.1177/2042018820945854
2. Behary P, Cominos AN. Bone Perspectives in Functional Hypothalamic Amenorrhoea: An Update and Future Avenues. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:923791. DOI:10.3389/fendo.2022.923791
3. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, et al. Functional hypothalamic amenorrhoea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(11):1049-56. DOI:10.1007/s40618-014-0169-3
4. Bonazza F, Politi G, Leone D, et al. Psychological factors in functional hypothalamic amenorrhoea: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:981491. DOI:10.3389/fendo.2023.981491
5. Perakakis N, Upadhyay J, Ghaly W, et al. Regulation of the activins-follistatins-inhibins axis by energy status: Impact on reproductive function. *Metabolism.* 2018;85:240-9. DOI:10.1016/j.metabol.2018.05.003
6. Young J. Does Genetic Susceptibility of the Gonadotropic Axis Explain the Variable Impact of Stressors Causing Functional Hypothalamic Amenorrhoea? *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1473-5. DOI:10.1210/clinem/dgaa677
7. Шуко А.Г., Веселов А.А., Юрьева Т.Н., и др. Эпигенетика и способы ее реализации. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2017;37(4):26-36 [Shchuko AG, Veselov AA, Yurieva TN, et al. Epigenetics and methods of its realization. *Sibirskii Nauchnyi Meditsinskii Zhurnal.* 2017;37(4):26-36 (in Russian)].
8. Holliday R. Mechanisms for the control of gene activity during development. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1990;65(4):431-71. DOI:10.1111/j.1469-185x.1990.tb01233.x
9. Klibaner-Schiff E, Simonin EM, Akdis CA, et al. Environmental exposures influence multigenerational epigenetic transmission. *Clin Epigenetics.* 2024;16(1):145. DOI:10.1186/s13148-024-01762-3
10. Neumann A, Sammallahti S, Cosin-Tomas M, et al. Epigenetic timing effects on child developmental outcomes: a longitudinal meta-regression of findings from the Pregnancy And Childhood Epigenetics Consortium. *Genome Med.* 2025;17(1):39. DOI:10.1186/s13073-025-01451-7
11. Kurian JR, Terasawa E. Epigenetic control of gonadotropin releasing hormone neurons. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:61. DOI:10.3389/fendo.2013.00061
12. Gao L, Emperle M, Guo Y, et al. Comprehensive structure-function characterization of DNMT3B and DNMT3A reveals distinctive de novo DNA methylation mechanisms. *Nat Commun.* 2020;11(1):3355. DOI:10.1038/s41467-020-17109-4
13. Papadogkonas G, Papamatheakis DA, Spilianakis C. 3D Genome Organization as an Epigenetic Determinant of Transcription Regulation in T Cells. *Front Immunol.* 2022;13:921375. DOI:10.3389/fimmu.2022.921375
14. Fontana L, Garzia E, Marfia G, et al. Epigenetics of functional hypothalamic amenorrhoea. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:953431. DOI:10.3389/fendo.2022.953431
15. Dergal A, Djelloul M, Trouslard J, Mounien L. An Emerging Role of microRNA in the Effect of the Endocrine Disruptors. *Front Neurosci.* 2016;10:318. DOI:10.3389/fnins.2016.00318
16. Refael T, Melamed P. Enhancing Gonadotrope Gene Expression Through Regulatory lncRNAs. *Endocrinology.* 2021;162(8):bqab116. DOI:10.1210/endo/bqab116
17. Iyer AK, Brayman MJ, Mellon PL. Dynamic chromatin modifications control GnRH gene expression during neuronal differentiation and protein kinase C signal transduction. *Mol Endocrinol.* 2011;25(3):460-73. DOI:10.1210/me.2010-0403
18. Borçoi AR, Mendes SO, Gasparini Dos Santos J, et al. Risk factors for depression in adults: NR3C1 DNA methylation and lifestyle association. *J Psychiatr Res.* 2020;121:24-30. DOI:10.1016/j.jpsychires.2019.10.011
19. Billah MM, Guo C, Mizuno K, et al. DNA methylation studies in mouse models of depression: a systematic review. *Epigenomics.* 2025;17(12):837-49. DOI:10.1080/17501911.2025.2525750
20. Miller O, Shakespeare-Finch J, Bruenig D, Mehta D. DNA methylation of NR3C1 and FKBP5 is associated with posttraumatic stress disorder, posttraumatic growth, and resilience. *Psychol Trauma.* 2020;12(7):750-5. DOI:10.1037/tra0000574
21. Voisin S, Seale K, Jacques M, et al. Exercise is associated with younger methylome and transcriptome profiles in human skeletal muscle. *Aging Cell.* 2024;23(1):e13859. DOI:10.1111/accel.13859
22. Chambers J, Roscoe CMP, Chidley C, et al. Molecular Effects of Physical Activity and Body Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2025;22(4):637. DOI:10.3390/ijerph22040637
23. Ding R, Su D, Zhao Q, et al. The role of microRNAs in depression. *Front Pharmacol.* 2023;14:1129186. DOI:10.3389/fphar.2023.1129186
24. de Souza PC, Warren Bezerra TP, de Oliveira ILR, et al. MicroRNAs in neuroplasticity: a comprehensive review of mechanisms and therapeutic strategies for neurodegenerative diseases. *Neuroscience.* 2025;585:97-106. DOI:10.1016/j.neuroscience.2025.08.034
25. Eiras MC, Pinheiro DP, Romcy KAM, et al. Polycystic Ovary Syndrome: the Epigenetics Behind the Disease. *Reprod Sci.* 2022;29(3):680-94. DOI:10.1007/s43032-021-00516-3
26. Li X, Qiu J, Liu H, et al. MicroRNA-33a negatively regulates myoblast proliferation by targeting IGF1, follistatin and cyclin D1. *Biosci Rep.* 2020;40(6):BSR20191327. DOI:10.1042/BSR20191327
27. de Toledo F, de Mendonça M, Martins AR, et al. MyomiRs as Markers of Insulin Resistance and Decreased Myogenesis in Skeletal Muscle of Diet-Induced Obese Mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:76. DOI:10.3389/fendo.2016.00076
28. Ahmed K, LaPierre MP, Gasser E, et al. Loss of microRNA-7a2 induces hypogonadotropic hypogonadism and infertility. *J Clin Invest.* 2017;127(3):1061-74. DOI:10.1172/JCI90031

29. Wang CJ, Guo HX, Han DX, et al. Pituitary tissue-specific miR-7a-5p regulates FSH expression in rat anterior adenohypophyseal cells. *PeerJ*. 2019;7:e6458. DOI:10.7717/peerj.6458
30. Li L, Zhang J, Lu C, et al. MicroRNA-7a2 Contributes to Estrogen Synthesis and Is Modulated by FSH via the JNK Signaling Pathway in Ovarian Granulosa Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8565. DOI:10.3390/ijms23158565
31. Xian X, Cai LL, Li Y, et al. Neuron secrete exosomes containing miR-9-5p to promote polarization of M1 microglia in depression. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):122. DOI:10.1186/s12951-022-01332-w
32. Garaffo G, Conte D, Provero P, et al. The Dlx5 and Foxg1 transcription factors, linked via miRNA-9 and -200, are required for the development of the olfactory and GnRH system. *Mol Cell Neurosci*. 2015;68:103-19. DOI:10.1016/j.mcn.2015.04.007
33. Han DX, Sun XL, Xu MQ, et al. Roles of differential expression of microRNA-21-3p and microRNA-433 in FSH regulation in rat anterior pituitary cells. *Oncotarget*. 2017;8(22):36553-65. DOI:10.18632/oncotarget.16615
34. Fu X, Dong B, Tian Y, et al. MicroRNA-26a regulates insulin sensitivity and metabolism of glucose and lipids. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2497-509. DOI:10.1172/JCI75438
35. Xu H, Du X, Xu J, et al. Pancreatic β cell microRNA-26a alleviates type 2 diabetes by improving peripheral insulin sensitivity and preserving β cell function. *PLoS Biol*. 2020;18(2):e3000603. DOI:10.1371/journal.pbio.3000603
36. Li Y, Fan C, Wang L, et al. MicroRNA-26a-3p rescues depression-like behaviors in male rats via preventing hippocampal neuronal anomalies. *J Clin Invest*. 2021;131(16):853. DOI:10.1172/JCI148853
37. Li X, Xiao J, Fan Y, et al. miR-29 family regulates the puberty onset mediated by a novel GnRH1 transcription factor TBX21. *J Endocrinol*. 2019;242(3):185-97. DOI:10.1530/JOE-19-0082
38. Guo Y, Wu Y, Shi J, et al. miR-29a/b1 Regulates the Luteinizing Hormone Secretion and Affects Mouse Ovation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:636220. DOI:10.3389/fendo.2021.636220
39. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature*. 2011;474(7353):649-53. DOI:10.1038/nature10112
40. Fabová Z, Loncová B, Harrath AH, Sirotkin AV. Does the miR-105-1-Kisspeptin Axis Promote Ovarian Cell Functions? *Reprod Sci*. 2024;31(8):2293-308. DOI:10.1007/s43032-024-01554-3
41. Liu R, Wang M, Li E, et al. Dysregulation of microRNA-125a contributes to obesity-associated insulin resistance and dysregulates lipid metabolism in mice. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865(5):158640. DOI:10.1016/j.bbalip.2020.158640
42. Avendaño MS, Perdices-Lopez C, Guerrero-Ruiz Y, et al. The evolutionary conserved miR-137/325 tandem mediates obesity-induced hypogonadism and metabolic comorbidities by repressing hypothalamic kisspeptin. *Metabolism*. 2024;157:155932. DOI:10.1016/j.metabol.2024.155932
43. van der Zee YY, Eijssen LMT, Mews P, et al. Blood miR-144-3p: a novel diagnostic and therapeutic tool for depression. *Mol Psychiatry*. 2022;27(11):4536-49. DOI:10.1038/s41380-022-01712-6
44. Fan C, Li Y, Lan T, et al. Microglia secrete miR-146a-5p-containing exosomes to regulate neurogenesis in depression. *Mol Ther*. 2022;30(3):1300-14. DOI:10.1016/j.ymthe.2021.11.006
45. Han DX, Xiao Y, Wang CJ, et al. Regulation of FSH expression by differentially expressed miR-186-5p in rat anterior adenohypophyseal cells. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194300. DOI:10.1371/journal.pone.0194300
46. Li X, Xiao J, Li K, Zhou Y. MiR-199-3p modulates the onset of puberty in rodents probably by regulating the expression of Kiss1 via the p38 MAPK pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518:110994. DOI:10.1016/j.mce.2020.110994
47. Hasuwa H, Ueda J, Ikawa M, Okabe M. miR-200b and miR-429 function in mouse ovulation and are essential for female fertility. *Science*. 2013;341(6141):71-3. DOI:10.1126/science.1237999
48. 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(3):341-9. DOI:10.1530/REP-16-0373
49. Li H, Li X, Zhang D, et al. MiR-375 potentially enhances GnRH expression by targeting Sp1 in GT1-7 cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2021;57(4):438-47. DOI:10.1007/s11626-020-00447-4
50. Wang HQ, Wang WH, Chen CZ, et al. Regulation of FSH Synthesis by Differentially Expressed miR-488 in Anterior Adenohypophyseal Cells. *Animals (Basel)*. 2021;11(11):3262. DOI:10.3390/ani11113262
51. Zhou Y, Tong L, Wang M, et al. miR-505-3p is a repressor of puberty onset in female mice. *J Endocrinol*. 2019;240(3):379-92. DOI:10.1530/JOE-18-0533
52. Troppmann B, Kossack N, Nordhoff V, et al. MicroRNA miR-513a-3p acts as a co-regulator of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene expression in human granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;390(1-2):65-72. DOI:10.1016/j.mce.2014.04.003
53. Song J, Luo S, Li SW. miRNA-592 is downregulated and may target LHCGR in polycystic ovary syndrome patients. *Reprod Biol*. 2015;15(4):229-37. DOI:10.1016/j.repbio.2015.10.005
54. Ju M, Yang L, Zhu J, et al. MiR-664-2 impacts pubertal development in a precocious-puberty rat model through targeting the NMDA receptor-1. *Biol Reprod*. 2019;100(6):1536-48. DOI:10.1093/biolre/iox044
55. Dai T, Wei S, Li X, et al. A novel mechanism of kisspeptin regulating ovarian granulosa cell function via down-regulating let-7b to activate ERK/PI3K-Akt pathway in Tan sheep. *Domest Anim Endocrinol*. 2025;92:106947. DOI:10.1016/j.domaniend.2025.106947

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рахмонова Фарзона Сабуровна** – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: f_rakhmonova@oparina4.ru

Ермакова Дарья Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Долгушина Наталия Витальевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

✉ **Farzona S. Rakhmonova** – Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: f_rakhmonova@oparina4.ru; ORCID: 0009-0000-6615-9426

Daria M. Ermakova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-8558-4687

Nataliya V. Dolgushina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-1116-138X

Статья поступила в редакцию / Submitted: 16.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised: 19.01.2026
Принята к печати / Accepted for publication: 20.02.2026



OMNIDOCTOR.RU

Современный взгляд на проблему сохранения фертильности у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и ранней стадией рака эндометрия

© Н.М. Подзолкова^{1,2}, А.А. Карпов^{1,2}, С.С. Лебедев^{1,2}, Р.Э. Кузнецов^{1,2}, Ю.В. Денисова^{✉1,2}, Д.А. Сычев^{2,3}, Н.П. Денисенко^{2,3}, С.Н. Тучкова^{2,3}, В.А. Алимов^{1,2}, А.М. Данилов¹, Н.Ю. Огурцова¹, Н.П. Чижиков¹, Е.И. Закурдаев¹

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

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

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Долгое время основным подходом к лечению атипической гиперплазии и ранних стадий рака эндометрия (РЭ) служило радикальное хирургическое вмешательство в объеме пангистерэктомии с/без лимфаденэктомии, обеспечивающее наиболее высокие показатели выживаемости. Ввиду тенденции к откладыванию материнства на фоне демографического кризиса на первый план вышел вопрос сохранения фертильности пациенткам молодого возраста при условии безопасности, эффективности и надлежащего контроля органосохраняющей терапии. Гормонотерапия атипической гиперплазии и начального РЭ сегодня не является новаторской и революционной методикой, однако в последние годы это направление стало развиваться наиболее активно. К настоящему времени в медицинской литературе встречается более 5 режимов гормонального лечения, при этом данные об их сравнительной эффективности неоднозначны и не все они нашли отражение в отечественных клинических рекомендациях. Основные схемы органосохраняющей гормональной терапии: 1) непрерывный пероральный прием медроксипрогестерона ацетата в дозах 160–480 либо 250–500 мг в день; 2) установка внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС); 3) подкожные инъекции агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней; 4) пероральный прием гестагенов в сочетании с установкой ЛНГ-ВМС; 5) пероральный прием гестагенов в сочетании с подкожными инъекциями агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. В представленном обзоре собраны новейшие данные, посвященные оценке клинической эффективности и репродуктивных исходов после применения гормональных препаратов изолированно или в комбинациях, а также изучению фармакогенетических биомаркеров ответа на терапию.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, фертильность, гормонотерапия, фармакогенетика

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Карпов А.А., Лебедев С.С., Кузнецов Р.Э., Денисова Ю.В., Сычев Д.А., Денисенко Н.П., Тучкова С.Н., Алимов В.А., Данилов А.М., Огурцова Н.Ю., Чижиков Н.П., Закурдаев Е.И. Современный взгляд на проблему сохранения фертильности у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и ранней стадией рака эндометрия. *Гинекология*. 2026;28(1):48–54. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203597

REVIEW

A modern view of fertility preservation in patients with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. A review

© Natalia M. Podzolkova^{1,2}, Alexey A. Karpov^{1,2}, Sergey S. Lebedev^{1,2}, Roman E. Kuznetsov^{1,2}, Yulia V. Denisova^{✉1,2}, Dmitry A. Sychev^{2,3}, Natalia P. Denisenko^{2,3}, Svetlana N. Tuchkova^{2,3}, Vladimir A. Alimov^{1,2}, Andrey M. Danilov¹, Natalia Yu. Ogurtsova¹, Nikita P. Chizhikov¹, Evgenij I. Zakurdaev¹

¹Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russian Federation

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

³Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Abstract

For a long time, the primary approach to treating atypical hyperplasia (AEH) and early-stage endometrial cancer (EC) was radical surgery, including panhysterectomy with or without lymphadenectomy, which provided the highest survival rates. In view of the tendency to postpone motherhood against the background of the demographic crisis the issue of preserving fertility in young patients has become paramount, in the case of safety, efficacy and proper control of organ-preserving therapy. Hormonal AEH and early EC therapy is not currently a novel or revolutionary method; however, in recent years this approach has seen significant development. Currently, more than five hormonal treatment regimens are available due to medical literature data, but evidence on their comparative effectiveness are ambiguous, and not all of them are reflected in Russian clinical guidelines. Basic regimens of organ-preserving hormone therapy: 1) continuous oral administration of medroxyprogesterone acetate at doses of 160–480 mg per day or 250–500 mg per day; 2) insertion of an intrauterine system with levonorgestrel (LNG-IUD); 3) subcutaneous injections of gonadotropin-releasing hormone agonists (AGNRH) at a dose of 3.75 mg Q28 days; 4) oral administration of gestagens in combination with LNG-IUD; 5) oral administration of gestagens in combination with subcutaneous injections of AGNRH. This review summarizes the latest data on the clinical efficacy and reproductive outcomes of hormonal AEH and early EC therapy, alone or in combination, and the pharmacogenetic biomarkers of treatment response.

Keywords: atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, fertility, hormone therapy, pharmacogenetics

For citation: Podzolkova NM, Karpov AA, Lebedev SS, Kuznetsov RE, Denisova YuV, Sychev DA, Denisenko NP, Tuchkova SN, Alimov VA, Danilov AM, Ogurtsova NYu, Chizhikov NP, Zakurdaev EI. A modern view of fertility preservation in patients with atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. A review. *Gynecology*. 2026;28(1):48–54. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203597

Введение

Традиционным подходом к лечению атипичической гиперплазии эндометрия (АГЭ) и начальных стадий рака эндометрия (РЭ) является радикальный хирургический метод, включающий пангистерэктомию с/без лимфаденэктомии [1], с показателями выживаемости более 90%. Тем не менее в репродуктивном возрасте консервативная гормональная органосохраняющая терапия, предложенная еще в середине прошлого века, на сегодняшний день также показывает высокую эффективность. Так, согласно результатам систематического обзора 25 исследований, охвативших 445 пациенток, общий показатель полного ответа на гормональную терапию составил 82,4% [2]. В другом проспективном когортном исследовании показатель частоты полной ремиссии при лечении АГЭ и ранней стадии РЭ приемом гестагенов внутрь составил 92,6% со средним временем достижения полного ответа по результатам гистологического исследования $7,47 \pm 2,91$ мес, однако выборка исследования оказалась невелика (всего 41 пациентка) [3]. Комбинированные подходы к лечению АГЭ и ранних стадий РЭ также продемонстрировали многообещающие результаты: частота полного ответа при сочетанном назначении агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) с летрозолом или установкой внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) в когорте 179 пациенток равнялась 94,4% (96,7% для АГЭ и 93,3% – для РЭ) [4].

Ввиду тенденции к откладыванию материнства на поздний репродуктивный период и пребывания страны в состоянии демографического кризиса методики, сохраняющие пациенткам фертильность, становятся все более актуальными, при этом в настоящее время предлагаются как фармакологические, так и нефармакологические варианты терапии. По данным литературы, при АГЭ и РЭ ранней стадии среди лекарственных препаратов лидируют применяемый внутрь медроксипрогестерона ацетат (МПА) и мегестрола ацетат (МА), вводимый посредством внутримышечных инъекций, за ними следуют аГнРГ, ЛНГ-ВМС, а также комбинация метформина и прогестина. Сегодня можно выделить 5 основных схем органосохраняющей гормональной терапии:

- 1) непрерывный пероральный прием МПА в дозах 160–480 либо 250–500 мг в день;
- 2) установка ЛНГ-ВМС;
- 3) подкожные инъекции аГнРГ в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней;
- 4) пероральный прием гестагенов в сочетании с установкой ЛНГ-ВМС;
- 5) пероральный прием гестагенов в сочетании с подкожными инъекциями аГнРГ.

Не так давно подтверждена высокая клиническая эффективность гистероскопической резекции очага РЭ с последующей гормональной терапией, а также бариатрической хирургии в рамках стратегии снижения массы тела.

Согласно клиническим рекомендациям Европейского медицинского онкологического общества от 2017 г. [5] и Национальной онкологической сети (США) от 2018 г. [6] необходимыми для назначения органосохраняющей гормональной терапии АГЭ и РЭ служат следующие критерии: гистологически подтвержденный эндометриоидный тип эндометриальной аденокарциномы; высокая степень дифференцировки клеток опухоли; отсутствие инвазии в миометрий по данным ультразвукового исследования (УЗИ) экспертного уровня или магнитно-резонансной томографии; отсутствие клинических проявлений экстрагенитального распространения опухолевого процесса; настойчивое желание пациентки сохранить фертильность; возраст менее 40 лет (желательно);

отсутствие противопоказаний к назначению гормональной терапии; подписанное информированное согласие с указанием нестандартности данного подхода к лечению АГЭ и РЭ, сопряженного с более высоким риском рецидива заболевания [7]. Для оценки инвазии опухоли в миометрий предпочтительно проведение магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием, точность которого выше, чем у трансвагинального УЗИ.

Результаты недавних исследований

В метаанализе от 2017 г., включившем 325 пациенток, проводилось сравнение между эффективностью лечения ЛНГ-ВМС и пероральным МПА у пациенток с ГЭ [8]. Авторы пришли к выводу, что лечение ЛНГ-ВМС имело более высокую скорость достижения лечебного эффекта, чем циклическое назначение МПА у пациенток без ожирения, но такую же скорость достижения терапевтического эффекта среди женщин, страдающих ожирением. Позднее другая исследовательская группа заключила, что у пациенток с ожирением являются предпочтительными аГнРГ в сочетании с ЛНГ-ВМС или пероральными ингибиторами ароматазы [9].

С целью оценки эффективности терапии, предусматривающей введение ЛНГ-ВМС у пациенток ГЭ с атипией и без нее и ранних стадий РЭ, М. Тао и соавт. на основании публикаций в базах данных PubMed, EMBASE, Web of Science и библиотеке Cochrane по состоянию на 22 апреля 2024 г. провели сетевой метаанализ, включивший 28 исследований с участием 3752 пациенток. Результаты показали, что изолированное применение ЛНГ-ВМС служит эффективной терапией АГЭ и РЭ на ранней стадии [10].

Статистический обзор и метаанализ результатов 11 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) применения ЛНГ-ВМС, оральных прогестинов, плацебо и хирургического лечения ГЭ с/без атипии показали, что ЛНГ-ВМС обеспечивает большую частоту регресса ГЭ в сравнении с оральными прогестинами при краткосрочном (до 6 мес) наблюдении (от 85 до 92 и 72% соответственно, отношение шансов – ОШ 2,94, 95% доверительный интервал – ДИ 2,10–4,13; $I^2=0\%$; 10 РКИ, 1108 участников; доказательство среднего качества) [11]. Углубленный анализ результатов исследований показал, что применение ЛНГ-ВМС ассоциировано с меньшим количеством гистерэктомий (ОШ 0,26, 95% ДИ 0,15–0,46; $I^2=19\%$; 4 РКИ, 452 участницы; доказательство низкого качества), отказов от лечения из-за побочных эффектов, связанных с гормональным воздействием (ОШ 0,41, 95% ДИ 0,12–1,35; $I^2=0\%$; 4 РКИ, 360 участниц; доказательство низкого качества), и повышением удовлетворенности пациенток лечением (ОШ 5,28, 95% ДИ 2,51–11,10; $I^2=0\%$; 2 РКИ, 202 участницы; доказательство очень низкого качества) в сравнении с применением оральных прогестинов. Что касается побочных эффектов, на фоне введения ЛНГ-ВМС чаще отмечались кровотечения/кровянистые выделения из половых путей (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,33–3,43; $I^2=78\%$; 3 РКИ, 428 участниц), реже развивалась тошнота (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,28–0,95; $I^2=0\%$; 3 РКИ, 428 участниц), чем при приеме оральных гестагенов.

Небольшое проспективное когортное исследование проведено на базе больницы охраны здоровья матери и ребенка провинции Хунань (Китай) [12]. Оно включило 56 пациенток с АГЭ и 47 пациенток с РЭ ранней стадии, составивших 2 группы:

- 1) ЛНГ-ВМС;
- 2) ЛНГ-ВМС + оральный гестаген (МПА с дозировкой 2 мг по 10 мг/сут с 5-го дня менструального цикла в течение 22 дней на 6 мес).

Эффективность лечения в группе комплексной терапии оказалась достоверно выше, чем у пациенток с ЛНГ-ВМС ($p < 0,05$). Толщина эндометрия через 6 мес терапии, а также частота побочных эффектов также являлись достоверно ниже в группе комплексного лечения ($p < 0,05$). У пациенток с РЭ ранней стадии в группе комплексной терапии оказался значительно выше уровень фертильности (55% в сравнении с 20% в группе изолированного лечения ЛНГ-ВМС).

Отечественное проспективное когортное исследование, проведенное в 2021 г., направлено на сравнительную оценку эффективности лечения ЛНГ-ВМС, аГнРГ или высокими дозами МПА, принимаемого внутрь, по отдельности и в комбинациях у пациенток с АГЭ и РЭ ранней стадии [13]. Всего 418 пациенток с АГЭ ($n=228$) и ранней стадией РЭ ($n=190$) в возрасте 19–46 лет получали гормонотерапию. Общая частота полной ремиссии составила 96% у пациенток с АГЭ и 88% – у пациенток с РЭ ($p < 0,001$). Лишь изолированная терапия АГЭ МПА уступала другим (МПА, ЛНГ-ВМС + контрольный кюретаж через 3 и 6 мес, ЛНГ-ВМС + аГнРГ, ЛНГ-ВМС + 3 контрольных кюретажа) по эффективности (частота полной ремиссии 87% и $p=0,009$; 98%, 95%, 100% соответственно; $p > 0,05$). Из четырех схем гормонального лечения, используемых при РЭ, схема ЛНГ-ВМС + аГнРГ + 3 контрольных кюретажа превосходила остальные (частота полной ремиссии 96%; $p=0,026$), где выполнены 2 контрольных кюретажа или назначен пероральный МПА. Медиана наблюдения за 339 пациентками составила 33 мес, 68% ($n=232$) желали забеременеть, 38% ($n=89$) из них использовали вспомогательные репродуктивные технологии. Частота рождаемости составила 42% ($n=97$), частота рецидивов – 26% (50/196) в группе АГЭ и 36% (51/143) – в группе РЭ ($p=0,05$). Таким образом, гормональная терапия АГЭ и ранней стадии РЭ путем введения ЛНГ-ВМС превосходила другие схемы, включая МПА, однако по-прежнему имелся высокий риск рецидива. Показатели беременности после лечения оказались удовлетворительными и могут быть улучшены путем более широкого применения программ вспомогательных репродуктивных технологий, безопасность которых не вызывает сомнений.

В ходе ретроспективного анализа данных 79 пациенток, получавших внутрь высокие дозы МПА по поводу АГЭ и РЭ ранней стадии, полный ответ отмечен в 91,1% случаев. Медианное время его достижения составило 26,0 и 40,0 нед для пациентов с АГЭ и РЭ G1 соответственно. Важно отметить, что 27 (39,7%) пациенток достигли полного ответа более чем через 6 мес лечения, 8 (11,8%) – более чем через год лечения. Частота рецидивов составила 52,9% для АГЭ и 64,7% – для РЭ G1 [14]. Систематический обзор S. Piatek и соавт. предполагает более высокую эффективность протокола с высокими дозами прогестинов [15]. В качестве монотерапии рекомендуемые дозы для МА составляют 160–320 мг в день, а для МПА – 400–600 мг в день [1].

В ходе метаанализа от 2020 г., в котором сравнивался изолированный прием МА и в сочетании с метформинном при АГЭ и РЭ ранней стадии ($n=150$), показано, что их сочетанный прием сопровождался более высокой частотой ремиссий (34,3% против 20,7%, ОШ 2,0, 95% ДИ 0,89–4,51; $p=0,09$) [16].

Согласно данным более свежего РКИ, результаты которого опубликованы в 2024 г., медианное время до наступления ремиссии в группах МА + метформин и МА отдельно составило 6,3 (3,5, 8,3) и 6,8 (4,0, 9,3) мес соответственно ($p=0,193$) с 2-летней кумулятивной частотой ремиссии 98,6 и 98,5% соответственно ($p=0,879$). Долгосрочные результаты наблюдения свидетельствуют об отсутствии существенной разницы во времени достижения полной ремиссии и безрецидивной выживаемости между данными двумя вариантами

консервативного лечения пациенток с АГЭ и РЭ ранней стадии [17].

Современные литературные данные свидетельствуют, что комбинированное лечение, включающее гистероскопическую резекцию с последующим пероральным приемом прогестинов, применением ЛНГ-ВМС или аГнРГ, по-видимому, является эффективной альтернативой традиционному сохраняющему фертильность лечению у молодых женщин с эндометриальной карциномой эндометрия и АГЭ [18]. Показано, что оно позволяет достоверно определить стадию опухоли и степень инвазии в миометрий, а также провести оптимальную циторедукцию, повышая терапевтический эффект применяемых следующим этапом прогестинов [19].

I. Mazzon и соавт. в 2005 г. впервые описали трехэтапную гистероскопическую резекцию очаговой эндометриальной карциномы эндометрия, состоящую из резекции опухолевого очага (I этап), эндометрия, прилегающего к очагу (4–5 мм кнаружи; II этап), и миометрия, лежащего под очагом (3–4 мм; III этап). При подтверждении диагноза эндометриальной карциномы 1-й степени (G1) без инвазии в миометрий по данным гистологического исследования назначалась медикаментозная терапия МА (160 мг в день) в течение 6 мес [20].

В 2019 г. P. Giampaolino и соавт. описали комбинированное лечение, подразумевавшее два варианта хирургического вмешательства в зависимости от диагноза ранней эндометриальной карциномы либо гиперплазии эндометрия с атипией. Пациенткам с диагнозом ранней эндометриальной карциномы выполнялась гистероскопическая резекция по трехэтапной методике I. Mazzon и соавт. от 2005 г., которая дополнялась несколькими биопсиями эндометрия в случайных участках; после гистологического подтверждения диагноза (ранняя эндометриальная карцинома G1 в резецированном очаге, при этом окружающий эндометрий и подлежащий миометрий интактны) вводилась ЛНГ-ВМС. При диагностике гиперплазии эндометрия хирургическое лечение состояло из поверхностной резекции эндометрия с сохранением базального слоя, ЛНГ-ВМС вводилась сразу после процедуры [21].

При появлении первых данных об использовании гистероскопии у пациенток с РЭ ранней стадии возникли споры о безопасности данной процедуры при наличии неопластического процесса ввиду риска распространения опухолевых клеток в брюшную полость под давлением жидкости, нагнетаемой в полость матки во время данной процедуры. Так, результаты систематического обзора и метаанализа, проведенного N. Polyzos и соавт. в 2010 г. и включившего 1015 пациенток с РЭ и предоперационной диагностической гистероскопией и без нее, продемонстрировали значительно более высокую частоту выявления атипических клеток при цитологическом исследовании перитонеальной жидкости, что свидетельствовало о прогрессировании опухолевого процесса (ОШ 1,78, 95% ДИ 1,13–2,79; $p=0,013$) при использовании гистероскопии у пациенток с РЭ [22]. Риск диссеминации оказался достоверно выше при использовании изотонического раствора хлорида натрия и достижении давления при инфузии 100 мм рт. ст. и выше. Согласно более ранним данным риск диссеминации опухолевых клеток в брюшную полость отсутствовал при давлении в полости матки в ходе перфузии жидкости < 70 мм рт. ст. [23]. Однако в ходе более крупного систематического обзора от 2011 г., включившего 2944 пациентки, Y. Chang и соавт. не обнаружили статистически значимой корреляции между внутриматочным давлением при инфузии жидкости в ходе предоперационной гистероскопии и выявлением атипических клеток в перитонеальной жидкости [24]. Они также пришли к выводу, что предопераци-

онная гистероскопия не влияет на прогноз. Таким образом, важнейшим фактором риска распространения опухолевого процесса при гистероскопии (гистерорезектоскопии) служит давление потока жидкости, поддержание которого на уровне <70 мм рт. ст. обеспечивает минимизацию риска экстравазации жидкости и распространения опухолевых клеток. Следовательно, для безопасного проведения процедуры следует использовать наименьшее давление, обеспечивающее адекватное растяжение стенок полости матки [25].

Целью консервативного лечения является получение полного ответа – отрицательных результатов гистологического исследования. Суммарные показатели полного ответа после консервативного лечения с предшествующим гистероскопическим иссечением очага опухоли или без него при ранней стадии низкодифференцированной эндометриальной карциномы высоки и составляют от 75 до 79,4% [26, 27]. Значительно более высокие показатели полного ответа достигаются при сочетании гистероскопической резекции с последующим лечением прогестином, либо пероральным, либо в составе ЛНГ-ВМС, которые варьируются от 90 до 95,3%. Высокие дозы пероральных прогестинов показали полную частоту ответа от 76,3 до 77,7%, а ЛНГ-ВМС в сочетании с пероральными прогестинами – от 71,3 до 72,9% [2, 18, 27, 28].

Пациентки, получавшие пероральные прогестины, имеют более высокие показатели беременности и родов живым плодом, чем те, которым произведена лишь установка ЛНГ-ВМС. Так, в ходе метаанализа и систематического обзора, включившего 28 исследований и 1038 пациенток, показатель беременности в группе, получавшей пероральные прогестины, составил 34%, а показатель родов живым плодом – 20% [29]. В группах ЛНГ-ВМС и ЛНГ-ВМС + пероральный прогестин показатели беременности составили 18 и 40% соответственно, а показатели живорождений – 14 и 35% соответственно. Обнаружено, что комбинированное лечение с гистероскопической резекцией и последующей гормональной терапией позволяло достичь более высоких показателей живорождения, чем при использовании только перорального прогестагена [30].

Метаанализ от 2018 г. показал, что гистероскопическая резекция с последующей терапией прогестином сопровождалась полным ответом и частотой рецидивов 95,3% (95% ДИ 87,8–100%) и 14,1% (95% ДИ 7,1–26,1%) соответственно [28].

В ходе ретроспективного исследования от 2024 г., включившего 124 пациентки, сделаны следующие выводы: изолированный прием перорального прогестина сопровождался более быстрым достижением полного ответа на терапию, чем изолированное использование ЛНГ-ВМС, в то время как изолированное использование ЛНГ-ВМС в сравнении с изолированным использованием перорального прогестина ассоциировано с более низкой частотой рецидивов. Сочетанное назначение ЛНГ-ВМС и оральное прогестина не имело преимуществ в отношении частоты полного ответа на терапию и рецидивов [31].

Данные метаанализа от 2024 г., сравнивающего эффективность ЛНГ-ВМС (n=365) и оральных прогестинов (n=459), показали, что частота полного ответа в течение 12 мес терапии составила 82% (95% ДИ 69–91%) после лечения пероральным прогестином и 95% (95% ДИ 81–99%) – после лечения ЛНГ-ВМС, после удаления выбросов – 86% (95% ДИ 75–92%) и 96% (95% ДИ 91–99%) соответственно [32]. Объединенный показатель наступления беременности составил 50% (95% ДИ 35–65%) для группы приема внутрь прогестина и 35% (95% ДИ 23–49%) – после лечения с использованием ЛНГ-ВМС. Эти данные подтверждают невозможность рекомендовать один из вариантов лечения как предпочтительный.

В ходе более крупного метаанализа от 2024 г., включившего 35 наблюдательных исследований (624 пациентки) подтверждено, что гистероскопическая резекция с последующей терапией прогестином сопровождается наибольшей частотой родов живым плодом (22%; 95% ДИ 7,0–38%) и ремиссий (84%; 95% ДИ 68–100%) с относительно низкими показателями рецидива (9,3%; 95% ДИ 0,0–18%). Изолированное применение оральных прогестинов ассоциировано с более низкими показателями живорождений (19%; 95% ДИ 13–25%) и ремиссии (77%; 95% ДИ 69–84%), но сопровождается самыми высокими показателями рецидива – 28% (95% ДИ 17–39%). При изолированном применении ЛНГ-ВМС отмечается наименьшая частота родов живым плодом (14%; 95% ДИ 4,0–23%) и ремиссий (72%; 95% ДИ 50–94%), но при этом – самые низкие показатели рецидива (2,1%; 95% ДИ 0,0–5,9%) [33].

Таким образом, комбинированный подход, состоящий из гистероскопической резекции опухоли с последующим применением пероральных прогестинов и/или ЛНГ-ВМС, служит наиболее эффективным методом лечения, сохраняющим фертильность, с точки зрения частоты как полного ответа, так и родов живым плодом по сравнению с другими вариантами лечения (уровень доказательности II, степень В согласно клиническим рекомендациям по лечению карциномы эндометрия), направленным на сохранение фертильности, разработанным совместными экспертами европейских обществ онкогинекологии, репродукции человека и эмбриологии, гинекологической эндоскопии [34].

Следует учитывать, что на чувствительность к любому варианту органосохраняющего лечения влияет ряд индивидуальных генетических особенностей, которые активно исследуются в рамках фармакогенетики – раздела клинической фармакологии, изучающей различные полиморфизмы генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, которые опосредованно могут повышать или ослаблять силу лекарственных взаимодействий.

Фармакогенетика препаратов, применяемых в рамках гормонотерапии

Индивидуальная генетически обусловленная чувствительность к ЛНГ изучена недостаточно. Из инструкции по медицинскому применению ЛНГ-ВМС известно, что ЛНГ метаболизируется путем восстановления Δ4-3-оксо-группы и гидроксирования в позициях 2α, 1β и 16β с последующим конъюгированием. При этом фермент CYP3A4, принимающий участие в окислительном метаболизме ЛНГ, вероятно, менее значим для биотрансформации, чем процессы восстановления и конъюгирования, что подтверждено в исследовании чилийских авторов [35]. Авторы не обнаружили статистически значимой связи между фармакокинетическими параметрами и изученными полиморфизмами гена CYP3A4/5.

В полноэкзомном ассоциативном исследовании изучали генетические маркеры, связанные с нежелательными реакциями (НР) ЛНГ [36]. В исследование включены 104 пациентки, из них 52 женщины основной группы, у которых развились НР, и 52 пациентки контрольной группы. Для полноэкзомного секвенирования отобраны 7 пациенток основной группы и 8 контрольной. Проанализировано 13 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с сигнальным путем, опосредованным интегрином, и пролиферацией клеток, использовалась платформа MassARRAY. При анализе 49 случаев основной группы и 52 контрольных пациенток обнаружено два значимых варианта с точки зрения развития НР при применении ЛНГ – rs7255721 гена *ADAMTS10* и rs1042522 гена *TP53*.

В отличие от ЛНГ-ВМС МПА при приеме внутрь обладает более низкой биодоступностью из-за интенсивного ме-

таболизма, однако как его биотрансформация, так и фармакогенетические биомаркеры ответа изучены недостаточно. Цитохромы P450, участвующие в метаболизме МПА, идентифицированы с использованием микросом печени человека и рекомбинантных цитохромов человека [37]. Из 12 исследованных рекомбинантных цитохромов, включая CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5, только CYP3A4 продемонстрировал метаболическую активность в его отношении. Кроме того, при изучении метаболитов I фазы биотрансформации МПА получены данные о трех основных метаболитах, образующихся путем гидроксирования преимущественно под действием CYP3A4 [38]. При исследовании межлекарственных взаимодействий среди женщин с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, которые получали антиретровирусную терапию на основе эфавиренза и рифампицина в сочетании с изониазидом, метаболизм МПА не отличался у медленных метаболизаторов по CYP2B6 по сравнению с нормальными метаболизаторами по CYP2B6, так же как и у медленных ацетиляторов по NAT2 в сравнении с быстрыми ацетиляторами [39]. Следовательно, не получено связи между фенотипом по CYP2B6 и фармакокинетическими параметрами МПА.

Таким образом, наиболее вероятными маркерами для прогнозирования эффективности и безопасности терапии ЛНГ и МПА остаются полиморфизмы генов CYP3A4/5, при этом перспективным направлением являются поиск новых генетических факторов ответа на ЛНГ и МПА и их дальнейшая валидация в проспективных исследованиях.

В отношении трипторелина, синтетического аналога природного GnRH, ингибирующего секрецию гонадотропинов, известно, что он метаболизируется локально в тканях с образованием C-концевых фрагментов, вероятно, без участия ферментов системы цитохрома P450 и выводится печенью и почками [40]. На данный момент метаболиты трипторелина не идентифицированы [41] и нет доказательств того, что трипторелин является субстратом или ингибитором ферментов цитохрома P450, поэтому взаимодействие с другими лекарственными препаратами на уровне данной ферментной системы маловероятно.

Длительность гормонотерапии и последующее наблюдение

Согласно действующим клиническим рекомендациям как Российского общества акушерства и гинекологии, так и зарубежных сообществ в качестве контроля гормонотерапии рекомендуется выскабливание полости матки (прицельная биопсия эндометрия) под гистероскопическим контролем спустя 3–4 и 6 мес после начала терапии. При недостижении лечебного патоморфоза спустя 6 мес показано хирургическое вмешательство в полном объеме [1]. При частичном гистологическом ответе возможно продолжение лечения в течение 3–6 мес [42]. При полном ответе на терапию и желании пациентки отложить беременность после завершения курса назначение поддерживающей терапии гестагенами (пероральными формами или установкой ЛНГ-ВМС) ассоциировано со снижением риск рецидива [1]. Аналогичным образом препятствует развитию рецидива назначение поддерживающей гормонотерапии после родов при планировании последующих беременностей [13]. При этом необходимо строгое динамическое наблюдение пациентки врачом-акушером-гинекологом/онкологом с назначением контрольных трансвагинальных УЗИ каждые 6 мес. Показаниями к выскабливанию полости матки под контролем гистероскопии после окончания гормонотерапии служат лишь аномальные маточные кровотечения либо обнаружение патологии эндометрия при УЗИ.

Согласно результатам систематического обзора от 2023 г., включившего 365 пациенток, 270 из которых назначена повторная терапия прогестинами (в большинстве – 94,5% случаев – МПА или МА), а 95 – проведена гистерэктомия, повторный курс гормонотерапии сопровождался высокой частотой полного ответа – у 219 (81,1%) пациенток – с кумулятивной его частотой через 3, 6 и 9 мес лечения 22,8, 51,7 и 82,6% соответственно [43]. Тем не менее повторное лечение прогестинами ассоциировано с довольно высоким риском рецидива заболевания (ОШ 6,78, 95% ДИ 1,99–23,10), что свидетельствует о необходимости тщательного мониторинга состояния эндометрия данной когорты пациенток. Пятьдесят одна (14,0%) пациентка после рецидива забеременела.

Заключение

В настоящее время не существует единого протокола, сохраняющего фертильность, лечения АГЭ и ранней стадии РЭ. Из возможных вариантов органосохраняющей терапии наиболее распространен пероральный прием гестагенов, доказавший свою эффективность, однако побочные эффекты при системном воздействии служат фактором, снижающим комплаенс пациенток. Снизить частоту нежелательных системных эффектов позволяет применение ЛНГ-ВМС изолированно либо в сочетании с пероральными гестагенами, агНРГ или метформинном, ассоциированное с низкой частотой рецидивов. С целью определения целесообразности сохраняющего фертильность лечения у пациенток с ранней стадией РЭ следует определять молекулярный подтип последнего ввиду наличия корреляции между ним и частотой достижения полного лекарственного патоморфоза. Необходимым дополнением гормонотерапии служит гистерорезектоскопия, обеспечивающая визуализацию с получением надлежащего образца операционного материала – биоптата эндометрия и удалением очага опухоли при наличии последнего. Наиболее перспективными маркерами для прогнозирования эффективности и безопасности терапии ЛНГ и МПА являются полиморфизмы генов CYP3A4/5. Окончание курса гормонотерапии должно сопровождаться назначением поддерживающего лечения в случае дальнейшего откладывания реализации репродуктивной функции с тщательным динамическим наблюдением. В случае рецидива возможно назначение повторного курса органосохраняющего лечения. При недостижении полного ответа спустя 6 мес терапии следует рассмотреть смену тактики на хирургическую. Для определения наиболее эффективного варианта гормонотерапии требуются дальнейшие исследования.

Раскрытие конфликта 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. Н.М. Подзолкова – концептуализация; Ю.В. Денисова – написание (первоначальный вариант); А.А. Карпов, С.С. Лебедев, Р.Э. Кузнецов, Д.А. Сычев, Н.П. Денисенко, С.Н. Тучкова, В.А. Алимов, А.М. Данилов, Н.Ю. Огурцова, Н.П. Чижиков, Е.И. Закурдаев – написание (рецензирование и редактирование).

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. N.M. Podzolkova – conceptualization; Yu.V. Denisova – writing (original draft preparation); A.A. Karpov, S.S. Lebedev, R.E. Kuznetsov, D.A. Sychev, N.P. Denisenko, S.N. Tuchkova, V.A. Alimov, A.M. Danilov, N.Yu. Ogurtsova, N.P. Chizhikov, E.I. Zakurdaev – writing (review & editing).

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 информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31:12-39.
- Qin Y, Yu Z, Yang J, et al. Oral Progestin treatment for early-stage endometrial Cancer: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:1081-91.
- Xi Y, Liu G, Liu D, et al. Efficacy and pregnancy outcomes of hysteroscopic surgery combined with progestin as fertility-sparing therapy in patients with early stage endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(2):583-90.
- Chen J, Cao D, Yang J, et al. Oncological and reproductive outcomes for gonadotropin-releasing hormone agonist combined with aromatase inhibitors or levonorgestrel releasing intra-uterine system in women with endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(12):1561-7.
- Colombo N, Creutzberg C, Querleu D, et al. Appendix 5: Endometrial cancer: eUpdate published online 8 June 2017 (www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers). *Ann Oncol*. 2017;28:iv153-6.
- Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, Version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16:170-99.
- Obermair A, Baxter E, Brennan DJ, et al. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: Current state and future strategies. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63:417-31.
- Yuk JS, Song JY, Lee JH, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems versus oral cyclic medroxyprogesterone acetate in endometrial hyperplasia therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1322-9.
- Emons G, Grundker C. The role of gonadotropin-releasing hormone (gnrh) in endometrial cancer. *Cells*. 2021;10(2):292.
- Tao M, Wu T, Zhou X, et al. Comparative effects of different treatments based on the levonorgestrel intrauterine system in endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia patients: a network meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;310(3):1315-29.
- Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD012658.
- Fang F, Xu H, Wu L, et al. LNG-IUS combined with progesterone ameliorates endometrial thickness and pregnancy outcomes of patients with early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia. *Am J Transl Res*. 2021;13(5):5412-9.
- Novikova OV, Nosov VB, Panov VA, et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021;161(1):152-9.
- Tamauchi S, Nakagawa A, Yoshida K, et al. Update on the oncologic and obstetric outcomes of medroxyprogesterone acetate treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024;50(9):1614-21.
- Piatek S, Michalski W, Sobiczewski P, et al. The results of different fertility-sparing treatment modalities and obstetric outcomes in patients with early endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia: Case series of 30 patients and systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:139-47.
- Casadio P, Guasina F, Talamo MR, et al. Conservative hysteroscopic treatment of stage I well differentiated endometrial cancer in patients with high surgical risk: A pilot study. *J Gynecol Oncol*. 2019;30:e62.
- Dong YT, Guan J, Yang BY, et al. The long-term efficacy of metformin in megestrol acetate-based fertility-sparing treatment for patients with endometrial atypical hyperplasia and endometrioid endometrial cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2024;104(10):729-35.
- Gallo A, Catena U, Saccone G, et al. Conservative surgery in endometrial cancer. *J Clin Med*. 2021;11(1):183.
- Falcone F, Laurelli G, Losito S, et al. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(1):e2.
- Mazzoni I, Corrado G, Morricone D, et al. Reproductive preservation for treatment of stage ia endometrial cancer in a young woman: Hysteroscopic resection. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:974-8.
- Giampaolino P, Di Spiezo Sardo A, Mollo A, et al. Hysteroscopic endometrial focal resection followed by levonorgestrel intrauterine device insertion as a fertility-sparing treatment of atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a retrospective study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(4):648-56. DOI:10.1016/j.jmig.2018.07.001
- Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S, et al. Intraoperative dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(2):261-7.
- Kahramanoglu I. Hysteroscopic treatments for endometrial malignancies and premalignancies: state of the art. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2021;30(5):272-7.
- Chang YN, Zhang Y, Wang YJ, et al. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;96(4):957-61.
- AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide; Munro MG, Storz K, et al. AAGL practice report: practice guidelines for the management of hysteroscopic distending media: Replaces Hysteroscopic Fluid Monitoring Guidelines. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000;7:167-8.
- Guillon S, Popescu N, Phelippeau J, et al. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;146:277-88.
- Lucchini SM, Esteban A, Nigra MA, et al. Updates on conservative management of endometrial cancer in patients younger than 45 years. *Gynecol Oncol*. 2021;161:802-9.
- Fan Z, Li H, Hu R, et al. Fertility-preserving treatment in young women with grade 1 presumed stage ia endometrial adenocarcinoma: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28:385-93.
- Wei J, Zhang W, Feng L, et al. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8034.
- Herrera Cappelletti E, Humann J, Torrejon R, et al. Chances of pregnancy and live birth among women undergoing conservative management of early-stage endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022;28:282-95.
- Kim NK, Choi CH, Seong SJ, et al. Treatment outcomes according to various progestin treatment strategies in patients with atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia – Multicenter retrospective study (KGOG2033). *Gynecol Oncol*. 2024;183:68-73.
- Suzuki Y, Ferris JS, Chen L, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device therapy vs oral progestin treatment for reproductive-aged patients with endometrial intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2024;116(5):653-64.
- Ogunbiyi MO, Oxley S, Graham R, Olaitan A. The oncological and reproductive outcomes of fertility-preserving treatments for stage 1 grade 1 endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2024;44(1):2294329.
- Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Facts Views Vis Obgyn*. 2023;15(1):3-23.
- Moreno I, Quiñones L, Catalán J, et al. Influencia de polimorfismos genéticos de CYP3A4/5 en la farmacocinética de levonorgestrel: estudio piloto. *Biomedica*. 2012;32(4):570-7 (in Spain).
- Zhu W, Zhang J, Yuan X, et al. Whole-exome sequencing reveals novel candidate single nucleotide variations for preventing adverse effects of levonorgestrel implantation. *Pharmacogenomics*. 2021;22(18):1185-99.
- Kobayashi K, Mimura N, Fujii H, et al. Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. *Clin Cancer Res*. 2000;6(8):3297-303.
- Zhang JW, Liu Y, Zhao JY, et al. Metabolic profiling and cytochrome P450 reaction phenotyping of medroxyprogesterone acetate. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(11):2292-8.
- Haas DW, Mngqibisa R, Francis J, et al. Pharmacogenetics of interaction between depot medroxyprogesterone acetate and efavirenz, rifampicin, and

- isoniazid during treatment of HIV and tuberculosis. *Pharmacogenet Genomics*. 2022;32(1):24-30.
40. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 - Triptorelin. 2023.
41. Food and Drug Administration. Prescribing Information: TRELSTAR. 2018. Available at: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclcfndmkaj/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208956s000lbl.pdf. Accessed: 03.07.2025.
42. Gullo G, Etrusco A, Cucinella G, et al. Fertility-sparing approach in women affected by stage I and low-grade endometrial carcinoma: an updated overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22:11825.
43. Murakami I, Machida H, Morisada T, et al. Effects of a fertility-sparing re-treatment for recurrent atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a systematic literature review. *J Gynecol Oncol*. 2023;34(4):e49.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Денисова Юлия Вадимовна** – канд. мед. наук, акушер-гинеколог ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Yulia.sheveleva.97@mail.ru

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

Карпов Алексей Андреевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр., зам. глав. врача по хирургии ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», доц. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 9877-4166

Лебедев Сергей Сергеевич – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр., зам. глав. врача по онкологии ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», проф. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 2736-0683

Кузнецов Роман Эдуардович – д-р мед. наук, доц., зав. гинекологическим отд.-нием №22 ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – акад. РАН, проф. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО, науч. рук. Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». SPIN-код: 4525-7556

Денисенко Наталья Павловна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО, ст. науч. сотр. Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». SPIN-код: 5883-6249

Тучкова Светлана Николаевна – мл. науч. сотр. отд. предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, мл. науч. сотр. отд. фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Алимов Владимир Александрович – канд. мед. наук, зав. онкогинекологическим отд.-нием №70 ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 6262-0720

Данилов Андрей Михайлович – онколог ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»

Огурцова Наталия Юрьевна – врач-онколог ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»

Чижиков Никита Павлович – зав. патологоанатомическим отд.-нием ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»

Закурдаев Евгений Иванович – канд. мед. наук, отв. за биопсийный раздел работы патологоанатомического отд.-ния ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина». SPIN-код: 2404-1579

✉ **Yulia V. Denisova** – Cand. Sci. (Med.), Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: Yulia.sheveleva.97@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1753-0537

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

Alexey A. Karpov – D. Sci. (Med.), Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-5142-1302

Sergey S. Lebedev – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-5366-1281

Roman E. Kuznetsov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-1061-4271

Dmitry A. Sychev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Prof. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Natalia P. Denisenko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Svetlana N. Tuchkova – MD, Jun. Res., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Petrovsky National Research Center of Surgery. ORCID: 0009-0001-2744-2752

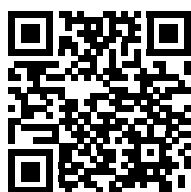
Vladimir A. Alimov – Cand. Sci. (Med.), Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6423-3917

Andrey M. Danilov – MD, Oncol., Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center. ORCID: 0009-0009-1292-2807

Natalia Yu. Ogurtsova – MD, Oncol., Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center. ORCID: 0000-0002-9762-6266

Nikita P. Chizhikov – MD, head of the pathological anatomy department, Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center. ORCID: 0009-0004-0584-8657

Evgenij I. Zakurdaev – Cand. Sci. (Med.), Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center. ORCID: 0000-0001-8613-9609



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / Submitted: 05.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised: 04.11.2025
Принята к печати / Accepted for publication: 20.02.2026

Применение медицинского озона в лечении некоторых заболеваний шейки матки

© Л.Ф. Зайнетдинова^{✉1}, Л.Ф. Телешева¹, Е.Е. Привалова², В.В. Хахулина²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

²АО «Центр семейной медицины», Челябинск, Российская Федерация

Аннотация

Смесь озона с кислородом (O₃-O₂) в соотношении 5% озона и 95% кислорода получила название «медицинский озон». Озонотерапия – это использование озон-кислородной смеси в лечении широкого спектра заболеваний. В настоящее время она нашла применение в различных отраслях медицины, особенно при лечении гнойных ран, воспалительно-дегенеративных заболеваний, расстройств кровообращения. Низкие концентрации озона, применяемые с лечебной целью, не вызывают развития токсических эффектов. В этом случае озон способен оказывать иммуномодулирующий, противовоспалительный, бактерицидный, противовирусный, фунгицидный, антигипоксический, репаративный и другие эффекты. Озонотерапия показала эффективность при лечении доброкачественных заболеваний шейки матки, в том числе ассоциированных с ВПЧ, что обосновывает перспективы ее дальнейшего исследования в этой области медицины. В случае тяжелой дисплазии озонотерапия может рассматриваться как вспомогательный метод реабилитации, а не замена хирургического лечения.

Ключевые слова: шейка матки, медицинский озон, противовоспалительные средства, противовирусные средства, заболевания шейки матки, вирусы папилломы человека

Для цитирования: Зайнетдинова Л.Ф., Телешева Л.Ф., Привалова Е.Е., Хахулина В.В. Применение медицинского озона в лечении некоторых заболеваний шейки матки. *Гинекология*. 2026;28(1):55–59. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203564

REVIEW

Medical ozone for the treatment of certain cervical diseases: A review

© Larisa F. Zaynetdinova^{✉1}, Larisa F. Telesheva¹, Evgeniya E. Privalova², Victoria V. Khakulina²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

²Family Medicine Center, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract

The mixture of ozone and oxygen (O₃-O₂, 5:95) is called "medical ozone." Ozone therapy, which uses an ozone-oxygen mixture, is applied for a wide range of diseases, including certain cervical diseases. It is also used in other branches of medicine, such as the treatment of purulent wounds, inflammatory-degenerative diseases, and circulatory disorders. In cervical diseases, low concentrations of ozone used therapeutically do not cause toxic effects and exhibit immunomodulatory, anti-inflammatory, bactericidal, antiviral, fungicidal, antihypoxic, reparative, and related effects. Ozone therapy has shown efficacy in the treatment of benign cervical diseases, including those associated with HPV, which justifies its further research. For severe dysplasia, ozone therapy may be considered an adjunctive method of rehabilitation, rather than a substitute for surgical treatment.

Keywords: cervix uteri, medical ozone, anti-inflammatory agents, antiviral agents, diseases of the cervix uteri, human papillomavirus viruses

For citation: Zaynetdinova LF, Telesheva LF, Privalova EE, Khakulina VV. Medical ozone for the treatment of certain cervical diseases: A review. *Gynecology*. 2026;28(1):55–59. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203564

Введение

В природе озон непрерывно образуется на расстоянии 25–30 км от поверхности Земли ультрафиолетовым излучением путем расщепления атмосферного кислорода. Образовавшийся при этом атомарный кислород (O) реагирует с молекулой кислорода (O₂), образуя озон (O₃). O₃ также образуется при электрическом разряде молнии, который катализирует его образование из атмосферного кислорода, и при химическом электролизе. O₃ – голубоватый газ с резким запахом и растворимостью в воде, значительно превышающей растворимость кислорода, он более сильный окислитель, чем O₂ [1–4]. Первое упоминание об озоне сделано голландским физиком Мартином Ван Марумом в 1785 г. Во время экспериментов он обнаружил, что при пропускании через воздух электрической искры появляется газообразное вещество с характерным запахом, обладающее сильными окислительными свойствами. В 1840 г. профессор Базельского университета Кристиан Фридрих Шенбейн выделил химическим путем озон, описал методы его получения и дал ему название от греческого слова *ὄζον* («пахнуть») из-за его характерного запаха. В России первые исследования по биологическому действию озона проведены доктором В.И. Чемезовым: в 1876 г. он опубликовал научную работу «О действии озона на животных» [3, 5].

Воздействие медицинского озона на организм человека

Смесь озона с кислородом (O₃-O₂) в соотношении 5% озона и 95% кислорода получила название «медицинский озон» и нашла широкое применение в здравоохранении. В биологических жидкостях O₃ вступает в реакцию с антиоксидантами, полиненасыщенными жирными кислотами, белками, углеводами, входящими в состав липопротеиновых комплексов плазмы и клеточных мембран, а в избытке – с ДНК и РНК и быстро исчезает. Когда озон растворяется в плазме или сыворотке, в течение 1–2 мин происходит реакция, в результате которой образуются активные формы кислорода (АФК), такие как перекись водорода, продукты окисления липидов [6–9]. Высвобождение АФК способствует повреждению клеток, разрушению клеточных компонентов, изменению баланса протеаз/антипротеаз в интерстициальной ткани. Окислительный стресс опосредует активацию NF-κB, индуцируя транскрипцию генов, способствующих выработке цитокинов, которые усиливают воспалительную реакцию [7–9].

Воздействие медицинского озона на организм человека основывается на принципе гормезиса, который подразумевает усиление защитных функций организма в ответ на небольшой стресс, и зависит от дозы: высокие дозы вызывают сильный окислительный стресс, приводящий к воспалительной реакции и повреждению тканей. Контакт с низкими дозами ме-

дицинского озона повышает концентрацию АФК и запускает усиление реакции эндогенной антиоксидантной системы. Антиоксидантный и противовоспалительный эффекты низких концентраций медицинского озона связаны с его способностью подавлять путь транскрипционного фактора и уровень экспрессии фактора некроза опухоли α , а также с активацией ядерного фактора 2 (Nrf2), который индуцирует транскрипцию генов антиоксидантного ответа. Озон может контролировать сигнальный путь Nrf2, влияя на активность рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 [10–13]. Улучшая антиоксидантную активность клеток путем непосредственного восстановления окислительно-восстановительного баланса, озонотерапия способствует устранению свободных радикалов и других АФК. Медицинский озон показал свою эффективность у пациентов с хроническими заболеваниями, поддерживаемыми окислительным стрессом [4, 14–19].

Медицинский озон может действовать как дезинфицирующее средство, донор кислорода, иммуномодулятор, парадоксальный индуктор антиоксидантных ферментов, усилитель метаболизма кислорода, индуктор эндотелиальной синтазы оксида азота, активатор стволовых клеток с последующей неоваскуляризацией и реконструкцией тканей [2, 7, 14, 20]. Он инактивирует бактерии, вирусы, грибы, простейшие, эффективно убивает *Staphylococcus aureus*, включая метициллинорезистентный *S. aureus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и микобактерии, разрушает бактериальные пленки. Озон воздействует на липопротеины клеточной мембраны, проникает в бактерии, окисляя гликопротеины и гликолипиды, влияя на функции ферментов и повреждая ДНК и РНК, а также нарушая метаболические и репродуктивные процессы микроорганизмов [21–27]. Противогрибковая активность озона связана с его способностью проникать в цитоплазму грибка, нарушать основные клеточные функции, подавлять выработку уреазы, амилазы, щелочной фосфатазы, липазы и кератина [28]. Воздействуя на вирусы, озон повреждает полипептидные цепи вирусных капсидных белков, РНК, подавляет репликацию вирусов [29]. Показано, что озон проявляет противовоспалительную и противовирусную активность, модулируя инфламасому NLRP3, которая представляет белковый олигомерный комплекс, участвующий в активации воспалительного ответа [30]. Противовирусная активность озона проявляется в восстановлении клеточного окислительно-восстановительного баланса, стимуляции выработки антиоксидантных ферментов, а также белков теплового шока, высвобождении интерлейкинов и других компонентов иммунитета [31].

Озон играет роль в регуляции иммунной системы при лечении заболеваний [31, 32]. Он увеличивает количество лейкоцитов, активирует Т-клетки, макрофаги, нейтрофилы, усиливает фагоцитарную способность гранулоцитов, стимулирует высвобождение цитокинов для запуска антителозависимой клеточной цитотоксичности и белков острой фазы. Митохондрии макрофагов генерируют более высокие уровни АФК после обработки озоном [33–35].

Одним из биологических эффектов озона на организм человека является его антигипоксическое действие. Озон влияет на доставку O_2 клеткам и микроциркуляцию путем модификации клеточных мембран и повышения 2,3-дифосфоглицериновой кислоты, которая образуется в эритроцитах в процессе гликолиза, а также на продукцию оксида азота. При воздействии низких концентраций озона на эритроциты повышается деформация форменных элементов и снижается вязкость крови, улучшая микроциркуляцию. Изменение свойств мембраны эритроцита приводит к увеличению кислородной емкости крови и более полной отдаче кислоро-

моглобином кислорода клеткам, вследствие чего понижается степень выраженности тканевой гипоксии. Озонотерапия способствует заживлению ран за счет антигипоксического действия, а также увеличения содержания фактора роста фибробластов и эпидермального фактора роста [15, 36].

Использование озона при лечении заболеваний ШМ

Медицинский озон используется и активно изучается уже более 100 лет. В настоящее время определены противопоказания для озонотерапии, среди них гемолитическая анемия, диффузный токсический зоб, тромбоцитопения, тяжелые нарушения свертываемости крови, острая алкогольная интоксикация, острый инфаркт миокарда, массивное и острое кровотечение, гемохроматоз, лечение медью или железом внутривенно [37].

Озонотерапия применяется в комплексном лечении гинекологической патологии и, в частности, заболеваний шейки матки (ШМ) [14, 38–40]. При лечении хронических воспалительных гинекологических заболеваний, рецидивирующих инфекций, бесплодия рекомендуются разные способы применения озона, в том числе вагинальный [28, 35, 40–43]. Озон, вводимый вагинально, оказывает положительное действие на параметры биоценоза влагалища в сочетании с выраженным saniрующим эффектом, является методом лечения бактериального вагиноза и воспалительных заболеваний нижнего отдела половых органов у женщин [24, 28]. Клинические исследования по применению озонотерапии в лечении воспалительных заболеваний репродуктивных органов женщин представлены в отечественных и зарубежных источниках [24, 28, 38, 39, 43–49].

Т.М. Соколова и соавт. применяли озонотерапию при лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела половой системы у женщин, имеющих кардиологическую патологию. Авторы констатируют восстановление способности эпителиоцитов цервикального канала продуцировать секреторный иммуноглобулин (Ig)A, снижение до значений, аналогичных у здоровых женщин, уровней IgA, IgG, IgM [45]. Озонотерапия может применяться в комплексе с другими методами лечения ШМ. Применение озонотерапии после радиохирургического воздействия повышает эффективность лечения путем ликвидации сопутствующего неспецифического воспаления и активации процессов эпителизации. Т.А. Федорова и соавт. у женщин с доброкачественными заболеваниями ШМ проводили радиоволновую терапию и через 2 нед – озонотерапию, включавшую внутривенное введение озонированного физиологического раствора в сочетании с влагалищными орошениями озонированной дистиллированной водой. Курс состоял из 5–7 ежедневных сеансов. Отмечена более быстрая регенерация ткани ШМ на фоне комплексного лечения с применением озонотерапии [46]. Ф.Ф. Бадретдинова и соавт. у женщин с доброкачественными заболеваниями ШМ после деструктивного лечения патологического очага применяли озонированное масло в виде влагалищных тампонов ежедневно до полной эпителизации. Срок заживления раны ШМ сократился в среднем на 6 сут [47].

Среди гинекологических заболеваний вирусные инфекции сегодня занимают особое место. Вирус папилломы человека (ВПЧ) – это большая группа ДНК-вирусов, которые принадлежат к семейству папилломавирусов и представляют собой одну из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем, во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ее распространенность составляет от 9 до 13% населения мира [48]. ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР) поражает слизистую оболочку половых органов, включает около 40 генотипов. Наиболее распространенными являются генотипы 16 и 18, и именно они в большей

степени связаны с развитием рака ШМ. ВПЧ ВР передается половым путем преимущественно у сексуально активных женщин и часто сочетается с другими инфекциями, передаваемыми половым путем, приводит к снижению общего и локального иммунитета. С одной стороны, распознавание вируса Toll-подобным рецептором инициирует воспалительную среду, активируя ядерный фактор транскрипции NF- κ B, способный усиливать экспрессию антиапоптотических генов и препятствовать апоптозу инфицированной клетки. С другой стороны, ВПЧ вызывает снижение созревания антигенпрезентирующих клеток, таких как клетки Лангерганса, что приводит к слабому иммунному ответу на вирусную инфекцию [49, 50]. Специфическая и неспецифическая бактериальная флора, колонизирующая половые пути, выступает в роли инициирующего кофактора в этиологии и патогенезе предрака и рака ШМ, а также способствует развитию осложнений после лечения [7, 50, 51].

Эффективность озонотерапии при цервиците, ассоциированном с ВПЧ, составляет 80–100% [11, 51–53]. Преимущество вагинальной инсуффляции O_2 – O_3 при лечении цервицита, ассоциированного с ВПЧ, заключаются в комбинации эффектов: одновременном диффузионном проникновении газа в экзоцервикс, эндоцервикс и верхнюю треть влагалища, что позволяет потенциально элиминировать вирус по всей поверхности слизистой в зонах с наибольшим риском развития неоплазии, а также в ее иммуномодулирующем эффекте. Наряду с вагинальной инсуффляцией озона при лечении цервицита, ассоциированного с ВПЧ, эффективны ректальная озонотерапия и внутрибрюшинное введение озона [52, 53].

В.В. Кортунова и соавт. при лечении кондилом ШМ, вульвы и влагалища использовали радиоволновую деструкцию патологического очага, противовирусную терапию и озонированное оливковое масло в виде аппликаций на участки деструкции 3–5 раз в сутки в течение 10–12 дней. Полное заживление раневой поверхности после радиоволнового иссечения кондилом с последующими аппликациями озонированного масла завершалось через 14–21 день. Эффективность лечения составила 96,7% [54].

Исследование В.В. Мехедко и соавт. продемонстрировало эффективность озонотерапии в комплексе с препаратами интерферона (ИФН) или индукторами синтеза ИФН при лечении доброкачественных заболеваний ШМ, ассоциированных с ВПЧ. Применяли внутривенное введение озонированного физиологического раствора в сочетании с аппликациями озонированного оливкового масла во влагалище и турунд в цервикальный канал – №10. Через 6–8 нед после лечения полное заживление эктопии цилиндрического эпителия с незаконченной зоной трансформации наблюдалась в 41,3% случаев, улучшение кольпоскопической картины – в 46,5%, отрицательный тест на ВПЧ – в 81,2%. При наличии дисплазии ШМ различной степени ее отсутствие отмечено в 21,2% случаев, улучшение кольпоскопической картины – в 36,7%, отрицательный тест на ВПЧ – в 73,4%. При сохранившейся после лечения дисплазии ШМ (CIN II, III), при положительном или отрицательном тесте на ВПЧ проведена конизация ШМ, после чего применяли озонированное оливковое масло в виде аппликаций на ШМ. При кольпоскопическом исследовании через 8–10 нед после лечения патологии ШМ не выявлено в 90,4% случаев. Диагностика ВПЧ методом полимеразной цепной реакции показала отрицательный результат в 76,8% случаев. На протяжении 3 лет наблюдения положительный тест на ВПЧ сохранился только в 10,2% наблюдений [55].

А. Таря провела клиническое исследование 30 пациенток с персистирующим ВПЧ ВР и CIN I–II–III степени. Озоно-

терапия проводилась в виде вагинальных тампонов с озонированным маслом, внутривенно вводился озонированный физиологический раствор. Дополнительно назначалась пероральная микроиммунотерапия 3–6 мес, внутривенно – глутатион, витамин С, Se и цинк, ежедневно – аппликации геля с NERF. Эффективность комплексного лечения составила 80%. В случаях прогрессии и отсутствия эффекта проводилась конизация ШМ [49].

Метод ректальной озонотерапии в лечении цервицита и ВПЧ ВР описывают в своем исследовании М. García-Pérez и соавт. Эффективность лечения составила 93,1%. При этом по данным кольпоскопии значительно уменьшилась или не определялась йоднегативная зона при пробе Шиллера. Побочные реакции наблюдались у 14,9% пациенток, среди которых диарея составила 10,3%, а тошнота – 3,4% [52].

P. Jaramillo и соавт. для лечения цервицита, ассоциированного с ВПЧ ВР, применяли интраперитонеальное введение озона. Авторы отмечают снижение признаков воспаления ШМ, уменьшение воспалительного сосудистого застоя и случаев положительной пробы Шиллера [53].

В результате лечения озоном на молекулярном и клеточном уровне наблюдается активация ангиогенеза, иммунной системы (ИФН, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-2), нейроэндокринная стимуляция. Происходит увеличение скорости гликолиза эритроцитов, стимулирующее 2,3-дифосфоглицерат, что приводит к увеличению высвобождения кислорода в ткани и активации цикла Кребса, стимулирующего выработку АТФ, повышается выработка простаглицина, вазодилаторов, перекисное окисление нарушает репродуктивный цикл вируса, повреждает капсид, блокируя контакт вируса с клеткой, что обуславливает вирулицидную способность озона [7, 8, 20, 29].

Положительное воздействие озонотерапии на организм человека доказано и имеет минимальные побочные эффекты; большинство пациентов чувствуют себя эйфоричными и энергичными в течение следующих нескольких дней за счет высвобождения эндорфинов и повышения выделения серотонина [8, 53].

Заключение

Озонотерапия показала эффективность при лечении доброкачественных заболеваний ШМ, в том числе ассоциированных с ВПЧ, за счет способности медицинского озона стимулировать в организме противоинфекционные, иммуномодулирующие, репаративные свойства, улучшать микроциркуляцию. Клиническая эффективность озонотерапии в лечении доброкачественных заболеваний ШМ обосновывает перспективы ее дальнейшего исследования в этой области медицины. В случае тяжелой дисплазии озонотерапия может рассматриваться как вспомогательный метод реабилитации, а не замена хирургического лечения.

Раскрытие конфликта 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. Л.Ф. Зайнетдинова – исследование, написание (первоначальный вариант); Л.Ф. Телешева – написание (рецензирование и редактирование); Е.Е. Привалова – исследование; В.В. Хахулина – исследование.

Authors' contribution. L.F. Zaynetdinova – investigation, writing – original draft preparation, L.F. Telesheva – writing –

review & editing, E.E. Privalova – investigation, V.V. Khakulina – investigation.

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 информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

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

- Smith NL, Wilson AL, Jason Gandhi J, et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical Gas Res.* 2017;7(3):212-9. DOI:10.4103/2045-9912.215752
- Liu L, Zeng L, Gao L, et al. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J.* 2023;20(6):2376-85. DOI:10.1111/iwj.14060
- Schwartz A., Matieuz Sanchez G. Ozon therapy and its scientific foundations. *Биорадикалы и антиоксиданты.* 2014;1(1).
- Серов В.Н., Федорова Т.А., Чернуха Е.А., и др. Медицинская технология «Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии и неонатологии». *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2010;(3):47-55 [Serov VN, Fedorova TA, Chernukha EA, et al. Medical technology "Use of medical ozone in obstetrics, gynecology and neonatology". *Physiotherapia, balneologia i rehabilitatsia.* 2010;(3):47-55 (in Russian)].
- Alvim-Ferraz MCM, Sousa SIV, Martins FG, Ferraz MP. Tropospheric and Stratospheric Ozone: Scientific History and Shifts in Early Perspectives Regarding the Impact on Human Health. *Atmosphere.* 2024;15(12):1504. DOI:10.3390/atmos15121504
- Galie M, Covi V, Tabaracci G, Malatesta M. The role of Nrf 2 in the antioxidant cellular response to medical ozone expo-sure. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):4009. DOI:10.3390/ijms20164009
- Bocci V, Ozone. 2nd ed., C Springer Science+Business Media. 2011. DOI:10.1007/978-90-481-9234-2
- Zeng J, Lei L, Zeng Q, et al. Ozone therapy attenuates NF-kappa B-mediated local inflammatory response and activation of Th17 cells in treatment for psoriasis. *Int J Biol Sci.* 2020;16(11):1833-45. DOI:10.7150/ijbs.41940
- Travagli V, Lorio RL. The Biological and Molecular Action of Ozone and its derivatives: State-of-the-Art, Enhanced Scenarios, and Quality Insights. *Int J Mol Sci.* 2023;24:8465. DOI:10.3390/ijms24108465
- Franzini M, Valdenassi L, Pandolfi S, et al. The Role of Ozone as an Nrf2-Keap1-ARE Activator in the Anti-Microbial Activity and Immunity Modulation of Infected Wounds. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(11):1985. DOI:10.3390/antiox12111985
- Bocci V. How a calculated oxidative stress can yield multiple therapeutic effects. *Free Radic Res.* 2012;(46):1068-75. DOI:10.3109/10715762.2012.693609
- Bocci V, Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front Chem.* 2015;3(4). DOI:10.3389/fchem.2015.00004
- Zhu XF, Zhao QW, Wang PC, et al. An Ozone rectal insufflation attenuates lung inflammation by inhibiting the TLR4/NF-kB pathway through upregulation of Nrf2 in mice with COPD-like pathology. *Int Immunopharmacol.* 2025;167:115676.
- Голубкова О.В., Федорова Т.А. Роль и место озонотерапии в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного возраста. *Гинекология.* 2002;4(6):238-41. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-831/article/view/27470>. Ссылка активна на 14.03.2025 [Golubkova OV, Fedorova TA. The role and place of ozone therapy in the treatment of benign diseases of the cervix in women of reproductive age. *Gynecology.* 2002;4(6):238-41. Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-831/article/view/27470>. Accessed: 14.03.2025 (in Russian)].
- Viebahn-Haensler R, León Fernández OS. Ozone in Medicine. The Low-Dose Ozone Concept and Its Basic Biochemical Mechanisms of Action in Chronic Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7890. DOI:10.3390/ijms22157890
- Urgelles S, Aguilar L, Reyes E, et al. Uso de la ozonoterapia en las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica aguda. Etapa III. *Rev. Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2019;45(3) (in Spanish).
- Озольина Л.А., Овсеян Н.Р. Профилактика воспалительных осложнений после самопроизвольного выкидыша. Возможности современных методов физиотерапии. *Лечение и профилактика.* 2018;8(2):48-55 [Ozolinya LA, Ovsepyan NR. Prevention of inflammatory complications after spontaneous miscarriage. Possibilities of modern physiotherapy methods. *Treatment and prevention.* 2018;8(2):48-55 (in Russian)].
- Alimohammadi M, Khoshnazar SM, Khajehpour H, et al. Effect of ozone therapy on oxidative stress indices in chronic inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Redox Res.* 2025;100143. DOI:10.1016/j.arres.2025.100143
- Loprete F, Vaiano F, Valdenassi L. Outpatient evaluation of oxidative stress in subjects undergoing systemic oxygen-ozone therapy. *Ozone Ther.* 2019;4(1). DOI:10.4081/ozone.2019.8175
- Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: a clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011;2(1):66-70. DOI:10.4103/0976-9668.82319
- Song M, Zeng Q, Xiang Y, et al. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. *Mol Med Rep.* 2018;17(2):2449-55. DOI:10.3892/mmr.2017.8148
- Rangel KO, Cabral F, Lechuga GC, et al. Potent activity of a high concentration of chemical ozone against antibiotic-resistant bacteria. *Molecules.* 2022;27(13):3998. DOI:10.3390/molecules27133998
- Choudhury B, Portugal S, Mastanaiah N, et al. Inactivation of *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an open water system with ozone generated by a compact, atmospheric DBD plasma reactor. *Sci Rep.* 2018;8:17573. DOI:10.1038/s41598-018-36003-0
- Ağlamış O, Yılmaz Ergani S, Şahin EA, et al. Efficacy and safety of intravaginal gas ozone therapy in the treatment of bacterial vaginosis. *J Health Sci Med.* 2025;8(5):811-7. DOI:10.32322/jhsm.1734344
- Котова Т.В., Гречканев Г.О., Чандра-Д'Мелло Р. Эффективность озонотерапии при лечении больных с хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;(2):22-5 [Kotova TV, Grechkanev GO, Chandra-d'Mello R. Efficiency of ozone therapy in the treatment of patients with chronic recurrent candidal vulvovaginitis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2013;(2):22-5 (in Russian)].
- Silva V, Peirone C, Amaral JS, et al. High efficacy of ozonated oils on the removal of biofilms produced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from infected diabetic foot ulcers. *Molecules.* 2020;25(16):3601. DOI:10.3390/molecules25163601
- Franzini M, Valdenassi L, Ionita G. First evaluations of oxygen-ozone therapy in antibiotic-resistant infections. *Ozone Ther.* 2016;1(1):5-7. DOI:10.4081/ozone.2016.5838
- Sanjaya NH, Pemayun IM. Vaginal Ozone Insufflation in Management of Vaginal Candidiasis *EJMED.* 2023;5(5). DOI:10.24018/ejmed.2023.5.5.1414
- Cenci A, Macchia I, La Sorsa V, et al. Mechanisms of Action of Ozone Therapy in Emerging Viral Diseases: Immunomodulatory Effects and Therapeutic Advantages With Reference to SARS-CoV-2. *Front Microbiol.* 2022;13:871645. DOI:10.3389/fmicb.2022.871645
- Abdullah DM, Kabil SL. Ozone therapy alleviates monosodium urate induced acute gouty Arthritis in rats through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Curr Drug Ther.* 2021;16(4):345-53. DOI:10.2174/1574885516666210719092523
- Bocci V. Ozone: A New Medical Drug. 2014. 295 p. DOI:10.1007/1-4020-3140-8
- Díaz JL, Consuelo MA, Menéndez-Cepero S. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013;29(2) (in Spanish).
- Ogut E, Armagan K. Evaluation of the potential impact of medical ozone therapy on Covid-19: a review study. *Ozone: Science Engineering.* 2022;45(4):1-19. DOI:10.1080/01919512.2022.2065242
- Давыдова Е.В., Осиков М.В., Кайгородцева Н.В. Влияние локальной озонотерапии на маркеры активности воспалительного процесса при экспериментальном язвенном колите. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(1):47-53 [Davydova EV, Osikov MV, Kaigorodtseva NV. Effect of local ozone therapy on markers of inflammatory process activity in experimental ulcerative colitis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(1):47-53 (in Russian)].
- Rivera MA. Tratamiento con Ozonoterapia Médica vía Insuflación Vaginal, en paciente femenina mexicana infectada con VPH 16,18. Reporte de caso. *Revista Española de Ozonoterapia.* 2017;7(1):111-20.
- Меленец М.А., Зинчук В.В., Волошко П.Э. Механизмы действия озона на организм. Актуальные проблемы общей и клинической биохимии-2025. Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения академика Ю.М. Островского. Гродно, 2025; с.116-20 [Melenets MA, Zinchuk VV, Voloshko PE. Mekhanizmy deistvia ozona na organizm. Aktualnye problemy obshchei i klinicheskoi biokhimii-2025.

- Materialy respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastиеm, posviashchennoi 100-letiiu so dnia rozhdenia akademika Yu.M. Ostrovskogo. Grodno, 2025; p. 116-20 (in Russian)].
37. Серов В.Н., Федорова Т.А., Перетягин С.П., и др. Методы системного применения озона в медицинской практике. Методическое руководство. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2022;9(1-2) [Aerov VN, Fedorova TA, Peretyagin SP, et al. Methods of systemic ozone application in medical practice. Methodological guidelines. *Bioradicals and antioxidants*. 2022;9(1-2) (in Russian)].
 38. Бойко Е.Л. Новые возможности в лечении заболеваний шейки матки у женщин с невынашиванием беременности. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2018;5(3):107-9 [Boiko EL. New Possibilities in the Treatment of Cervical Diseases in Women with Miscarriage. *Bioradicals and antioxidants*. 2018;5(3):107-9 (in Russian)].
 39. Калинин О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., и др. Роль озонотерапии в эффективности лечения пациенток с воспалительными заболеваниями репродуктивной системы. *Медико-фармацевтический журнал «Пулс»*. 2023;25(5):6-11 [Kalinkina OB, Tezikov YuV, Lipatov IS, et al. The role of ozone therapy in the effectiveness of treatment of patients with inflammatory diseases of the reproductive system. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2023;25(5):6-11 (in Russian)]. DOI:10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-5-6-11
 40. Карташова Т.В., Горожина Л.В. Опыт применения озонированного масла при лечении гинекологических заболеваний в условиях Шмаковского военного санатория. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2015;2(60):46-9 [Kartashova TV, Gorozhin LV. Experience of using ozonized oil in the treatment of gynecological diseases in the conditions of the Shmakovsky military sanatorium. *Health. Medical ecology. Science*. 2015;2(60):46-9 (in Russian)].
 41. Schwartz A, Martínez-Sánchez G. La Ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española Ozonoterapia*. 2012;2(1):163-98.
 42. Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Горшуннова Л.Г., и др. Сочетанное местное применение медицинского озона и бактериофагов в лечении воспалительных заболеваний гениталий у женщин (экспериментальное обоснование). *Российский вестник акушер-гинеколога*. 2016;16(1):17-20 [Grechkanev GO, Motovilova TM, Gorshunova LG, et al. Combined local use of medical ozone and bacteriophages in the treatment of inflammatory diseases of the genitals in women (experimental justification). *Russian Bulletin of Obstetrics and Gynecology*. 2016;16(1):17-20 (in Russian)].
 43. Roncati L. Ozone-Oxygen Therapy to Prevent HPV-Related Cancers of the Lower Gynecological Tract in Infected Patients: The Rationale for Further Developments. *Cancers*. 2025;17(543):2-8. DOI:10.3390/cancers17030543
 44. Monzillo V, Lallitto F, Russo A, et al. Ozonated gel against four Candida species: pilot study and clinical perspectives. *Proceedings*. 2020;13:1731. DOI:10.3390/ma13071731
 45. Соколова Т.М., Мухамедшина В.Р., Караськова Е.А. Изменения местного гуморального иммунитета у кардиологических пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела гениталий с применением низкочастотного ультразвука и медицинского озона. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2007;2:37-9 [Sokolova TM, Mukhamedshina VR, Karas'kova EA. Changes in local humoral immunity in female cardiac patients with inflammatory diseases of the lower genitalia using low-frequency ultrasound and medical ozone. *Pathology of blood circulation and cardiac surgery*. 2007;2:37-9 (in Russian)].
 46. Федорова Т.А., Голубкова О.В., Бакуридзе Э.М., и др. Медицинский озон в реабилитации женщин репродуктивного возраста после радиоволновой хирургии доброкачественных заболеваний шейки матки. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2018;5(3):146-9 [Fedorova TA, Golubkova OV, Bakuridze EM, et al. Medical ozone in the rehabilitation of women of reproductive age after radio wave surgery for benign diseases of the cervix. *Bioradicals and antioxidants*. 2018;5(3):146-9 (in Russian)].
 47. Бадретдинова Ф.Ф., Трубин В.Б., Кортунова В.В. Опыт применения озонированного оливкового масла после деструктивных операций на шейке матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;3(3):54-6 [Badretidinova FF, Trubin VB, Kortunova VV. Experience of using ozonized olive oil after destructive operations on the cervix. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;3(3):54-6 (in Russian)].
 48. Zhuang YA, Yang H. The significance of nonsurgical therapies for cervical infection of high-risk human papilloma virus: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(2):2213-31. DOI:10.1111/jog.15726
 49. Tapia AS. Ozonoterapia en la Infección por Virus Del papiloma humano (HPV). *Revista Española de Ozonoterapia*. 2017;7(1):5-16.
 50. De Sanjose S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015
 51. García BE, Goncalves AC. Ozonoterapia y Virus Papiloma Humano en Cuello Uterino. *Ozone Ther Global J*. 2019;9(1):145-60 (in Spanish).
 52. García-Pérez M, Blanco-Fuentes RM, Serrano Pérez M. Efectividad de la ozonoterapia rectal en pacientes con cervicitis asociada a Papiloma Virus. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas*. 2023;27:e5822.
 53. Jaramillo P, Morales D, González G. Efectos de la Ozonoterapia Intra-peritoneal en Cervicitis asociada al Virus del Papiloma Humano. *Revista Universidad de Guayaquil*. 2024;138(1):1-12. DOI:10.53591/rug.v138i1.2353
 54. Кортунова В.В., Трубин В.Б., Красникова М.Б. Оценка эффективности лечения папилломавирусной инфекции гениталий женщин с использованием радиоволнового метода и озонотерапии. *Медицинская наука и образование Урала*. 2011;4(4):72-4 [Kortunova VV, Trubin VB, Krasnikova MB. Evaluation of the effectiveness of treatment of human papillomavirus infection of the female genitals using radio wave method and ozone therapy. *Medical Science and Education of the Urals*. 2011;4(4):72-4 (in Russian)].
 55. Мехедко В.В., Котов А.В. Озонотерапия в комплексном лечении патологических процессов шейки матки папилломавирусной этиологии. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2017;4(3):34-8 [Mekhedko VV, Kotov AV. Ozone therapy in the complex treatment of pathological processes of the cervix of papillomavirus etiology. *Bioradicals and antioxidants*. 2017;4(3):34-8 (in Russian)].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зайнетдинова Лариса Фоатовна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: sea-gull6@yandex.ru

Телешева Лариса Федоровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Привалова Евгения Евгеньевна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, репродуктолог, глав. врач Филиала АО «Центр семейной медицины» (г. Челябинск)

Хахулина Виктория Владимировна – врач – акушер-гинеколог Филиала АО «Центр семейной медицины» (г. Челябинск)

✉ **Larisa F. Zaynetdinova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., South Ural State Medical University. E-mail: sea-gull6@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5256-843X

Larisa F. Telesheva – D. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University. ORCID: 0000-0002-7884-9675

Evgeniya E. Privalova – Cand. Sci. (Med.), Family Medicine Center

Victoria V. Khakulina – MD, Obst./Gyn., Family Medicine Center

Статья поступила в редакцию / Submitted: 20.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised: 19.11.2025

Принята к печати / Accepted for publication: 20.02.2026



OMNIDOCTOR.RU