



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 4

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Наталия Марченко,
Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Виктория Елисеева,
Сергей Палилов, Мария Старицына,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Издание является специализированным и пред-
назначено для медицинских и фармацевтических
работников.

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

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редакции.
Воспроизведение материалов допускается в соот-
ветствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 30 апреля 2025 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2025

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.03.2025
№2	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.03.2025
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2025
№4	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2025
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2025
№6	«Эндокринология / Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна	30.04.2025
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2025
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2025
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2025
№10	«Онкология / Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2025
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2025
№12	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.07.2025
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2025
№14	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	30.09.2025
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минускин Олег Николаевич	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2025
№17	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2025
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2025
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2025
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2025
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2025
№22	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2025
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2025



Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Natalya Shpynova

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
Irina Filippova, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov,
Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel/fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media
No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

The publication is specialized and intended for
medical and pharmaceutical workers.

According to the recommendations of the Federal
Service for Supervision of Communications, Infor-
mation Technology, and Mass Media (Roskomnadzor),
this industrial and practical periodical can be
published and distributed without application
of the information product mark.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed
Journals of the Higher Attestation Commission
of the Russian Federation. Author's materials are
those of the author(s) and do not necessarily
reflect the opinion of the editorial office. Repro-
duction of materials is allowed under Creative
Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on
April 30, 2025.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2025

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.03.2025
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2025
No.3	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2025
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2025
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2025
No.6	Endocrinology / Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i> <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	30.04.2025
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2025
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2025
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2025
No.10	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2025
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2025
No.12	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.07.2025
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2025
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2025
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2025
No.16	Cardiology / Endocrinology <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i> <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2025
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2025
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2025
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2025
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2025
No.21	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2025
No.22	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2025
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2025

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Еровищенко А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Реавиз» (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Лоскутов И.А., д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семилгазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Gennadiy T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vizev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.A. Eroichenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University; Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and Pharmacy Center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Главный редактор номера:

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)



Редколлегия номера «Акушерство и гинекология»

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Ашрафян Л.А., академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Воронов Д.А., д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*восстановительная медицина*)

Долгушина Н.В., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Драпкина Ю.С., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Козаченко А.В., д.м.н., профессор РАН, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Назарова Н.М., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Приходько А.М., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сметник А.А., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Тетруашвили Н.К., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Хашукоева А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Юренева С.В., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Editor in Chief of the Issue:

Gennadiy T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)



Editorial board of the issue "Obstetrics and Gynecology"

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

L.A. Ashrafyan, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

D.A. Voronov, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

O.V. Goncharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Restorative Medicine*)

N.V. Dolgushina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Yu.S. Drapkina, Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.R. Durinyan, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

A.V. Kozachenko, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

N.M. Nazarova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

V.N. Prilepskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Worker of Science of RF, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

A.M. Prikhod'ko, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

A.A. Smetnik, Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

N.K. Tetruashvili, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

A.Z. Khashukoeva, Dr. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.G. Khil'kevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

S.V. Yureneva, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)



Содержание

Репродуктивное здоровье и ВРТ

- Шамаилова Д.И., Кудрявцева Д.А., Нарский А.А., Аббасова З.Ч., Миронова В.В., Юсуппаева П.П., Гасанова Р.М., Алхазова И.О., Мусаева М.А.
Иммунологические аспекты артериальной гипертензии во время гестации14
- Пономаренко М.С., Решетников Е.А., Пономаренко И.В., Чурносков М.И.
Молекулярно-генетические факторы формирования миомы матки.21
- Назарова Н.М., Акопян А.С., Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Павлович С.В.
Микробиота влагалища и ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: установленная взаимосвязь26
- Матейкович Е.А., Храмова Е.Б., Карпова И.А., Полякова В.А., Сметанина С.А., Топчиу И.Ф.
Нежелательные репродуктивные исходы у несовершеннолетних: новые подходы к решению старой проблемы36
- Руденко Д.Б., Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Спицына М.А., Мамчик Д.С.
Сравнение течения беременности и родов у женщин с железодефицитной анемией, получавших и не получавших лечение препаратом сульфата железа.44
- Смирнова И.О., Смирнова О.Н., Федорова И.А., Пташникова П.Д.
Базисная терапия при хронических неинфекционных дерматозах аногенитальной области53
- Доброхотова Ю.Э., Щеголев А.А., Маркаров А.Э., Котомина Т.С., Хлынова С.А., Маркова Э.А., Слюсарева О.А.
Экстренные гинекологические заболевания под маской хирургической патологии60
- Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А., Довлетханова Э.Р.
Гормональная низкодозированная внутриматочная контрацепция: новые возможности.70
- Доброхотова Ю.Э., Маркаров А.Э., Котомина Т.С., Хлынова С.А., Маркова Э.А., Слюсарева О.А.
Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов гинекологического профиля в послеоперационном периоде.76
- Кузнецова И.В., Кочемасова Т.В.
Биологически активные добавки при стресс-зависимых нарушениях менструального цикла.86
- Филиппова О.В.
Особенности фармакокинетики и фармакологические преимущества липосомального железа для женского организма95

Инфекции

- Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю.
Уретральный синдром: причины и последствия105
- Боровиков И.О., Куценко И.И., Боровикова О.И., Магай А.С., Новиков А.В., Филиппова Л.А.
Возможности локальной терапии смешанных неспецифических бактериально-грибковых вагинальных инфекций. ... 114

Прегравидарная подготовка и беременность

- Шестак Е.В., Старков В.Ю., Макаров В.С., Додров Д.С., Светлакова Д.В., Адылов Т.С., Евдокимова М.В.
Анализ динамики ультразвуковой картины легких новорожденных в ходе ингаляционной профилактики бронхолегочной дисплазии препаратом сурфактанта: пилотное проспективное клиническое исследование124
- Шапошникова Е.В., Базина М.И., Долгих Д.Д.
Латентный дефицит железа у беременных.137

Пре- и постменопауза

- Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Гриценко И.А., Исаева Л.В.
Опыт применения микронизированного эстриола в предоперационном периоде у пациенток с пролапсом тазовых органов в постменопаузе144
- Якушевская О.В., Аверкова В.Г., Юренева С.В.
Отягощенный онкологический анамнез и климактерические расстройства: помочь нельзя мириться.151

Content

Reproductive health and ART

Shamailova D.I., Kudryavtseva D.A., Narskiy A.A., Abbasova Z.Ch., Mironova V.V., Yusuppaeva P.P., Gasanova R.M., Alkhazova I.O., Musaeva M.A. Immunological aspects of arterial hypertension during gestation.	14
Ponomarenko M.S., Reshetnikov E.A., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Molecular genetic factors of uterine fibroids formation.	21
Nazarova N.M., Akopian A.S., Priputnevich T.V., Muravieva V.V., Pavlovich S.V. Vaginal microbiota and HPV-associated cervical diseases: established relationship	26
Mateykovich E.A., Khramova E.B., Karpova I.A., Polyakova V.A., Smetanina S.A., Topchiu I.F. Adverse reproductive outcomes in minors: New approaches to solving an old problem	36
Rudenko D.B., Solovyeva A.V., Aleynikova E.Yu., Spitsyna M.A., Mamchich D.S. The course of pregnancy and childbirth in women with iron deficiency anemia treated with iron (II) sulfate and not treated.	44
Smirnova I.O., Smirnova O.N., Fedorova I.A., Ptashnikova P.D. Basic therapy for chronic non-infectious dermatoses of the anogenital region.	53
Dobrokhotova Ju.E., Shchegolev A.A., Markarov A.E., Kotomina T.S., Khlynova S.A., Markova E.A., Slyusareva O.A. Gynecological emergencies under the guise of surgical pathology.	60
Prilepskaya V.N., Mgeryan A.N., Mezhevitina E.A., Dovletkhanova E.R. Low-dose hormonal intrauterine contraception: New options	70
Dobrokhotova Ju.E., Markarov A.E., Kotomina T.S., Khlynova S.A., Markova E.A., Slyusareva O.A. Prevention and treatment of infectious and inflammatory complications in gynecological patients in the postoperative period	76
Kuznetsova I.V., Kochemasova T.V. Biologically active food additives in stress-related menstrual cycle disorders	86
Filippova O.V. Specific features of pharmacokinetics and pharmacological advantages of liposomal iron for women's health	95

Infections

Kulchavenya E.V., Kholtohin D.P., Shevchenko S.Yu. Urethral syndrome: Causes and consequences.	105
Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Borovikova O.I., Magay A.S., Novikov A.V., Filippova L.A. Possibilities of local therapy of mixed nonspecific bacterial-fungal vaginal infections.	114

Pregravid preparation and pregnancy

Shestak E.V., Starkov V.Yu., Makarov V.S., Dodrov D.S., Svetlakova D.V., Adylov T.S., Evdokimova M.V. Analysis of the dynamics of the ultrasound picture of the lungs of newborns during inhalation prophylaxis of bronchopulmonary dysplasia with the surfactant drug: Pilot prospective clinical study	124
Shaposhnikova E.V., Bazina M.I., Dolgih D.D. Iron deficiency in women during pregnancy.	137

Pre- and postmenopausal

Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Gritsenko I.A., Isaeva L.V. The experience of using micronized estradiol in the preoperative period in patients with postmenopausal genital prolapse	144
Yakushevskaya O.V., Averkova V.G., Yureneva S.V. History of cancer and induced menopause: Help – cannot be reconciled	151

Иммунологические аспекты артериальной гипертензии во время гестации

Д.И. Шамаилова^{1✉}, diana_28_03_94@mail.ru, Д.А. Кудрявцева¹, А.А. Нарский², З.Ч. Аббасова², В.В. Миронова², П.П. Юсуппаева², Р.М. Гасанова³, И.О. Алхазова³, М.А. Мусаева³

¹ Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

³ Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1

Резюме

Введение. Во всем мире более четверти населения страдают гипертонической болезнью, что составляет в общей сложности более 1 млрд человек. Иммуные механизмы в настоящее время признаны неотъемлемой частью многофакторной этиологии гипертонии и связанных с ней повреждений органов.

Цель. Изучить аутоиммунные антитела у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией для прогнозирования и профилактики плацента-ассоциированных осложнений беременности, что, в свою очередь, позволит снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов.

Материалы и методы. В исследование включено 115 пациенток, 85 беременных женщин с хронической артериальной гипертензией (основная группа), 30 пациенток (группа контроля) с физиологическим течением беременности. Всем пациенткам групп исследования проводилось определение аутоиммунных антител с помощью методов ЭЛИ-П-комплекс.

Результаты. Статистическое отклонение профиля аутоиммунных антител наблюдалось у женщин с артериальной гипертензией, а именно отклонение профиля к β_2 -гликопротеину, аутоантител к коллагену, аутоантител к белку S100, аутоантител к цитоплазматическому антигену клеток эндотелия сосудов (ANCA), аутоантител к белку мембраны тромбоцитов (TrM), аутоантител к мембранному антигену клеток клубочков почек (KiMS).

Выводы. Результаты исследования демонстрируют изменение профиля аутоантител, участвующих в развитии плацента-ассоциированных осложнений беременности у пациенток с хронической артериальной гипертензией. Определение аутоиммунных антител позволит снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, преэклампсия, аутоиммунные антитела

Для цитирования: Шамаилова ДИ, Кудрявцева ДА, Нарский АА, Аббасова ЗЧ, Миронова ВВ, Юсуппаева ПП, Гасанова РМ, Алхазова ИО, Мусаева МА. Иммунологические аспекты артериальной гипертензии во время гестации. *Медицинский совет.* 2025;19(4):14–20. <https://doi.org/10.21518/ms2025-132>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunological aspects of arterial hypertension during gestation

Diana I. Shamailova^{1✉}, diana_28_03_94@mail.ru, Diana A. Kudryavtseva¹, Artem A. Narskiy², Zarifa Ch. Abbasova², Victoria V. Mironova², Patimat P. Yusuppaeva², Rayganat M. Gasanova, Izumrud O. Alkhazova³, Maryan A. Musaeva³

¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

³ Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia

Abstract

Introduction. Immune mechanisms are currently recognized as an integral part of the multifactorial etiology of hypertension and related organ damage.

Aim. To study autoimmune antibodies in pregnant women with chronic arterial hypertension for the prediction and prevention placenta-associated pregnancy complications, which in turn will reduce the incidence of adverse perinatal pregnancy outcomes.

Materials and methods. The study included 115 patients, 85 patients (the main group) with hypertension, 30 patients (the control group) with the physiological course of pregnancy, without hypertension. All patients in the study groups underwent the determination of autoimmune antibodies using ELIPP complex methods.

Results. A statistical deviation of the spectrum of autoimmune antibodies was observed in women with arterial hypertension, namely, a deviation of the spectrum to β_2 – glycoprotein, autoantibodies to collagen, autoantibodies to protein S100, autoantibodies to cytoplasmic antigen of vascular endothelial cells (ANCA), autoantibodies to platelet membrane protein (TrM), autoantibodies to membrane antigen of glomerular kidney cells (KiMS).

Conclusions. The results of the study demonstrate the role of autoantibodies in the development of placenta-associated pregnancy complications in patients with chronic arterial hypertension. The determination of autoimmune antibodies will reduce the frequency of adverse perinatal outcomes.

Keywords: arterial hypertension, pregnancy, preeclampsia, autoimmune antibodies

For citation: Shamailova DI, Kudryavtseva DA, Narskiy AA, Abbasova ZCh, Mironova VV, Yusuppaeva PP, Gasanova RM, Alkhazova IO, Musaeva MA. Immunological aspects of arterial hypertension during gestation. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-132>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире более четверти населения считаются гипертониками, что составляет в общей сложности более 1 млрд человек. Не только из-за такой высокой распространенности, но и из-за ее многочисленных сердечно-сосудистых, почечных и когнитивных осложнений артериальная гипертензия является одним из основных факторов глобального бремени болезней и ответственна приблизительно за 10 млн смертей во всем мире. Иммунные механизмы в настоящее время признаны неотъемлемой частью многофакторной этиологии гипертонии и связанных с ней повреждений органов [1, 2].

Несмотря на хронический, многолетний характер заболевания, гипертония поражает не только пожилых людей, но может затрагивать и более молодое население, а также оказывает решающее влияние на беременных женщин.

Гипертоническая болезнь у беременных женщин непосредственно влияет на ранние стадии формирования плаценты. Сложные сосудистые изменения, вызванные артериальной гипертензией, способствуют нарушению плацентарной перфузии, что приводит к аберрантной функции и структуре плаценты, а это может привести к осложнениям беременности, опосредованным плацентой, в частности преэклампсии, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты и задержке роста плода [3].

Предсказывает ли наше время внутри утробы матери наше будущее? Данные свидетельствуют о том, что окружающая среда в утробе матери играет важную роль в прогнозировании конкретных заболеваний взрослых. Плод постоянно реагирует и адаптируется к внутриутробной среде с помощью процесса, называемого программированием [4].

В исследовании, проведенном Y. Cohen et al. в 2024 г., было обнаружено, что хроническая гипертония во время беременности является статистически значимым независимым фактором риска осложнений, связанных с плацентой, вне зависимости от преэклампсии [5].

Также предполагается, что хроническая и гестационная артериальная гипертензия повышают риск других осложнений беременности, таких как гестационный диабет, задержка роста плода (ЗРП), повышенная заболеваемость и смертность плода и матери. Преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии встречается примерно у 20% женщин, и по сравнению с одной только преэклампсией наблюдается более высокая частота неблагоприятных материнских и перинатальных исходов [6–8].

Научные исследования показывают, что механизм, лежащий в основе преэклампсии, начинается в начале беременности. Известно, что патомеханизм преэклампсии тесно связан с воспалением и окислительным стрессом, которые влияют на плацентацию и провоцируют эндотелиальную

дисфункцию у матери. Однако на сегодняшний день не было обнаружено никаких «ключевых игроков», регулирующих все эти процессы. Возможно, именно поэтому современные терапевтические стратегии, предназначенные для профилактики или лечения, не являются полностью эффективными, и единственным эффективным методом остановки заболевания является преждевременная индукция родов, в основном путем кесарева сечения [9].

На сегодняшний день большое количество исследований сосредоточено вокруг прогнозирования преэклампсии с целью снижения материнской заболеваемости и смертности. В последнее время были достижения в профилактике, диагностике и лечении гипертонических расстройств беременности, которые осложняют примерно 16% беременностей в Соединенных Штатах. Инициация низких доз аспирина к 16 нед. беременности снижает преэклампсию у женщин высокого риска [10, 11].

Иммунная система играет ключевую роль в патофизиологии гипертонических расстройств, и различные исследования указывают на участие воспалительных процессов и нарушение иммунной регуляции. Гестационная гипертензия и преэклампсия связаны с дисбалансом иммунных реакций, особенно с участием популяций Т-хелперов. Например, наблюдалось увеличение количества CD4+ Т-клеток и снижение количества регуляторных Т-клеток, что приводит к повышению уровня воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 (IL-10) и эндотелин-1 (ET-1) [12–14].

Учитывая иммунную теорию развития, плацента-ассоциированные осложнения беременности, огромное значение играет иммунная система в развитии плаценты. CD5+В-лимфоциты составляют около 20% от общей популяции В-лимфоцитов и преобладают среди неонатальных иммунных клеток, они участвуют в продукции большей части антител (Ig M, G, A). Антитела образуются уже внутриутробно, обнаружение отклонений в профиле аутоантител свидетельствует об иммунно-метаболической индивидуальности и может быть выявлено с помощью высокочувствительных тестов [14]. Новорожденный, рожденный от матери с хронической артериальной гипертензией, подвержен повышенному риску серьезных долгосрочных заболеваний в более позднем возрасте, таких как сердечно-сосудистые заболевания и метаболические заболевания, включая врожденные пороки сердца и ожирение [15]. Объяснением этому может служить материнский иммунный импринтинг.

Иммунологические аспекты артериальной гипертензии во время беременности характеризуются сложным взаимодействием нарушений иммунной регуляции, воспалительных реакций и влиянием аутоиммунных заболеваний. Понимание этих механизмов имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий ведения беременных женщин с риском развития гипертонических расстройств.

В исследовании, проведенном Т. Akaishi et al. в 2024 г., была выявлена взаимосвязь пренатальной гипертензии и риска развития эклампсии, HELLP-синдрома и критического акушерского кровотечения [16].

Цель исследования – изучение аутоиммунных анти-тел у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией для прогнозирования и профилактики пла-цента-ассоциированных осложнений беременности, что, в свою очередь, позволит снизить частоту неблагоприят-ных перинатальных исходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое ретроспективное исследование были включены 85 беременных женщин с хронической артериальной гипертензией, диагноз которым был по-ставлен до гестации (основная группа), и 30 беременных с физиологическим течением беременности (контрольная группа) в период с 2022 по 2023 г.

Критерии включения в основную группу исследования: артериальная гипертензия, срок гестации 22 нед. и более.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие хронической артериальной гипертензии на сроке геста-ции от 22 нед.

Критерии невключения: наличие острого инфекцион-ного процесса, наличие аутоиммунных заболеваний, срок гестации менее 22 нед., антенатальная гибель плода.

Всем пациенткам проводился забор 5 мл крови с це-лью определения сывороточных аутоиммунных антител I класса G методом твердофазного иммуноферментно-го анализа (ЭЛИ-П-тест). Данный комплекс включает ау-тоантитела разной специфичности, которые направлены к антигенам разных органов и систем. Разработчики мето-да (производитель МИЦ «Иммункулус» г. Москва) полага-ют, что ЭЛИ-П-тест в первую очередь является скрининго-вым методом клинического обследования первого уровня. Применение этих методов предоставляет возможность очень раннего выявления формирующейся патологии до появления клинических признаков заболевания [17].

Все пациентки, включенные в исследование, подписы-вали информированное согласие.

Статистический анализ осуществлялся при помо-щи программы StatTech v. 4.6.0. Количественные пока-затели оценивались на соответствие нормальному рас-пределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогоро-ва – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В слу-чае отсутствия нормального распределения количе-ственные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены общие характеристики для обеих исследуемых групп. Беременные с хронической артериальной гипертензией имели больший средний возраст, а также в данной группе чаще наблюдался из-быточный индекс массы тела (ИМТ), чем у беременных

с физиологическим течением беременности (без хрони-ческой артериальной гипертензии).

Женщины с хронической гипертензией имели более низкий средний гестационный возраст, чем женщины без хронической гипертензии.

Женщины с артериальной гипертензией были более склонны к возникновению осложнений, связанных с пла-центой, включая задержку роста плода (с ранней и позд-ней манифестацией), – 19 (22,4%), преждевременную от-слойку нормально расположенной плаценты – 4 (4,7), преэклампсию (умеренную и тяжелую) – 32 (37,6), из них у 7 (8,2) наблюдалась тяжелая преэклампсия, а у 25 бере-менных – умеренная преэклампсия. Стоит отметить, что в группе контроля плацента-ассоциированных осложне-ний беременности не наблюдалось.

Наличие преэклампсии в группе контроля было ниже в 17,509 раза по сравнению с группой сравнения, разли-чия были достоверно значимыми (ОШ = 0,057; 95% ДИ: 0,007–0,440). У 34 (40%) беременных в основной группе отмечено досрочное родоразрешение с целью снижения материнской и перинатальной смертности. Показанием к программным родам являлось: у 18 (21,2%) бере-менных – преэклампсия (умеренная и тяжелая), в 3 (3,5%) наблюдениях показанием к индукции родов было преж-девременное излитие околоплодных вод, в 9 (10,6%) наблюдениях – задержка роста плода и критическое

● **Таблица 1.** Характеристика групп исследования
● **Table 1.** Characteristics of the study groups

Показатели	Группы		p
	Сравнения (n = 85)	Контроля (n = 30)	
Возраст, Ме (Q ₁ –Q ₃)	33 (28–35)	29,5 (24,25–34)	0,009*
Нормальный индекс массы тела	64 (75,3)	28 (93,3)	0,034*
Избыточный индекс массы тела	21 (24,7)	2 (6,7)	
Срок гестации на момент родоразрешения, Ме (Q ₁ –Q ₃)	35 (33–36)	38 (37–38)	< 0,001*
Наличие преэклампсии (умеренная и тяжелая)	32 (37,6)	1 (3,3)	<0,001*
Отсутствие преэклампсии	53 (62,4)	29 (96,7)	
Задержка роста плода с ранней и поздней манифестацией	19 (22,4%)	0 (0,0)	<0,001*
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	4 (4,7)	0 (0,0)	<0,001*
Вес ребенка при рождении, Ме (Q ₁ –Q ₃), гр	3000 (2900–3150)	3350 (3120–3500)	<0,001*
Рост ребенка при рождении, Ме (Q ₁ –Q ₃), см	48 (46–48)	52 (49–52)	<0,001*

* p < 0,05.

нарушение фетоплацентарного кровотока по сравнению с женщинами без артериальной гипертензии, у которых роды начались спонтанно.

Учитывая большое количество осложнений беременности, связанных с хронической артериальной гипертензией, проведено определение аутоиммунных антител с целью прегравидарной подготовки женщин, планирующих беременность, а также во время беременности, что позволит провести мероприятия, направленные на снижение плацента-ассоциированных осложнений беременности, и снизит неблагоприятные перинатальные и материнские исходы. Статистически значимые различия были при определении профиля аутоантител к β_2 -гликопротеину, аутоантител к коллагену, аутоантител к белку S100, аутоантител к цитоплазматическому антигену клеток эндотелия сосудов (ANCA), аутоантител к белку мембраны тромбоцитов (TrM), аутоантител к мембранному антигену клеток клубочков почек (KiMS).

Согласно данным *табл. 2*, следует отметить, что изменение профиля данных аутоантител чаще встречалось в группе пациенток с хронической артериальной гипертензией.

Антитела к β_2 -гликопротеину играют важную роль в патогенезе хронической артериальной гипертензии через несколько механизмов: воспаление, активация тромбоцитов, а также увеличение проницаемости сосудистой стенки. Антитела к β_2 -гликопротеину-I (анти- β_2 GPI) классов G или M связаны с развитием хронической артериальной гипертензии, гестационной артериальной гипертензией и преэклампсией.

Следует отметить, что по результатам нашего исследования в основной группе отклонение аутоантител к β_2 -гликопротеину встречалось в 28,2%, а в контрольной группе (у пациенток без артериальной гипертензии) отклонений в профиле аутоантител не наблюдалось ($<0,001$). Шансы наличия отклонений в профиле ауто-АТ к β_2 -гликопротеину

● **Таблица 2.** Отклонение спектра аутоиммунных антител в группах исследования

● **Table 2.** Deviations in the spectrum of auto-antibodies in the study groups

Аутоиммунные антитела	Группы		p*	ОШ	95% ДИ:
	Основная (n = 85)	Контрольная (n = 30)			
Аутоантитела к β_2 -гликопротеину	24 (28,2)	0 (0,0)	$<0,001$	24,3	1,43–413
Аутоантитела к коллагену	33 (38,8)	2 (6,7)	$<0,001$	8,9	1,98–39,8
Аутоантитела к белку S100	54 (63,5)	3 (10)	$<0,001$	15,7	4,4–55,9
Аутоантитела к ANCA	20 (23,5)	1 (3,3)	0,014	8,9	1,14–69,7
Аутоантитела к TrM	31 (36,5)	0 (0,0)	$<0,001$	35,3	2,1–596,7
Аутоантитела к KiMS	30 (35,3)	2 (6,7)	0,003	7,6	1,7–34,3

Примечание: * n (%); χ^2 -тест.

у пациенток с артериальной гипертензией были в 24,3 раза выше по сравнению с пациентами без артериальной гипертензии, показатель ОШ был статистически значимым.

Изменение профиля аутоиммунных антител к β_2 -гликопротеину, который является ключевым белком, связывающим фосфолипиды в плазме крови, может указывать на наличие антифосфолипидного синдрома, а также на острые инфекционные заболевания или обострения хронических инфекций. Инфекционные и аутоиммунные процессы в организме активируют механизм апоптоза, что способствует повышенному образованию аутоантител к β_2 -гликопротеину. Такие изменения могут играть значительную роль в развитии аутоиммунных заболеваний.

Определение аутоантител к β_2 -гликопротеину на прегравидарном уровне позволит прогнозировать развитие хронической артериальной гипертензии, а также гестационной артериальной гипертензии и плацента-ассоциированных осложнений беременности (задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией) [7, 18, 19].

Наши результаты соответствуют данным когортных исследований, которые выявили связь между антителами к β_2 -гликопротеину-1 и заболеваниями, связанными с нарушением формирования плаценты, у беременных женщин с артериальной гипертензией [20, 21].

При изменении профиля аутоантител к β_2 -гликопротеину на прегравидарном уровне или на ранних сроках гестации необходимо дальнейшее обследование на антифосфолипидный синдром и генетические тромбофилии с целью уточнения генеза и терапии, направленной на пролонгирование беременности.

Отклонение спектра аутоантител к коллагену в группе пациенток с ХАГ составило 38,8%, что было в 8,9 раза выше, чем в группе пациенток без ХАГ (ОШ = 8,9; 95% ДИ: 1,98–39,8). Коллаген играет ключевую роль в развитии хронической артериальной гипертензии, оказывая влияние на структуру сосудов, механические свойства и процессы ремоделирования [22]. Изменение профиля аутоАТ к коллагену можно рассматривать как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), следовательно, при изменении профиля антител к коллагену необходимо проводить профилактику развития НДСТ, что приведет к снижению материнской и перинатальной смертности и заболеваемости [22, 23].

Частота отклонения аутоантител к белку S100 у женщин с хронической артериальной гипертензией составила 63,5%, что статистически значимо выше, чем у женщин без хронической артериальной гипертензии, – 10% ($<0,001$). Вероятность отклонений в профиле аутоАТ к белку S100 в основной группе была в 15,7 раза выше по сравнению с контрольной группой, различия были достоверно значимыми (ОШ = 15,7; 95% ДИ: 4,4–55,9). Белки S100, принадлежащие к семейству цитозольных белков, связывающих кальций, включают 25 известных членов. Они обладают широким спектром внутриклеточных и внеклеточных функций, охватывающих регуляцию апоптоза клеток, пролиферацию, дифференциацию, миграцию, энергетический метаболизм, баланс кальция, фосфорилирование белков и воспаление [24].

Выводы о роли белка S100 при плацента-ассоциированных осложнениях беременности были подтверждены результатами крупных зарубежных исследований последних лет. АутоАТ к белку и S100 показали высокое прогностическое значение при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией. Анализ белка S100 в пуповинной крови может служить лабораторным индикатором для диагностики хронической гипоксии плода, задержки его роста и у новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями [25]. Увеличенный уровень белка S100 также наблюдается в амниотической жидкости у беременных с задержкой роста плода [26]. В исследовании, проведенном B. Artunc-Ulkumen et al., было установлено, что у женщин с тяжелой преэклампсией, у которых уровень белка S100 в сыворотке повышен, чаще возникает HELLP-синдром [27, 28].

При определении роли аутоантител к ANCA установлены достоверно значимые различия, в группе сравнения – 23,5%, в группе контроля – 3,3% ($p = 0,014$). Шансы отклонения спектра аутоАТ к ANCA в группе контроля были ниже в 8,9 раза по сравнению с основной группой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 8,9; 95% ДИ: 1,14–69,7). Цитоплазматические антигены в эндотелиальных клетках могут влиять на поведение соседних гладкомышечных клеток, способствуя их пролиферации и миграции, что способствует ремоделированию сосудов и повышению сосудистого сопротивления, следовательно, изменение профиля аутоантител к цитоплазматическим антигенам в эндотелиальных клетках является лабораторным предиктором изменения в сосудах и системе гемостаза [29].

Отклонение спектра аутоантител к TrM в группе пациенток с ХАГ составило 36,5%. Шансы отклонения профиля аутоантител к TrM в группе контроля были ниже в 35,3 раза по сравнению с группой сравнения, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 35,3; 95% ДИ: 2,1–596,7).

Роль мембранных белков тромбоцитов в развитии хронической артериальной гипертензии вызывает все больший интерес в исследованиях сердечно-сосудистой системы. Взаимодействие мембранных белков тромбоцитов с эндотелием сосудов и их вовлечение в воспалительные процессы могут способствовать развитию и прогрессированию хронической артериальной гипертензии. Перекрестный анализ играет ключевую роль в понимании сложных механизмов, связанных с артериальной гипертензией, и подчеркивает значимость воздействия на функцию эндотелиальных клеток в рамках терапевтических подходов. Отклонения в профиле аутоиммунных антител к ANCA и TrM от референсных значений, вероятно, указывают на тромбоцитопатию и изменения в гемостатической системе, следовательно, аутоантитела к ANCA и TrM являются лабораторными предикторами изменений в сосудах и системе гемостаза.

Учитывая важность тромбоцитов для поддержания гемостаза и их прокоагулянтную активность, это может привести к нарушениям плацентарного кровообращения, что связано с артериальной гипертензией, задержкой роста

плода, преэклампсией и преждевременной отслойкой плаценты [30–32]. Рекомендуется провести дополнительное обследование пациенток на прегравидарном уровне при изменении профиля антител к ANCA и TrM, а также провести клиничко-лабораторное исследование на наличие генетических тромбофилий с консультацией гематолога.

Аутоантитела к KiMs в группе пациенток с артериальной гипертензией составили 35,3%, что в 7,6 раза выше, чем в группе пациенток без хронической артериальной гипертензии (ОШ = 7,6; 95% ДИ: 1,7–34,3).

Мембранный антиген клеток клубочков почек служит маркером изменений в почечной ткани различного происхождения. Изменение профиля антител к KiMs может рассматриваться как один из патогенетических механизмов артериальной гипертензии, способствующих развитию хронической артериальной гипертензии, что в дальнейшем может привести к плацентарной недостаточности (задержке роста плода, преэклампсии). Пациенткам при изменении профиля антител к KiMs необходимо дальнейшее дообследование, включающее дополнительные инструментальные методы (ультразвуковое исследование почек), а также консультации смежных специалистов (уролога и нефролога).

Беременным с изменением профиля аутоантител необходимо проводить профилактику плацента-ассоциированных осложнений (задержки роста плода и преэклампсии) согласно клиническим рекомендациям. Ранняя диагностика хронической гипертонии оправдана для обеспечения адекватного наблюдения за беременностью и тщательного мониторинга осложнений плаценты.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенного исследования у беременных с хронической артериальной гипертензией обнаружены изменения профиля аутоиммунных антител к β_2 -гликопротеину, белку S100, коллагену, цитоплазматическому антигену клеток эндотелия сосудов (ANCA), белку мембраны тромбоцитов (TrM), мембранному антигену клеток клубочков почек. Стойкое отклонение спектра аутоиммунных антител проявляется задолго до манифестации заболевания, что говорит о больших возможностях снижения плацента-ассоциированных осложнений беременности, которые часто возникают на фоне ХАГ.

Определение аутоиммунных антител на прегравидарном уровне или на ранних сроках гестации позволит получить представление о потенциальных терапевтических целях для пролонгирования беременности и снижения осложнений беременности на фоне ХАГ.

Рекомендуется проводить определение аутоиммунных антител на этапе прегравидарной подготовки, что позволит своевременно выявлять изменения в организме, способные привести к плацента-ассоциированным осложнениям беременности. Разработка индивидуального профилактического плана и соответствующие терапевтические меры помогут снизить частоту преэклампсии, задержки роста плода, преждевременной отслойки плаценты, а также уменьшить перинатальную смертность и заболеваемость. Рекомендовано определять данные антитела на

прегравидарном уровне и на ранних сроках беременности (в рамках скринингового исследования 1-го триместра); при отклонении в профиле аутоантител к β_2 -гликопротеину – дальнейшее обследование на антифосфолипидный синдром и консультация гематолога; при изменении профиля антител к белку S100 – тщательный мониторинг состояния плода; при изменении профиля к коллагену – дообследование на НДСТ; к ANCA и TrM – обследование на наследственные тромбофилии; при отклонении профиля

антител к KiMs – ультразвуковое исследование почек и консультации смежных специалистов.

Понимание этих сложных взаимосвязей имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий, направленных на оптимизацию материнских и фетальных исходов в этой группе высокого риска.



Поступила / Received 21.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2025

Принята в печать / Accepted 15.03.2025

Список литературы / References

- Hengel FE, Sommer C, Wenzel U. Arterial Hypertension. *Dtsch Med Wochenschr.* 2022;147(7):414–428. (In German.) <https://doi.org/10.1055/a-1577-8663>.
- Deussen A, Kopaliani I. Targeting inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2023;32(2):111–117. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000862>.
- Cífková R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2023;30(4):289–303. <https://doi.org/10.1007/s40292-023-00582-5>.
- Conley MK. Preeclampsia: Short- and Long-Term Effects. *Neonatal Netw.* 2024;43(4):234–246. <https://doi.org/10.1891/NN-2024-0001>.
- Cohen Y, Gutvitz G, Avnon T, Sheiner E. Chronic Hypertension in Pregnancy and Placenta-Mediated Complications Regardless of Preeclampsia. *J Clin Med.* 2024;13(4):1111. <https://doi.org/10.3390/jcm13041111>.
- Kametas NA, Nzelu D, Nicolaides KH. Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1182–S1195. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.029>.
- Wu P, Green M, Myers JE. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMI.* 2023;381:e071653. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071653>.
- Sakowicz A, Bralewska M, Rybak-Krzyszowska M, Grzesiak M, Pietrucha T. New Ideas for the Prevention and Treatment of Preeclampsia and Their Molecular Inspirations. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12100. <https://doi.org/10.3390/ijms241512100>.
- Rosenberg EA, Seely EW. Update on Preeclampsia and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2024;53(3):377–389. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2024.05.012>.
- Richards EMF, Giorgione V, Stevens O, Thilaganathan B. Low-dose aspirin for the prevention of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(4):395–408. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.09.046>.
- Wang CW, Grab J, Tana MM, Irani RA, Sarkar M. Outcomes of pregnancy in autoimmune hepatitis: A population-based study. *Hepatology.* 2022;75(1):5–12. <https://doi.org/10.1002/hep.32132>.
- Xu Y, Chen H, Ren M, Gao Y, Sun K, Wu H et al. Thyroid autoimmunity and adverse pregnancy outcomes: A multiple center retrospective study. *Front Endocrinol.* 2023;14:1081851. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1081851>.
- Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW Jr, Wallace K, LaMarca B. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci.* 2016;130(6):409–419. <https://doi.org/10.1042/CS20150702>.
- Полежаев АБ, Гринко ОВ. Превентивная медицина: введение в проблему. *Terra Medica.* 2012;(4):4–8. Режим доступа: <https://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/4-70-2012-f207.pdf>.
- Полежаев АБ, Гринко ОВ. Preventive medicine: introduction to the problem. *Terra Medica.* 2012;(4):4–8. (In Russ.) Available at: <https://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/4-70-2012-f207.pdf>.
- Imterat M, Wainstock T, Landau D, Walfisch A, Sheiner E. Maternal Chronic Hypertension Elevates the Risk for Long-Term Selected Endocrine and Metabolic Morbidity in the Offspring, Particularly Childhood Obesity. *Child Obes.* 2020;16(6):421–427. <https://doi.org/10.1089/chi.2019.0304>.
- Akaishi T, Tarasawa K, Hamada H, Iwama N, Tomita H, Akaishi M et al. Prenatal hypertension as the risk of eclampsia, HELLP syndrome, and critical obstetric hemorrhage. *Hypertens Res.* 2024;47(2):455–466. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01511-8>.
- Паттарова ГР, Хомякова ТИ, Мотовилов ДЕ, Хомякова ЮН. Оценка статуса репродуктивной системы женщин на основании определения уровня продукции аутоантител. *ПАМ-Research.* 2021;(5). Режим доступа: <https://pam-research.com/ru/number-5/7288121>.
- Pattarova GR, Khomyakova TI, Motovilov DE, Khomyakova YuN. Assessment of the status of the reproductive system of women based on the determination of the level of production of autoantibodies. *ПАМ-Research.* 2021;(5). (In Russ.) Available at: <https://pam-research.com/ru/number-5/7288121>.
- Duprez DA, Gross MD, Ix JH, Kizer JR, Tracy RP, Shea S, Jacobs DR Jr. Collagen biomarkers predict new onset of hypertension in normotensive participants: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Hypertens.* 2018;36(11):2245–2250. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001793>.
- Игнатко ИВ, Якубова ДИ, Меграбян АД, Тимохина ЕВ. Клиническое значение определения уровня аутоантител в диагностике ранней и поздней формы задержки роста плода. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2022;16(4):450–462. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.340>.
- Ignatko IV, Yakubova DI, Megrabyan AD, Timokhina EV. Clinical significance of assessing autoantibody level in diagnostics of early and late fetal growth retardation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(4):450–462. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.340>.
- Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):525.e1–525.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026>.
- Agarwal R, Tiwari A, Wadhwa N, Radhakrishnan G. Placental histopathological findings in preterm/term and early/late onset small for gestation age: Are they significant? *Indian J Pathol Microbiol.* 2017;60(2):232–235. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_390_16.
- Arthur-Ataam J, Bideaux P, Charrabi A, Sicard P, Fromy B, Liu K et al. Dietary Supplementation with Silicon-Enriched Spirulina Improves Arterial Remodeling and Function in Hypertensive Rats. *Nutrients.* 2019;11(11):25–74. <https://doi.org/10.3390/nu11112574>.
- Ильина ИЮ, Чикишева АА, Доброхотова ЮЭ. Влияние дефицита магния на перинатальные исходы у пациенток с дисплазией соединительной ткани и без нее. *Акушерство и гинекология.* 2021;(1):140–146. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.140-46>.
- Ilyina IYu, Chikisheva AA, Dobrokhotova YuE. The effect of magnesium deficiency on perinatal outcomes in patients with and without connective tissue dysplasia. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2021;(1):140–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.140-46>.
- Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 Proteins As an Important Regulator of Macrophage Inflammation. *Front Immunol.* 2018;8:1908. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01908>.
- Strzalko B, Karowicz-Bilinska A, Wyka K, Krajewski P, Kesiak M, Kociszewska-Najman B. Serum S100B Protein Concentrations in SGA/FGR newborns. *Ginekol Pol.* 2021. <https://doi.org/10.5603/GPa.2021.0119>.
- Swissa SS, Baron J, Tirosh D, Yaniv-Salem S, Shelef I, Hershkovitz R, Beharier O. S100B in maternal circulation of pregnancies complicated by FGR and brain sparing. *Prenat Diagn.* 2022;42(1):141–150. <https://doi.org/10.1002/pd.6045>.
- Artunc-Ulkumen B, Guvenc Y, Goker A, Gozukara C. Maternal Serum S100-B, PAPP-A and IL-6 levels in severe preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(1):97–102. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3610-0>.
- Gasparroni G, Graziosi A, Bersani I, Caulo M, Moataza B, Aboulgar H et al. S100B protein, cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging patterns in brain injured preterm infants. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(9):1527–1534. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0278>.
- Shaw SS, Schmidt AM, Baner AK, Wang X, Stern DM, Marrero MB. S100B-RAGE-mediated augmentation of angiotensin II-induced activation of JAK2 in vascular smooth muscle cells is dependent on PLD2. *Diabetes.* 2003;52(9):2381–2388. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.9.2381>.
- Qiu Y, Xu S, Chen X, Wu X, Zhou Z, Zhang J et al. NAD⁺ exhaustion by CD38 upregulation contributes to blood pressure elevation and vascular damage in hypertension. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):353. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01577-3>.
- Chan CT, Lieu M, Toh BH, Kyaw TS, Bobik A, Sobey CG, Drummond GR. Antibodies in the pathogenesis of hypertension. *Biomed Res Int.* 2014;2014:504045. <https://doi.org/10.1155/2014/504045>.
- Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2024;94:102480. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2024.102480>.
- Allard M, Grosch S, Jouret F, Masson V, Surinder T, Masset C. Prevention of preeclampsia and its complications. *Rev Med Liege.* 2024;79(5-6):448–454. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38869138>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Д.И. Шамаилова

Написание текста – Д.А. Кудрявцева, В.В. Миронова, З.Ч. Аббасова

Сбор и обработка материала – А.А. Нарский, Р.М. Гасанова, И.О. Алхазова, П.П. Юсуппаева, М.А. Мусаева

Редактирование – З.Ч. Аббасова, П.П. Юсуппаева, М.А. Мусаева

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Шамаилова

Contribution of authors:

Study concept and design – Diana I. Shamailova

Text development – Diana A. Kudryavtseva, Victoria V. Mironova, Zarifa Ch. Abbasova

Collection and processing of material – Artem A. Narskiy, Rayganat M. Gasanova, Izumrud O. Alkhazova, Patimat P. Yusuppaeva, Maryan A. Musaeva

Editing – Zarifa Ch. Abbasova, Patimat P. Yusuppaeva, Maryan A. Musaeva

Approval of the final version of the article – Diana I. Shamailova

Информация об авторах:

Шамаилова Диана Ибраимовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7561-0706>; SPIN-код: 4541-8640; diana_28_03_94@mail.ru

Кудрявцева Диана Андреевна, студент, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0009-0009-4199-1844>; invulnerablesshadow@mail.ru

Нарский Артем Александрович, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0009-0005-9596-9782>; artem_narskiy@mail.ru

Аббасова Зарифа Чингиз кызы, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0009-0005-6154-4460>; zarifa.abbasova2001@inbox.ru

Миронова Виктория Витальевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0009-0002-1562-2227>; vikager32@mail.ru

Юсуппаева Патимат Пайзулдиновна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0009-0006-2206-5253>; pyusuppaeva@mail.ru

Гасанова Райганат Магомедшафиевна, студент, Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0003-4446-7163>; gasanova1@mail.ru

Алхазова Изумруд Омаровна, студент, Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0001-4630-5657>; michjack7@mail.ru

Мусаева Марьян Ахмедхановна, студент, Дагестанский государственный медицинский университет; 367000, Россия, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1; <https://orcid.org/0009-0005-2255-9838>; musaeva@gmail.com

Information about the authors:

Diana I. Shamailova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7561-0706>; diana_28_03_94@mail.ru

Diana A. Kudryavtseva, Student, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-4199-1844>; invulnerablesshadow@mail.ru

Artem A. Narskiy, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-9596-9782>; artem_narskiy@mail.ru

Zarifa Ch. Abbasova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-6154-4460>; zarifa.abbasova2001@inbox.ru

Victoria V. Mironova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-1562-2227>; vikager32@mail.ru

Patimat P. Yusuppaeva, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-2206-5253>; pyusuppaeva@mail.ru

Rayganat M. Gasanova, Student, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-4446-7163>; gasanova1@mail.ru

Izumrud O. Alkhazova, Student, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-4630-5657>; michjack7@mail.ru

Maryan A. Musaeva, Student, Dagestan State Medical University; 1, Lenin Square, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-2255-9838>; musaeva@gmail.com

Молекулярно-генетические факторы формирования миомы матки

М.С. Пономаренко✉, <https://orcid.org/0009-0009-0312-0829>, ponomarenkomc@yandex.ru

Е.А. Решетников, <https://orcid.org/0000-0002-5429-6666>, reshetnikov@bsu.edu.ru

И.В. Пономаренко, <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

М.И. Чурносков, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

Миома матки представляет собой доброкачественную опухоль миометрия, поражающую более 70% женщин во всем мире. Из-за высокой распространенности, экономических затрат системы здравоохранения и существенного влияния на качество жизни женщин миома матки представляет серьезную проблему как для каждой отдельно взятой женщины с данным диагнозом, так и для системы здравоохранения в целом. Генетические факторы играют значительную роль в формировании миомы матки. В статье рассмотрены современные данные о генетических детерминантах развития миомы матки, полученные в результате анализа полногеномных исследований (GWAS) и последующих репликативных исследований. На данный момент времени в литературе представлены материалы 8 GWAS и 5 репликативных исследований миомы матки. По GWAS-данным установлено более 50 различных генов-кандидатов, вовлеченных в развитие заболевания. Однако только 19 генов (*CDC42/WNT4*, *GREB1*, *ACTRT3/TERC/MYNN/LRRC34*, *SCFD2/LNX1*, *SULT1B1*, *TERT*, *FGFR4*, *SYNE1/ESR1*, *KANK1/DMRT1*, *SLK/OBFC1*, *WT1/CD44/PDHX*, *BET1L/RIC8A/SIRT3/PSMD13*, *ATM/C11orf65*, *SLC38A2*, *LINC0/FOXO1/FLJ42392*, *SHBG/TP53*, *MCM8/TRMT6*, *TNRC6B*, *MED12/TEX11/SLC7A3*) показали связь с миомой матки в двух и более GWAS-исследованиях. В 5 проведенных репликативных исследованиях миомы матки подтверждена вовлеченность в формирование заболевания только для 2 (*BET1L* и *TNRC6B*) из более чем 50 известных к настоящему времени GWAS-значимых генов-кандидатов миомы матки. Это диктует необходимость продолжения дальнейших генетико-эпидемиологических исследований миомы матки в разных этнотерриториальных группах.

Ключевые слова: миома матки, полногеномные исследования, гены-кандидаты, генетические детерминанты, GWAS

Для цитирования: Пономаренко МС, Решетников ЕА, Пономаренко ИВ, Чурносков МИ. Молекулярно-генетические факторы формирования миомы матки. *Медицинский совет*. 2025;19(4):21–25. <https://doi.org/10.21518/ms2025-051>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Molecular genetic factors of uterine fibroids formation

Marina S. Ponomarenko✉, <https://orcid.org/0009-0009-0312-0829>, ponomarenkomc@yandex.ru

Evgeny A. Reshetnikov, <https://orcid.org/0000-0002-5429-6666>, reshetnikov@bsu.edu.ru

Irina V. Ponomarenko, <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Abstract

Uterine fibroids are benign tumors of the myometrium that affect more than 70% of women worldwide. Due to the high prevalence, the economic costs of the health system and the significant impact on women's quality of life, uterine fibroids pose a serious problem both for each individual woman with this diagnosis and for the health care system as a whole. Genetic factors play a significant role in the formation of uterine fibroids. The article examines current data on the genetic determinants of uterine fibroids, obtained as a result of the analysis of full-genomic studies (GWAS) and subsequent replicative studies. At this point in time, materials from 8 GWAS and 5 replicative studies of uterine fibroids are presented in the literature. According to GWAS data, more than 50 different candidate genes involved in the development of the disease have been identified. However, only 19 genes (*CDC42/WNT4*, *GREB1*, *ACTRT3/TERC/MYNN/LRRC34*, *SCFD2/LNX1*, *SULT1B1*, *TERT*, *FGFR4*, *SYNE1/ESR1*, *KANK1/DMRT1*, *SLK/OBFC1*, *WT1/CD44/PDHX*, *BET1L/RIC8A/SIRT3/PSMD13*, *ATM/C11orf65*, *SLC38A2*, *LINC0/FOXO1/FLJ42392*, *SHBG/TP53*, *MCM8/TRMT6*, *TNRC6B*, *MED12/TEX11/SLC7A3*) have shown an association with uterine fibroids in two or more GWAS studies. In 5 conducted replicative studies of uterine fibroids, the involvement in the formation of the disease was confirmed for only 2 (*BET1L* and *TNRC6B*) of more than 50 significant candidate genes for uterine fibroids known to date by GWAS. This dictates the need to continue further genetic and epidemiological studies of uterine fibroids in different ethno-territorial groups.

Keywords: uterine fibroids, genome-wide studies, candidate genes, genetic determinants, GWAS

For citation: Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Molecular genetic factors of uterine fibroids formation. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-051>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки является наиболее часто встречающейся опухолью доброкачественного характера среди женщин репродуктивного возраста [1]. Клинические симптомы, связанные с миомой матки, включают обильные менструальные кровотечения, приводящие к анемии и хронической усталости, дискомфорт в области таза, снижение фертильности и осложнения беременности [2, 3]. Выраженность симптомов зависит от размера, локализации миоматозных узлов и их количества [1]. Во многих странах мира миома матки является ведущим показателем к гистерэктомии [4]. В России 50–70% случаев всех гистерэктомий осуществляется по поводу миомы матки, причем 30% случаев приходится на пациенток репродуктивного возраста [5, 6]. Ежегодно в США проводится более 200 000 гистерэктомий (33,3% случаев) и около 300 000 миомэктомий [7]. Расходы системы здравоохранения США, связанные с данным заболеванием, оцениваются примерно в 34 млрд долларов в год [7]. Таким образом, миома матки представляет собой глобальную проблему как системы здравоохранения во всем мире, так и значительной части женщин из-за существенного снижения качества их жизни, что выводит данное заболевание за рамки чисто гинекологической проблемы.

Согласно данным литературы, генетические факторы вовлечены в формирование миомы матки [1, 8]. Так, риск развития опухоли в 2,5 раза выше среди родственниц первой степени родства женщин, имеющих данное заболевание, чем в среднем в популяции [2, 9]. Исследования, посвященные изучению молекулярно-генетических детерминант формирования миомы матки для выявления генов-кандидатов данного заболевания (полногеномные исследования (GWAS), ассоциативные исследования генов-кандидатов) широко представлены в современной литературе [9–17]. На сегодняшний день каталог GWAS включает 8 работ по данной тематике.

ПОЛНОГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ

Первое GWAS-исследование миомы матки выполнено P.C. Cha et al. в 2011 г. на японской популяции [10]. Выборка включала 1 607 пациенток с данным заболеванием и 1 428 женщин контроля. Авторы проанализировали 457 044 полиморфных локуса и установили 3 SNPs, вовлеченных в развитие миомы матки, – rs12484776 *TNRC6B* (22q13.1, OR = 1,23), rs2280543 *BET1L* (11p15.5, OR = 1,39), rs7913069 *OBFC1* (10q24.33, OR = 1,47).

В работе J.N. Hellwege et al. 2017 г. проведено GWAS-исследование 3 399 пациенток с миомой матки и 4 764 индивидуумов контрольной группы афроамериканского происхождения [11]. Ученые продемонстрировали связь rs739187 *CYTH4* (22q13.1) с риском развития миомы матки (OR = 1,23). Кроме того, в работе показано влияние данного SNP на уровень экспрессии гена *CYTH4* в щитовидной железе (*in silico*).

В 2018 г. T. Rafnar et al. провели метаанализ 2 GWAS миомы матки. Выборка насчитывала 16 595 больных

миомой матки и 523 330 женщин контроля европеоидного происхождения [12]. Авторы выявили вовлеченность 21 SNPs 16 генов в развитие миомы матки. Наиболее значимую ассоциацию с заболеванием показал генетический вариант G rs7837822 *TP53* ($p = 4,03 \times 10^{-37}$, OR = 1,74). Следует отметить, что из 21 SNP генов-кандидатов миомы матки 4 локуса связаны с формированием эндометриоза и рака молочной железы (1q36.12, *CDC42/WNT4*; 2p25.1, *GREB1*; 20p12.3, *MCM8* и 6q26.2, *SYNE1/ESR1*), 5 вариантов ассоциированы с формированием различных злокачественных опухолей (рак щитовидной железы, аденокарцинома легкого, рак яичников и т. д.) (rs7837822 *TP53*, rs10069690 *TERT*, rs1800057 *ATM*, rs1801516 *ATM* и rs7907606 *OBFC1*) [12]. На основе полученных результатов T. Rafnar et al. выделили две группы генов-кандидатов миомы матки: первая группа генов связана с онкогенезом (*TP53*, *TERT*, *ATM* и *OBFC1*), а вторая – с метаболизмом гормонов (*CDC42/WNT4*, *GREB1*, *MCM8* и *SYN1/ESR1*).

N. Välimäki et al. в 2018 г. выполнили GWAS-исследование миомы матки с последующей репликацией полученных данных в шести когортах [9]. Выборка для анализа составила 15 453 пациентки с миомой матки и 392 628 женщин контроля африканского происхождения. Ученые показали значимые ассоциации с риском развития заболевания SNP 22 генов, из которых 14 генов являлись уже «известными» генами-кандидатами возникновения миомы матки. Среди них авторы выделили гены, участвующие в стабильности генома (*TERT*, *TERC*, *OBFC1*, *ATM* и *TP53*), и гены, вовлеченные в развитие мочеполовой системы (*ESR1*, *GREB1*, *WT1*, *MED12*, *WNT4*, *FOXO1*, *DMRT1*, *SALL1* и *CD44*) [9].

В работе T.L. Edwards et al. 2019 г. представлен двухэтапный метаанализ GWAS миомы матки среди женщин европеоидного и африканского происхождения [13]. Выборка составила 9 446 больных миомой матки и 67 048 индивидуумов контроля. Установлено 11 локусов, связанных с развитием миомы матки в объединенной выборке, из которых 3 полиморфизма являлись новыми – rs14361789 (1q24, $p = 4,7 \times 10^{-8}$), rs4785384 (16q12.1, $p = 1,5 \times 10^{-9}$) и rs6094982 (20q13.1, $p = 2,6 \times 10^{-8}$). Следует отметить, что в данной работе показаны этноспецифические особенности ассоциаций полиморфизма rs10917151 с заболеванием: среди европейских женщин данный SNP являлся фактором риска развития миомы матки (аллель A, OR = 1,16), тогда как у женщин африканского происхождения этот полиморфизм не был связан с заболеванием. Кроме того, следует отметить, что в метаанализе показана связь миомы матки с экспрессией нескольких генов (*LUZP1*, *OBFC1*, *NUDT13*, *HEATR3*) в различных органах и тканях [13].

Интересные данные получены T. Masuda et al. в 2019 г. при метаанализе GWAS 5 гинекологических заболеваний [14]. Выборка, сформированная из биобанка Японии, включала 46 837 женщин. Среди них 5 236 пациенток с миомой матки, 909 женщин, имеющих рак эндометрия матки, 647 больных с раком яичников, 645 женщин, имеющих эндометриоз, 538 больных с раком шейки матки и 39 556 женщин контроля. Авторы идентифицировали

четыре SNP, связанных с возникновением миомы матки (rs7412010 *CDC42/WNT4*, $p = 1,2 \times 10^{-12}$; rs12415148 *STN1/OBFC1*, $p = 3,5 \times 10^{-10}$; rs12225799 *BET1L/RIC8A*, $p = 1,1 \times 10^{-21}$; rs17332320 *TNRC6B*, $p = 1,6 \times 10^{-12}$), при этом показатель наследуемости по GWAS-значимым SNP составил 17%. В работе также установлены ассоциации с раком яичников rs79219469 *LINC02183* и rs567534295 *BRCA1* ($p = 3,3 \times 10^{-8}$ и $p = 3,1 \times 10^{-8}$ соответственно), с раком шейки матки – rs150806792 *INS-IGF2* и rs140991990 *SOX9* ($p = 4,9 \times 10^{-8}$ и $p = 3,3 \times 10^{-8}$ соответственно) [14].

Последующий метаанализ GWAS миомы матки и эндометриоза выполнен C.S. Gallagher et al. в 2019 г. [15]. Выборка была сформирована из европеоидных женщин и составила 35 474 больных и 267 505 женщин контроля. Авторы идентифицировали 8 новых полиморфных локусов, ассоциированных с миомой матки (2p23.2, 4q22.3, 6p21.31, 7q31.2, 10p11.22, 11p14.1, 12q15 и 12q24.31), установили общие для этих заболеваний рисковые молекулярно-генетические маркеры rs58415480 ($p = 1,86 \times 10^{-54}$), rs7412010 ($p = 2,43 \times 10^{-29}$), rs35417544 ($p = 2,32 \times 10^{-19}$) и rs11031006 ($p = 5,65 \times 10^{-15}$), а также продемонстрировали генетическую корреляцию ($r_G = 0,39$) между миомой матки и эндометриозом ($p = 9,77 \times 10^{-13}$). Кроме того, в метаанализе показана причинно-следственная связь между анализируемыми заболеваниями (использовался метод менделевской рандомизации) ($\beta = 0,36$, $p = 3,7 \times 10^{-3}$) [15].

Метаанализ GWAS данных по 220 заболеваниям, и в т. ч. по миоме матки, выполнили S. Sakaue et al. в 2021 г. [16]. В группу исследования вошли женщины азиатского ($n = 80208$) и европеоидного происхождения ($n = 258718$). В работе продемонстрированы ассоциации на полногеномном уровне значимости с миомой матки среди азиатских женщин 20 полиморфных локусов (rs3820282 *WNT4*, rs11887109 *REV1*, rs11692588 *GREB1*, rs2251795 *MYNN*, rs1604744 *SULT1B1*, rs4975538 *TERT*, rs2024233 *WNT2*, rs79314063 *POT1*, rs10098571 *CDC42*, rs12674731 *RBPMS-AS1*, rs566396343 *LOC102724612*, rs7815798 *NCOA2*, rs79342925 *STN1*, rs12225799 *PSMD13*, rs5792315 *FERMT3*, rs17033114 *LINC00485*, rs2277339 *PRIM1*, rs6563799 *LINC00332*, rs2306022 *ITGA11*, rs2413620 *TNRC6B*). В объединенной популяции ученые выявили вовлеченность 53 полиморфных локусов в формирование данной патологии [16].

Таким образом, к настоящему времени, по данным GWAS, установлено более 50 генов-кандидатов миомы матки (*WNT4*, *GREB1*, *TERC*, *TERT*, *HMGA1*, *FOXO1*, *TP53* и т.д.), которые участвуют в репарации ДНК, гормональной и паракринной регуляции, апоптозе, развитии мочеполовой системы и др. Следует отметить, что по полиморфизмам 19 генов-кандидатов ассоциации с миомой матки были установлены в двух и более GWAS-исследованиях, что позволяет говорить о том, что 19 генов-кандидатов могут с высокой вероятностью являться генами, определяющими подверженность к заболеванию, и данная группа генов может быть рекомендована для генетико-эпидемиологических исследований в разных этнических и территориальных группах народонаселения.

Исследования этих генов в различных популяциях позволят выявить особенности их вовлеченности в формирование заболевания в разных этнотерриториальных группах и в перспективе рекомендовать их для практического использования в медицине.

РЕПЛИКАТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ

При оценке значимости данных, полученных при GWAS-исследованиях, важное значение имеют репликативные исследования, позволяющие их подтвердить в разных популяциях. Ряд репликативных исследований выполнен и для миомы матки [17–21]. Однако следует отметить, что они немногочисленны. В 2012 г. L. Wise et al. выполнили первое репликативное исследование среди афроамериканских женщин 3 GWAS-значимых для данного заболевания полиморфных локусов (rs12484776 *TNRC6B*, rs2280543 *BET1L*, rs7913069 *OBFC1*), установленных ранее для японской популяции P.C. Cha et al. в 2011 г., и 32 SNPs, рядом расположенных с ними [17]. Выборка состояла из 2 453 пациенток с миомой матки и 2 102 женщин контроля (Black Women's Health Study). Авторы не подтвердили ассоциации, полученные P.C. Cha et al. в 2011 г. Однако в работе показана вовлеченность 3 новых молекулярно-генетических маркеров в формирование миомы матки у афроамериканских женщин – rs7573626 (2q37), rs9715724 (4p16.1) и rs7100028 (10q26) [17].

В следующем репликативном исследовании T.L. Edwards et al. 2013 г., проведенном на выборке американских женщин европеоидного происхождения, включающем 1 086 пациенток с миомой матки и 1 549 женщин контроля, из 3 GWAS-значимых для миомы матки SNPs (данные P.C. Cha et al., 2011 г.) подтверждены ассоциации с заболеванием для 2 полиморфных локусов – rs2280543 *BET1L* и rs12484776 *TNRC6B* [18]. Кроме того, в другой своей работе 2013 г. T.L. Edwards et al. показали вовлеченность rs2280543 *BET1L* в формирование интрамуральных миомазных узлов и rs12484776 *TNRC6B* – в развитие более крупных опухолей [22].

N.S. Bondagji et al. в 2017 г. представили результаты репликативного исследования миомы матки на выборке женщин из Саудовской Аравии, состоящей из 105 больных миомой матки и 112 индивидуумов контроля [19]. Выявлена связь полиморфного локуса rs12484776 *TNRC6B* с формированием заболевания. Установлено, что у женщин, имеющих генотип AG rs12484776 *TNRC6B*, риск развития миомы матки в 2,6 раза выше по сравнению с женщинами с другими генотипами ($p < 0,001$).

Вовлеченность 2 GWAS-значимых генов-кандидатов миомы матки *BET1L* и *TNRC6B* в возникновение заболевания в китайской популяции Нап попытались подтвердить B. Liu et al. в 2018 г. [20]. Было проанализировано 55 SNPs, расположенных в регионах генов *TNRC6B* и *BET1L*. Выборка для исследования насчитывала 674 пациентки с миомой матки и 1 381 здоровую женщину. Авторы продемонстрировали разнонаправленные ассоциации 2 полиморфных локусов rs2280543 (C > T) *BET1L* (аллель T, OR = 0,64, $p = 1,87 \times 10^{-5}$) и rs12484776 *TNRC6B*

(аллель G, OR = 1,40, $p = 8,91 \times 10^{-6}$) с развитием миомы матки. Следует отметить, что эти результаты полностью соответствуют ранее полученным GWAS-данным Cha P.C. et al. 2011 г. (аллель C rs12484776 *TNRC6B*, OR = 1,23 и аллель G rs2280543 *BET1L*, OR = 1,39 [10]). B. Liu et al. также показали статистически значимую связь rs2280543 *BET1L* с количеством миоматозных узлов ($p = 0,0007$) и rs12484776 *TNRC6B* – с размером опухолей ($p = 3,44 \times 10^{-11}$). Кроме того, как установили авторы работы, данные молекулярно-генетические маркеры обладают выраженным eQTL-потенциалом: связаны с экспрессией генов *BET1L* и *TNRC6B* в различных органах и тканях [20].

Репликативное исследование миомы матки S.C. Lee et al. 2022 г. выполнено на выборке тайваньских женщин (Taiwan Biobank), в которую вошли 41 пациентка с миомой матки и 1 656 индивидуумов контроля [21]. Авторы оценивали влияние полиморфизма rs2280543 гена *BET1L* и вегетарианской диеты на риск развития данного заболевания у женщин Тайваня. В работе получено, что генотип СТ/ТТ rs2280543 гена *BET1L* ассоциировался с более низким риском развития миомы матки (OR = 0,69), особенно среди вегетарианцев. Следует отметить, что статистически значимой связи между вегетарианской диетой и миомой авторы не выявили [21].

Таким образом, в 5 проведенных репликативных исследованиях миомы матки подтверждена вовлеченность в формирование заболевания только для 2 (*BET1L* и *TNRC6B*) из более чем 50 известных к настоящему времени GWAS-значимых генов-кандидатов миомы матки. Обращает на себя внимание то, что репликативных исследований миомы матки в литературе представлено крайне

мало, что диктует необходимость продолжения их выполнения в разных этнотерриториальных группах.

Активно проводятся различными научными коллективами, как отечественными, так и зарубежными, ассоциативные исследования миомы матки в отношении генов-кандидатов заболевания разных групп, связанных с патогенезом миомы матки (гормоны, менархе, клеточная пролиферация, апоптоз и т. д.) [2, 23–25]. Причем данные исследования направлены на поиск не только генов-кандидатов миомы матки, но и коморбидных с ней других гиперпластических заболеваний матки (эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия) [26–28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы свидетельствует об активном исследовании генетических детерминант миомы матки различными научными коллективами. Полученные на сегодняшний момент времени GWAS-данные указывают на вовлеченность в развитие заболевания более 50 различных генов-кандидатов. Причем лишь меньшая часть из них (19 генов) показала связь с заболеванием в двух и более GWAS-исследованиях. Количество репликативных исследований крайне ограничено. Очевидна необходимость продолжения дальнейших генетико-эпидемиологических исследований миомы матки в различных популяциях.



Поступила / Received 09.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2025

Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Список литературы / References

- Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2022;43(4):678–719. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab039>.
- Koltsova AS, Efimova OA, Pendina AA. A View on Uterine Leiomyoma Genesis through the Prism of Genetic, Epigenetic and Cellular Heterogeneity. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5752. <https://doi.org/10.3390/ijms24065752>.
- Alsudairi HN, Alrasheed AT, Dvornyk V. Estrogens and uterine fibroids: an integrated view. *Res Result Biomed*. 2021;7(2):156–163. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-6>.
- Stewart EA, Nowak RA. Uterine Fibroids: Hiding in Plain Sight. *Physiology (Bethesda)*. 2022;37(1):16–27. <https://doi.org/10.1152/physiol.00013.2021>.
- Яшук АГ, Мусин ИИ, Гумерова ИА. Современные аспекты в изучении этиологии миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(3):49–56. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903149>.
- lashchuk AG, Musin II, Gumerova IA. Current aspects of the study of uterine myoma etiology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(3):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903149>.
- Аганезова НВ, Аганезов СС, Шило ММ. Миома матки: современные практические аспекты заболевания. *Проблемы репродукции*. 2022;28(4):97–105. <https://doi.org/10.17116/repro20222804197>.
- Aganezova NV, Aganezov SS, Shilo MM. Uterine fibroids: modern practical aspects of the disease. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(4):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20222804197>.
- Lou Z, Huang Y, Li S, Luo Z, Li C, Chu K et al. Global, regional, and national time trends in incidence, prevalence, years lived with disability for uterine fibroids, 1990–2019: an age-period-cohort analysis for the global burden of disease 2019 study. *BMC Public Health*. 2023;23(1):916. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15765-x>.
- Пономаренко ИВ, Чурнов М. Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):27–32. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
- Пономаренко ИВ, Чурнов М. Current views on the etiopathogenesis and risk factors of uterine leiomyoma. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(8):27–32. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.27-32>.
- Välimäki N, Kuisma H, Pasanen A, Heikinheimo O, Sjöberg J, Bützow R et al. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *Elife*. 2018;18(7):e37110. <https://doi.org/10.7554/eLife.37110>.
- Cha PC, Takahashi A, Hosono N, Low SK, Kamatani N, Kubo M et al. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat Genet*. 2011;43(5):447–450. <https://doi.org/10.1038/ng.805>.
- Hellwege JN, Jeff JM, Wise LA, Gallagher CS, Wellons M, Hartmann KE et al. A multi-stage genome-wide association study of uterine fibroids in African Americans. *Hum Genet*. 2017;136(10):1363–1373. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1836-1>.
- Rafnar T, Gunnarsson B, Stefansson OA, Sulem P, Ingason A, Frigge ML et al. Variants associating with uterine leiomyoma highlight genetic background shared by various cancers and hormone-related traits. *Nat Commun*. 2018;9(1):3636. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05428-6>.
- Edwards TL, Giri A, Hellwege JN, Hartmann KE, Stewart EA, Jeff JM et al. A Trans-Ethnic Genome-Wide Association Study of Uterine Fibroids. *Front Genet*. 2019;12(10):511. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00511>.
- Masuda T, Low SK, Akiyama M, Hirata M, Ueda Y, Matsuda K et al. GWAS of five gynecologic diseases and cross-trait analysis in Japanese. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(1):95–107. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0495-1>.
- Gallagher CS, Mäkinen N, Harris HR, Rahmioglu N, Uimari O, Cook JP et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4857. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12536-4>.
- Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiba S et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet*. 2021;53(10):1415–1424. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>.
- Wise LA, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR, Cozier YC, Tandon A, Patterson N et al. African ancestry and genetic risk for uterine leiomyomata. *Am J Epidemiol*. 2012;176(12):1159–1168. <https://doi.org/10.1093/aje/kws276>.
- Edwards TL, Michels KA, Hartmann KE, Velez Edwards DR. *BET1L* and *TNRC6B* associate with uterine fibroid risk among European

- Americans. *Hum Genet.* 2013;132(8):943–953. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1306-3>.
19. Bondagji NS, Morad FA, Al-Nefaei AA, Khan IA, Elango R, Abdullah LS et al. Replication of GWAS loci revealed the moderate effect of TNRC6B locus on susceptibility of Saudi women to develop uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(2):330–338. <https://doi.org/10.1111/jog.13217>.
 20. Liu B, Wang T, Jiang J, Li M, Ma W, Wu H et al. Association of BET1L and TNRC6B with uterine leiomyoma risk and its relevant clinical features in Han Chinese population. *Sci Rep.* 2018;8(1):7401. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25792-z>.
 21. Lee SC, Chou YH, Tantoh DM, Hsu SY, Nfor ON, Tyan YS et al. Risk of uterine leiomyoma based on BET1L rs2280543 single nucleotide polymorphism and vegetarian diet. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01721-1>.
 22. Edwards TL, Hartmann KE, Velez Edwards DR. Variants in BET1L and TNRC6B associate with increasing fibroid volume and fibroid type among European Americans. *Hum Genet.* 2013;132(12):1361–1369. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1340-1>.
 23. Tyan YS, Shen CY, Tantoh DM, Hsu SY, Chou YH, Nfor ON et al. Association between ESR1 rs2234693 single nucleotide polymorphism and uterine fibroids in Taiwanese premenopausal and postmenopausal women. *J Health Popul Nutr.* 2023;42(1):16. <https://doi.org/10.1186/s41043-023-00357-7>.
 24. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, Verzilina I, Sorokina I, Yermachenko A et al. Candidate Genes for Age at Menarche Are Associated With Uterine Leiomyoma. *Front Genet.* 2021;11:512940. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>.
 25. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2018;(10):86–91. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
 - Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic loci of the *LHCGR* gene are associated with the development of uterine leiomyoma. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2018;(10):86–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>.
 26. Демакова НА. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(2):26–39. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>.
 - Demakova NA. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(2):26–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>.
 27. Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Churnosova MM, Reshetnikova YN, Churnosov VI, Ponomarenko IV. Comorbidity and syntropy of benign proliferative diseases of the female reproductive system: non-genetic, genetic, and epigenetic factors (review). *Res Result Biomed.* 2023;9(4):544–556. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>.
 28. Радзинский ВЕ, Алтухова ОБ. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(3):28–37. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
 - Radzinsky VE, Altuchova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):28–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.И. Чурносоев
 Написание текста – М.С. Пономаренко, И.В. Пономаренко
 Обзор литературы – М.С. Пономаренко, Е.А. Решетников
 Анализ материала – М.С. Пономаренко, Е.А. Решетников, И.В. Пономаренко
 Редактирование – М.И. Чурносоев

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail I. Churnosov
 Text development – Marina S. Ponomarenko, Irina V. Ponomarenko
 Literature review – Marina S. Ponomarenko, Evgeny A. Reshetnikov
 Material analysis – Marina S. Ponomarenko, Evgeny A. Reshetnikov, Irina V. Ponomarenko
 Editing – Mikhail I. Churnosov

Информация об авторах:

Пономаренко Марина Сергеевна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; ponomarenkomc@yandex.ru
Решетников Евгений Александрович, д.б.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; reshetnikov@bsu.edu.ru
Пономаренко Ирина Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; ponomarenko_i@bsu.edu.ru
Чурносоев Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин Медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Marina S. Ponomarenko, Postgraduate Student, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; ponomarenkomc@yandex.ru
Evgeny A. Reshetnikov, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; reshetnikov@bsu.edu.ru
Irina V. Ponomarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; ponomarenko_i@bsu.edu.ru
Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; churnosov@bsu.edu.ru

Микробиота влагалища и ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: установленная взаимосвязь

Н.М. Назарова¹, <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>, n_nazarova@oparina4.ru

А.С. Акопян², <https://orcid.org/0009-0006-7277-5202>, aida.doctor@mail.ru

Т.В. Припутневич^{1,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>, t_priputnevich@oparina4.ru

В.В. Муравьева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0383-0731>, v_muravieva@oparina4.ru

С.В. Павлович^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, s_pavlovich@oparina4.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Клиника ABC-медицина; 142770, Россия, Москва, ул. Липовый Парк, Коммунарка, д. 5 корп. 1

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

Основная цель данного обзора – проанализировать научные данные о микробиоте нижних отделов половых путей и факторах, влияющих на ее состав, а также взаимосвязь с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. Современные исследования подтверждают, что определенные виды лактобацилл могут играть защитную роль, снижая вероятность инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) и способствуя его элиминации. В то же время дисбиотические изменения, включая снижение уровня лактобацилл и увеличение численности условно-патогенных микроорганизмов, ассоциируются с развитием бактериального вагиноза и других нарушений биоценоза влагалища. Эти состояния могут способствовать персистенции ВПЧ, увеличивая риск формирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки. Большинство исследований свидетельствуют о значительных различиях в составе вагинального микробиома у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и злокачественными новообразованиями шейки матки по сравнению со здоровыми пациентками. Важную роль в этом процессе играют анаэробные бактерии, такие как *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Peptoniphilus spp.*, *Parvimonas micra*, *Prevotella spp.*, которые могут подавлять рост лактобацилл и нарушать нормальный баланс микрофлоры. Кроме того, снижение уровня *Lactobacillus crispatus* связано с более высокой вероятностью персистенции ВПЧ и прогрессирования дисплазии. Изучение механизмов взаимодействия вагинальной микробиоты и ВПЧ важно для понимания патогенеза предраковых и злокачественных процессов шейки матки. Дальнейшее изучение этих аспектов позволит разработать новые стратегии профилактики и лечения, направленные на модуляцию вагинальной микрофлоры и снижение риска прогрессирования заболеваний.

Ключевые слова: микробиота влагалища, бактериальный вагиноз, дисбиоз влагалища, вирус папилломы человека (ВПЧ), дисплазия шейки матки, рак шейки матки

Для цитирования: Назарова НМ, Акопян АС, Припутневич ТВ, Муравьева ВВ, Павлович СВ. Микробиота влагалища и ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: установленная взаимосвязь. *Медицинский совет.* 2025;19(4):26–34. <https://doi.org/10.21518/ms2025-084>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vaginal microbiota and HPV-associated cervical diseases: Established relationship

Niso M. Nazarova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>, n_nazarova@oparina4.ru

Aida S. Akopian², <https://orcid.org/0009-0006-7277-5202>, aida.doctor@mail.ru

Tatiana V. Priputnevich^{1,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>, t_priputnevich@oparina4.ru

Vera V. Muravieva¹, <https://orcid.org/0000-0003-0383-0731>, v_muravieva@oparina4.ru

Stanislav V. Pavlovich^{1,5}, <https://orcid.org/0000-0002-1313-7079>, s_pavlovich@oparina4.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² ABC-Medicina Clinic; 5 Bldg. 1 Lipovy Park St., Kommunarka, Moscow, 142770, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

This review is aimed to analyse research data on the lower genital tract microbiome and factors effecting its composition, as well as the relationship with HPV-associated cervical diseases. Modern studies show that certain types of lactobacilli can play a protective role by reducing the likelihood of human papillomavirus (HPV) infection and contributing to its elimination. At the same time, dysbiotic changes, including decreased levels of lactobacilli and increased levels of opportunistic pathogens, are associated with the development of bacterial vaginosis and other abnormal vaginal biocenosis. These conditions can contribute to the persistence of HPV, increasing the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Most studies show significant differences in the vaginal microbiome composition in women with cervical intraepithelial neoplasia and malignant cervix neoplasms as compared to healthy patients. Anaerobic bacteria such as *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Peptoniphilus spp.*, *Parvimonas micra*, *Prevotella spp.* that can inhibit the growth of lactobacilli and disrupt the normal balance of microflora play an important role in this process. In addition, decreased levels of *Lactobacillus crispatus* are associated with a higher probability of HPV persistence and dysplasia progression. Studying mechanisms of interaction between vaginal microbiota and HPV is critically important to understand the mechanisms of pathogenesis of precancerous and malignant processes of the cervix. Further study of these aspects will allow the development of new prevention and treatment strategies to modulate vaginal microflora and reduce the risk of disease progression.

Keywords: vaginal microbiota, bacterial vaginosis, vaginal dysbiosis, human papillomavirus (HPV), cervical dysplasia, cervical cancer

For citation: Nazarova NM, Akopian AS, Pripitnevich TV, Muravieva VV, Pavlovich SV. Vaginal microbiota and HPV-associated cervical diseases: Established relationship. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):26–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-084>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) считается почти полностью предотвратимым заболеванием, для него разработан популяционный скрининг и во многих странах мира внедрены программы вакцинации против ВПЧ. Несмотря на это, РШМ остается четвертым по распространенности видом рака у женщин во всем мире. Ежегодно регистрируется около 527 тыс. новых случаев РШМ, половина из которых заканчивается смертельным исходом (265 тыс.) [1].

На основании данных эпидемиологических и клинических исследований установлено, что РШМ и предшествующие ему предраковые заболевания (цервикальная интраэпителиальная неоплазия, CIN) вызываются вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ ВР) [2].

Риск заражения женщины любым типом ВПЧ в течение жизни составляет примерно 80%. Инфицирование ВПЧ ВР широко распространено в первую очередь среди сексуально активных женщин. В 90% случаев инфекции, вызванные ВПЧ, носят транзитный характер и спонтанно регрессируют [3].

Как правило, инфицирование ВПЧ ВР недостаточно для развития дисплазии и РШМ. В возникновении, прогрессировании или регрессе заболевания участвуют дополнительные факторы, такие как тип ВПЧ, индивидуальный иммунный ответ, сексуальное поведение, рецидивирующие инфекционные заболевания нижнего отдела генитального тракта, вредные привычки (курение), паритет, использование гормональных контрацептивов [3]. В настоящее время дисбиотические нарушения микробиоты влагалища также рассматриваются в качестве потенциального фактора риска, влияющего как на развитие, так и на исход ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Значительное количество исследований посвящено оценке потенциальной взаимосвязи между вагинальной микробиотой (ВМБ) и различными гинекологическими онкологическими заболеваниями [4].

Как известно, каждая конкретная микробиота человека состоит из «полезных» и условно-патогенных микроорганизмов, которые существуют в симбиотическом балансе у здорового хозяина. Изменения бактериальных сообществ и их таксономического разнообразия могут быть связаны со многими заболеваниями женских репродуктивных органов: хронические рецидивирующие инфекции, эндометриоз, бесплодие, предраковые и онкологические заболевания [5–9].

МИКРОБИОТА РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕЕ СОСТАВ

В микробиоте женской репродуктивной системы большая часть бактерий обитает в нижних отделах половых путей, включающих влагалище и шейку матки. Вагинальная микробиота здоровых женщин имеет низкое микробное разнообразие с преобладанием различных видов семейства *Lactobacillaceae* [5, 6, 8]. Как известно, лактобациллы могут продуцировать 2 изомера молочной кислоты: L- и D-молочную кислоту. Последний оказывает более выраженное защитное действие в обеспечении колонизационной резистентности влагалищного биотопа [10]. Помимо продукции молочной кислоты, виды *Lactobacillus* производят пептиды, такие как бактериоцины и биосурфактанты, обладающие противомикробным действием. Результаты ряда исследований показали, что на состав микробиоты нижних половых путей влияют различные факторы, такие как этническая принадлежность, гормональные изменения, сексуальная активность, гигиенические

привычки, лактация, экстрагенитальная патология (сахарный диабет), стресс, диета [10, 11].

Рядом авторов показано отличие вагинальной микробиоты женщин в зависимости от этнической принадлежности. Было установлено, что бактериальный вагиноз (БВ) чаще встречается у афроамериканских и латиноамериканских женщин [12–14]. Так, в странах Африки БВ встречается более чем у 50% женщин репродуктивного возраста [15, 16]. Эти данные представляют клинический интерес, учитывая, что микробиота, ассоциированная с БВ, в большей степени связана с риском заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП) [12, 17].

Таким образом, полученные результаты демонстрируют различные показатели заболеваемости БВ и ИППП среди представителей разных этнических групп, что может быть связано с генетическими различиями между расами, включая несколько гаплотипов митохондриальной ДНК. Это показывает важность генетических факторов в определении микробиоты женщин, делая их более или менее склонными к заболеваниям [14].

Половые гормоны у женщин репродуктивного возраста также оказывают влияние на состав микробиоты – регулируют высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов. Эстрогены способствуют созреванию и пролиферации вагинального эпителия, накоплению гликогена, необходимого для среды обитания лактобацилл [11]. В постменопаузе снижение продукции эстрогенов приводит к изменениям микробиоты, характеризующейся преобладанием анаэробных микроорганизмов и уменьшением популяции лактобацилл [10].

Ранее считалось, что лактобациллы непосредственно метаболизируют гликоген с образованием молочной кислоты для поддержания pH среды. Однако после идентификации фермента α -амилазы в зрелом многослойном плоском эпителии влагалища от данной концепции отказались. G.T. Spear et al. показали, что данный фермент катаболизирует гликоген с образованием простых сахаров, таких как мальтоза, мальтотриоза, мальтотетраоза и α -декстрины, которые лактобациллы напрямую или опосредованно используют в качестве питательного субстрата [18].

Также было показано, что использование гормональных контрацептивов влияет на состав вагинальной микробиоты, снижая частоту и рецидивы БВ [19].

К факторам риска, способствующим снижению количества лактобацилл и возникновению дисбиотических нарушений, относится сексуальная активность. Вагинальное спринцевание также сопровождается нарушением состава микробиоты и увеличивает риск развития БВ [20].

Следует отметить более высокую частоту встречаемости БВ у курящих женщин. Известно, что никотин и его основной метаболит котинин обнаруживаются в цервикальной слизи женщин [21]. Показано, что табак индуцирует транскрипцию онкобелка E6 вируса в инфицированных клетках хозяина и приводит к снижению активности белка p53 и развитию интраэпителиальных плоскоклеточных поражений шейки матки [22]. БВ также ассоциирован с повышенным риском самопроизвольного выкидыша, преждевременными родами, риском заражения ИППП, включая ВИЧ [23].

МИКРОБИОМ, ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ДИСПЛАЗИИ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Инфицирование ВПЧ ВР (в первую очередь 16-м и 18-м типами) является общепризнанным фактором риска развития РШМ [24]. В большинстве случаев ВПЧ-инфекция спонтанно регрессирует, в 10–15% случаев наблюдается персистенция и повышается риск развития дисплазий шейки матки и инвазивного рака.

Многочисленные исследования посвящены изучению взаимосвязи дисбиотических нарушений состава микробиоты с персистенцией ВПЧ и развитием предраковых процессов и РШМ [1, 7, 9, 25–28]. Однако развитие инвазивного РШМ в конечном счете зависит от иммунного ответа, способности хозяина распознавать вирусные антигены и устранять инфекцию. Исследования последних лет показали, что изменения в микробиоте нижних отделов женских половых путей могут модулировать процессы канцерогенеза [27].

В 1977 г. J. Wiik, V. Sengpiel, M. Kyrgiou et al. опубликовали первую работу, в которой использовался ген 16S рРНК для идентификации бактерий и других микроорганизмов [28]. Данный подход стал революционным в биологии и в настоящее время широко используется в научных исследованиях.

На основе данных высокопроизводительного секвенирования 16S рРНК (16S rRNA high-throughput sequencing (16S-HTS)) цервиковагинальную микробиоту можно разделить на 5 групп в зависимости от присутствующих видов бактерий [29]. Эти группы называются типами состояний сообщества (community state types (CST)) – термин, который впервые был предложен J. Ravel в 2011 г. [29]. Были выделены от I до V CST в соответствии с доминирующими бактериями. CST I, II, III и V содержат *Lactobacillus crispatus* (*L. crispatus*), *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii* в качестве доминирующих видов соответственно. CST IV демонстрирует высокое бактериальное разнообразие с повышенной частотой анаэробных видов, таких как *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Atopobium* и *Prevotella* [29–31] (таблица). Микробиота, состоящая из большого разнообразия и низкой численности лактобацилл (CST IV), характеризует состояние, называемое дисбиозом. У некоторых женщин с дисбиозом отмечаются жалобы на патологические выделения, воспаление, запах и зуд, т.е. характерные симптомы БВ [32]. Несмотря на то что у части женщин наблюдаются указанные симптомы, у большинства клинические проявления могут отсутствовать [30]. Тем не менее, БВ и бессимптомное течение дисбиоза являются фактором риска заражения ВПЧ ВР, ИППП и ВИЧ [31].

За последнее десятилетие появились многочисленные эпидемиологические исследования, демонстрирующие, что микробиота с дефицитом лактобацилл (CST-IV) связана с персистенцией и элиминацией ВПЧ ВР (таблица) [7, 9, 25, 27].

В сравнительном исследовании у 95 пациенток с гистологически верифицированным HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение тяжелой степени, что соответствует CIN 2 и CIN 3) и LSIL (low grade squamous intraepithelial

- **Таблица.** Основные виды вагинальных бактериальных сообществ (CST) и их клиническое значение
- **Table.** Major vaginal community state types (CSTs) and their clinical significance

Виды сообществ	Доминирующие виды бактерий	Клиническая значимость
CST-I	<i>Lactobacillus crispatus</i>	Могут защищать от развития инвазивного РШМ у женщин с дисплазией шейки матки высокой степени
CST-II	<i>Lactobacillus gasseri</i>	-
CST-III	<i>Lactobacillus iners</i>	Повышенный риск инфицирования ВПЧвр, развития РШМ
CST-IV	Снижение количества видов <i>Lactobacillus</i> , преобладают анаэробные бактерии, в том числе <i>Gardnerella</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Peptoniphilus</i> , <i>Parvimonas</i> и <i>Prevotella</i>	Повышенный риск инфицирования ВПЧвр и снижение вероятности его элиминации. Чаще наблюдается у пациентов с дисплазией высокой степени тяжести (HSIL) по сравнению с дисплазией низкой степени (LSIL). Повышение pH влагалища способствует развитию БВ и увеличивает риск заражения ИППП
CST-V	<i>Lactobacillus jensenii</i>	-

lesion) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение легкой степени, что соответствует CIN1, состав вагинальной микробиоты коррелировал с клиническими исходами. Так, у пациенток с преобладанием в микробиоте лактобацилл ($n = 42$) отмечалась более высокая частота спонтанной элиминации ВПЧ через 12 мес., по сравнению с группой с дефицитом лактобацилл (CST-IV) (70,0 против 42,1%, $aOR\ 3,56$, $p = 0,01$) [9]. При персистенции ВПЧ ($n = 45$) микробиота характеризовалась увеличением доли анаэробных бактерий, включая *Prevotella timonensis* и *Gardnerella vaginalis* [9].

Аналогичные результаты, свидетельствующие, что микробиом типа CST-IV чаще встречается у пациенток с HSIL, получены в ряде исследований [1, 28].

Результаты метаанализа 15 проспективных исследований (101 049 женщин) показали, что дисбиоз влагалища является независимым фактором риска инфицирования ВПЧвр (RR 1.33), снижения его элиминации (RR 1.14) и последующего развития поражений шейки матки высокой степени тяжести (HSIL) и рака (RR 2.01) по сравнению со здоровыми женщинами [7].

Однако результаты ряда исследований демонстрируют, что не все виды *Lactobacillus* защищают от развития дисплазии шейки матки и инвазивного рака. Было установлено, что доминирование *L. iners* в вагинальной микробиоте связано с повышенным риском инфицирования ВПЧ и развитием РШМ, в то время как *L. crispatus* оказывает обратное защитное действие [25, 26].

Такие виды лактобацилл, как *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii*, способны продуцировать молочную кислоту и перекись водорода (H_2O_2), которые подавляют рост других бактерий и вирусов [33]. С другой стороны, доминирование *L. iners* рассматривают как переходный вид, связанный с развитием дисбиоза. *L. iners* способна синтезировать только L-молочную кислоту и не может производить H_2O_2 [10, 34]. Также стало известно, что *L. iners* продуцирует инеролизин – порообразующий цитотоксин, аналогичный белку вагинолизину, секретируемому *Gardnerella spp.*, который образует поры в эпителии влагалища, благоприятствуя внедрению инфекций [34]. Таким образом, микробиота с доминированием *L. iners* связана с большим риском заражения вирусными инфекциями и развитием предраковых и онкологических заболеваний шейки матки [10].

Таким образом, вагинальная микробиота с доминированием *L. crispatus* связана с поддержанием целостности слизистой оболочки и представляет меньший риск заражения оппортунистическими бактериальными и вирусными урогенитальными инфекциями, в том числе ВПЧвр.

Так, у пациенток с дисплазией или инвазивным РШМ вагинальная микробиота характеризовалась отсутствием *L. crispatus* и микробным разнообразием и коррелировала со степенью тяжести поражения [26]. Преобладание в микробиоте анаэробов – *Atopobium vaginae* (OR 4.33), *Dialister invisus* (OR 4.89), *Fingoldia magna* (OR 6.00), *Gardnerella vaginalis* (OR 7.43), *Prevotella buccalis* (OR 11.0) и *Prevotella. timonensis* (OR 6.00) – коррелировало с наличием HSIL или инвазивным раком [26].

Исследования в группе пациенток с HSIL и РШМ показали, что условно-патогенные облигатно-анаэробные бактерии связаны с активацией воспалительных цитокинов и нарушением регуляции клеточного цикла. Например, у пациенток с РШМ присутствие видов *Fusobacterium* было связано с более высокими уровнями IL-4, который способствует подавлению Т-клеточного иммунитета, и было связано с агрессивностью и метастазированием опухоли [1]. Присутствие *Gardnerella vaginalis* в микробиоте значительно повышало уровни провоспалительных цитокинов, включая IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, TFN-alpha и IFN-gamma [35].

Дисбиотические нарушения микробиоты могут также активировать канцерогенез, оказывая влияние на различные пути – апоптоз, ангиогенез и липидный метаболизм [36]. Напротив, присутствие *Lactobacillus spp.* может оказывать ингибирующее воздействие на жизнеспособность клеток РШМ за счет регуляции клеточного цикла, снижения экспрессии онкобелков ВПЧ и повышения экспрессии опухолевого супрессора p21 [27]. Полученные результаты ряда исследований позволяют предположить, что модуляция микробиоты может быть терапевтической стратегией для элиминации ВПЧ и предотвращения развития онкологического процесса, ассоциированного с ним.

Снижение защиты клеточного барьера эпителия шейки матки и модуляция в местном иммунном ответе является главным механизмом повышения риска развития дисплазии и РШМ [1, 27, 35, 36]. Так, ряд исследований демонстрируют, что *Gardnerella vaginalis* связана с инфицированием и персистенцией ВПЧ, а также вызывает провоспалительное

состояние и повреждает слизистый барьер шейки матки [1, 35]. Дефицит лактобацилл приводит к снижению метаболизма аминокислот и гликогена, усилению метаболизма гликохенодезоксиколата и карнитина, увеличению продукции липидов и повышению pH влагалища и цитокин-индуцированному воспалению слизистой оболочки [1, 35, 36].

Состояние микробиоты при ВПЧ-инфекции, CIN и РШМ анализировано в ряде исследований. А. Mitra, D.A. MacIntyre, Y.S. Lee et al. обследовали 169 женщин, направленных на кольпоскопию, и обнаружили повышенное бактериальное разнообразие в сочетании с уменьшением лактобацилл в микробиоте, что коррелировало с тяжестью поражения [37]. Так, вариант микробиоты CST IV присутствовал у 40% женщин с РШМ и только у 10% женщин с нормальной цитологией, а CST I присутствовал в 50% цитологических исследований и только в 20% случаев рака; дефицит *L. jensenii* был связан с тяжелыми плоскоклеточными поражениями [37].

БВ был связан с высокой частотой инфицирования ВПЧ, что позволяет предположить, что увеличение микробного разнообразия вместе со снижением популяции лактобацилл может способствовать персистенции ВПЧ-инфекции [38]. *G. vaginalis* способна секретировать фермент сиалидазу, который расщепляет вагинальную слизь до гликопротеинов. Одним из таких белков является муцин, который обеспечивает физический барьер на поверхности вагинальной слизи [10].

W. Kwasniewski, M. Wolun-Cholewa, J. Kotarski et al. оценили микробиоту влагалища 250 женщин (LSIL/ВПЧ+ (n = 95) и HSIL/ВПЧ+ (n = 85)). В контрольной группе (n = 70) выявлены высокие уровни *L. crispatus*, *L. iners* и *L. taiwanensis*, а также отсутствие *G. vaginalis* и *L. acidophilus*. В группе LSIL вид *L. crispatus* встречался реже, чем в контрольной группе, и преобладали *L. acidophilus* и *L. iners*; в группе HSIL значительно преобладала *G. vaginalis* и *L. acidophilus*, а частота встречаемости *L. iners*, *L. crispatus* и *L. taiwanensis* была ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, микробиота, в которой доминирует *G. vaginalis* и при дефиците *L. iners*, *L. crispatus* и *L. taiwanensis*, может быть кофактором персистенции ВПЧ, развития CIN и рака [38].

M. Di Paola, C. Sani, A.M. Clemente, A. Iossa et al. оценили микробиом ВПЧ-позитивных женщин исходно с генотипированием на ВПЧ [39]. В исследовании классифицировали CST IV на две категории: CST IV-BV и CST IV-AV. Так, CST IV-BV состоял преимущественно из анаэробных бактерий (*Gardnerella*, *Prevotella*, *Atopobium*, *Sneathia*) и редких видов *Lactobacillus*. CST IV-AV состоял из видов аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных бактерий (*Pseudomonas*, *Brevibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium* и *Shigella*). У женщин с персистенцией ВПЧ в микробиоте преобладали облигатные анаэробы и гарднерелла (CST IV-BV) при дефиците лактобацилл, в то время как при элиминации ВПЧ – микробиота соответствовала CST IV-AV. В контрольной группе преобладали лактобациллы [40]. Полученные данные свидетельствуют, что дефицит лактобацилл связан с большим риском заражения ВПЧ, а наличие БВ – с меньшей вероятностью его элиминации [39, 41].

Таким образом, требуются дальнейшие исследования механизма, при помощи которого определенные бактериальные виды повышают риск развития предраковых процессов и рака, а также поиска и разработки методов их ранней диагностики.

МИКРОБИОТА И ДРУГИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Микробиота верхних отделов репродуктивных органов, включая матку и маточные трубы, существенно отличается от нижних отделов половых путей. Как известно, матка и маточные трубы обычно стерильны, но при патологических состояниях они могут быть колонизированы различными микроорганизмами [6, 24, 42, 43]. В более ранних исследованиях для изучения состояния микробиоты матки и маточных труб использовался трансцервикальный забор биоматериала [6].

В исследовании A.D. Winters et al. изучение состояния микробиоты матки проводили у пациенток после гистерэктомии и сравнивали с микробиотой шейки матки, влагалища и желудочно-кишечного тракта. Было показано, что в микробиоте матки доминировали *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и *Cloacibacterium*, виды *Lactobacillus* редко встречались в эндометрии. Следовательно, требуются дальнейшие исследования для изучения характеристики микробиоты верхних женских репродуктивных путей и понимания влияния различной бактериальной колонизации на развитие гинекологической патологии [24].

Нарушение синтеза и метаболизма эстрогенов связано с развитием рака матки и яичников. Теория, согласно которой метаболизм эстрогена связан с микробиомом кишечника и влагалища, или эстроболом, была основана на исследованиях, демонстрирующих, что микробиота кишечника влияет на системные уровни эстрогенов [44–46]. Микроорганизмы эстроболома метаболизируют эстрогены посредством повышения выработки бета-глюкуронидазы, что приводит к деконъюгации метаболизируемого в печени эстрогенов и увеличению уровня их свободной фракции, что может приводить к последующим их воздействиям на женский репродуктивный тракт [44–46]. Исследования показали, что определенные популяции бактерий могут способствовать выработке неовариальных эстрогенов, которые могут быть важными медиаторами в развитии гинекологического рака. Например, уровень неовариальных эстрогенов в моче был тесно связан с увеличением микробного альфа-разнообразия и количества бактерий рода *Clostridia* у женщин в постменопаузе, но не в пременопаузе [46]. В частности, соотношение метаболитов эстрогена в моче к их исходному уровню было напрямую связано с наличием *Clostridiales* и *Ruminococcaceae* и впоследствии рассматривалось в качестве предиктора развития рака молочной железы [45].

Предполагается, что микробная колонизация и воспаление приводят к хроническому эндометриту и увеличивают риск развития рака матки [47, 48]. Так, в ряде исследований рассматривалась взаимосвязь воспалительных заболеваний органов малого таза и канцерогенеза матки [47, 48].

В исследовании A. Hokenstad, T.J. Distad, E.H. Cheek было изучено состояние микробиоты верхних и нижних отделов

половых путей у женщин европеоидной расы после гистерэктомии ($n = 31$) и выявлена корреляция с наличием доброкачественной или злокачественной патологии. Примечательно, что выявлены достоверные различия в составе и разнообразии микробиоты матки и шейки матки у пациенток с диагнозом рак матки и гиперплазия эндометрия по сравнению с доброкачественными состояниями [42]. Так, у пациенток с доброкачественными заболеваниями микробиота была представлена видами *Staphylococcus*, *Blautia* и *Parabacteroides*, по сравнению с пациентками с раком матки – *Bacteroides* и *Faecalibacterium*. Наличие *Atopobium vaginae* и *Prophyromonas spp.* во влагалище было ассоциировано с раком матки с чувствительностью до 90%, особенно при наличии pH влагалища менее 4,5 [42]. Как известно, *Atopobium vaginae* был связан с усилением регуляции провоспалительных цитокинов в доклинических моделях вагинальной микробиоты [49].

D.M. Walsh, A.N. Hokenstad, J. Chen et al. изучили образцы микробиоты у пациенток с раком матки (PM) ($n = 165$) [50]. Было показано отличие микробиоты при PM по сравнению с доброкачественными заболеваниями матки. Так, при PM были обнаружены микроорганизмы 9 таксономических групп, которые отсутствовали у пациенток с доброкачественным заболеванием. Микробиота, содержащая *Porphyromonas somerae*, обладает высокой прогностической ценностью (86%) в отношении сопутствующего рака матки, с учетом длительности менопаузы и наличия ожирения [50].

Более ранние исследования связали наличие в анамнезе инфекции, передаваемой половым путем, и заболеваний органов малого таза (хламидии, ВПЧ) с повышенным риском развития рака яичников [45, 51–53]. В Европейском проспективном исследовании «случай-контроль» положительные результаты серологического исследования на *Chlamydia trachomatis* и генитальный герпес (ВПГ2 типа) были связаны с повышенным риском последующего развития рака яичников [52]. Проведенный анализ оценки состояния здоровья медсестер показал, что серопозитивность к *Chlamydia trachomatis* была связана с повышенным риском развития пограничного и инвазивного рака яичников по сравнению с группой контроля [53].

S. Banerjee, T. Tian, Z. Wei et al. обнаружили значительные различия микробного состава (вирусы, бактерии и грибки) в пораженных тканях при раке яичников ($n = 99$), по сравнению с непораженными тканями ($n = 20$) и здоровыми контрольными тканями ($n = 20$). В частности, в тканях яичников, пораженных раком, были обнаружены онкогенные типы вируса, потенциально патогенные виды бактерий (*Brucella* – 76%, *Mycoplasma* – 74%, *Chlamydia* – 60% случаев) [54].

Аналогичные данные получены в исследованиях B. Zhou, C. Sun, J. Huang et al. Так, микробиота тканей при раке яичников характеризовалась повышенным соотношением бактерий из групп *Proteobacteria* / *Firmicutes* по сравнению с контрольной группой и здоровой тканью фаллопиевых труб [55]. В ткани при раке яичников, в отличие от группы контроля, обнаружилось повышение уровня рода *Acinetobacter* и наблюдался дефицит *Lactococcus* [55].

Кроме того, у пациентов с раком яичников установлено, что микробный состав брюшины отличается от

микробиоты брюшины женщин с доброкачественными заболеваниями. Так, в исследовании R. Miao, T.C. Badger, K. Groesch et al. у пациенток, оперированных по поводу новообразований яичников, образцы перитонеальной жидкости были проанализированы с помощью секвенирования 16S рРНК. Так, было отмечено увеличение бактериального разнообразия при доброкачественной патологии по сравнению с раком яичников. В частности, было идентифицировано 18 OUT (Operational taxonomic unit – оперативная таксономическая единица), которые были высокопрогнозирующими для злокачественных новообразований. Эти виды бактерий, в основном кишечного происхождения, играют разнообразные роли в симбиозе с хозяином, включая метаболизм эстрогенов (*Rikenellaceae*) и защиту от воспаления (*Akkermansia*) [56].

Доклинические исследования на моделях животных показали, что дисбиоз кишечника может способствовать прогрессированию рака яичников. После длительного применения антибиотиков, при истощении кишечной микробиоты, отмечался значительный рост рака яичников у мышей по сравнению с контрольной группой [45, 57]. В частности, вызванный антибиотиками дисбиоз кишечника может способствовать онкогенезу и метастазированию рака яичников за счет развития эпителиально-мезенхимального перехода и повышения уровня воспалительных цитокинов, включая TNF- α и IL-6, в сыворотке и макрофагах [57].

Таким образом, представленные данные исследований свидетельствуют, что нарушение состава микробиоты может способствовать развитию канцерогенеза яичников путем влияния и изменения иммунного ответа хозяина. Более того, здоровая микробиота яичников и фаллопиевых труб может действовать как онкосупрессор – предотвращать развитие рака яичников [45].

Несмотря на то что эти исследования связывают микробиоту женских репродуктивных органов с канцерогенезом яичников, взаимосвязь между микробиомом кишечника и раком яичников малоизучена. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение взаимосвязи между микробиотой человека, раком яичников, ранним выявлением и ответом на лечение.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОБИОТИКОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ МИКРОБИОТЫ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пробиотики представляют собой «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [58]. Виды *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Streptococcus* способны изменять микробиом хозяина, улучшая иммунный противовоспалительный ответ [59].

Пробиотики, содержащие лактобациллы, используются при комплексном лечении урогенитальных инфекций для восстановления микробиоты флоры влагалища. Механизм действия пробиотиков заключается в изменении pH влагалища, предотвращении бактериальной адгезии патогенных микроорганизмов. Они способствуют восстановлению

микробиоты флоры, не вызывают воспаления, резистентности и практически не имеют побочных эффектов [59]. В клинической практике пробиотики используются в качестве дополнения в терапии БВ, после этиопатогенетического лечения инфекций, передаваемых половым путем [60].

V. Verhoeven et al. [61]. анализировали результаты ВПЧ-генотипирования и цитологии у пациенток с персистенцией ВПЧ ($n = 51$), принимавших пробиотик, содержащий штамм *Lactobacillus paracasei* Shirota (Якуль®). Через 3 мес. элиминация ВПЧ установлена у 25% пациенток в основной группе ($n = 24$) по сравнению с контрольной ($n = 27$) – 7,7%, не принимавшей пробиотик. Через 6 мес. элиминация вируса составила 29,2 и 19,2% соответственно. Улучшение цитологической картины было в 2 раза выше в основной группе [61].

E. Palma, N. Recine, L. Domenici et al. [40] наблюдали ВПЧ-позитивных пациенток с аномальными результатами цитологии с БВ и кандидозом ($n = 117$). После противовоспалительной терапии были сформированы 2 группы и назначен пробиотик в виде вагинальной капсулы (*L. rhamnosus* BMX 54): группа 1 ($n = 60$) пробиотик применялся в течение 3 мес., в группе 2 ($n = 57$) – в течение 6 мес. Через 3 и 6 мес. проводилось бактериоскопическое и цитологическое исследование и кольпоскопия, через 9 мес. – ВПЧ-тестирование. Полученные результаты показали улучшение результатов цитологии в 2 раза в группе 2. Элиминация ВПЧ также была выше в группе 2 (31,2 против 11,6%), где так же наблюдалась более низкая частота рецидива БВ и кандидоза [40].

Большинство исследователей считают вульвовагинальную атрофию (ВВА) фактором, предрасполагающим к развитию вагинита. Как известно, снижение уровня эстрогена запускает ряд трансформаций тканей половых органов, которые включают в себя истончение влагалищного эпителия, пролиферацию соединительной ткани и потерю эластичности из-за фрагментации эластина и гиалинизации коллагеновых волокон с последующей инфильтрацией лейкоцитами и макрофагами. Инфильтрация воспалительными клетками снижает кровоснабжение влагалищного эпителия. При более тонком эпителии влагалища происходит уменьшение десквамации поверхностных эпителиальных клеток, богатых гликогеном, что в последующем сопровождается повышением pH-влагалища (5,0–7,5) и ростом патогенной бактериальной флоры. Изменения в микробиоте влагалища могут приводить к развитию дисбиоза и повышают риск заражения ИППП, включая ВПЧ. Все эти эффекты приводят к истончению вагинального эпителия, утрате защитных

свойств и повышают его восприимчивость к травматизации. Для профилактики рецидивов вагинальных инфекций у женщин в постменопаузе применяется препарат, содержащий в своем составе эстроген и лактобациллы (комбинация 100 млн жизнеспособных лактобактерий штамма *Lactobacillus acidophilus* KC400 + эстриол 0,03 мг – Гинофлор Э®). Препарат содержит ультранизкую дозу эстриола, не оказывает системного воздействия, а также не влияет на концентрацию в крови половых стероидов. Как известно, эстриол оказывает защитное трофическое действие на эпителий влагалища, вульвы и уретры, способствует восстановлению его повреждений и создает условия для большей адгезии лактобацилл лактобактерий. Штамм *Lactobacillus acidophilus* KC400 продуцирует молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцин, подавляет рост и адгезию патогенов во влагалище. Гинофлор Э® применяется по 1 вагинальной таблетке ежедневно на протяжении 6–12 дней, далее поддерживающая доза составляет 1 вагинальную таблетку 1–2 раза в нед. При необходимости возможно повторение курсов терапии. Дополнительное применение прогестагенов не требуется [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, проведенные в течение последнего десятилетия, показали изменчивый и сложный состав микробиоты нижнего отдела половых путей. Персистенция ВПЧ ВР является основным фактором риска развития практически всех предраковых процессов и значительной части злокачественных новообразований шейки матки, влагалища и вульвы.

Результаты ряда исследований показывают, что присутствие и численность определенных видов лактобацилл могут предотвратить заражение ВПЧ, способствовать его элиминации, тем самым снижая риск развития плоскоклеточных поражений. И наоборот, другие состояния микробиоты (дисбиоз, бактериальный вагиноз) могут способствовать персистенции вируса и повышению риска развития дисплазий шейки матки.

Таким образом, использование возможностей микробиоты в перспективе имеет огромный потенциал для оптимизации исходов гинекологических онкологических заболеваний.



Поступила / Received 15.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2025

Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Список литературы / References

- Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Roman M, Tellez-Sosa J, Martinez-Barnette J et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153274>.
- Castle PE, Hillier SL, Rabe LK, Hildesheim A, Herrero R, Bratti MC et al. An association of cervical inflammation with high-grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(10):1021–1027. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11588127/>.
- Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3 Suppl 2):S4–7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.07.045>.
- Chase D, Goulder A, Zenhausern F, Monk B, Herbst-Kralovetz M. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol*. 2015;138(1):190–200. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.036>.
- Komesu YM, Dinwiddie DL, Richter HE, Lukacz ES, Sung VW, Siddiqui NY et al. Defining the relationship between vaginal and urinary microbiomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(2):154.e1–154.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.011>.
- Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>.
- Brusselsaers N, Shrestha S, van de Wijert J, Verstraeten H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1):9–18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011>.

8. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):324–335. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1089>.
9. Mitra A, MacIntyre DA, Ntirtsos G, Smith A, Tsilidis KK, Marchesi JR et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nat Commun*. 2020;11(1):1999. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15856-y>.
10. Amabebe E, Anumba DO. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of *Lactobacilli*. *Front Med*. 2018;5:181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>.
11. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal micro-biota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016;4(1):58. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0203-0>.
12. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J*. 2007;1(2):121–133. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.12>.
13. Laniowski P, Barnes D, Goulder A, Cui H, Roe DJ, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Sci Rep*. 2018;8(1):7593. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25879-7>.
14. Green KA, Zarek SM, Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1351–1357. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.010>.
15. Chico RM, Mayaud P, Ariti C, Mabey D, Ronsmans C, Chandramohan D. Prevalence of malaria and sexually transmitted and re-productive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *JAMA*. 2012;307(19):2079–2086. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.3428>.
16. Gosmann C, Anahar MN, Handley SA, Farcasanu M, Abu-Ali G, Bowman BA et al. *Lactobacillus*-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity*. 2017;46(1):29–37. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.013>.
17. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, McQuillan G, Kendrick J, Sutton M et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis*. 2007;34(11):864–869. <https://doi.org/10.1097/olq.0b013e318074e565>.
18. Spear GT, French AL, Gilbert D, Zariffard MR, Mirmonsef P, Sullivan TH et al. Human α -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by *Lactobacillus*. *J Infect Dis*. 2014;210(7):1019–1028. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu231>.
19. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, Walker S, Tabrizi SN, Fairley CK, Bradshaw CS. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073055>.
20. Jespers V, van de Wijgert J, Cools P, Verhelst R, Verstraeten H, Delany-Moretlwe S et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):115. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0825-z>.
21. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(12):868–873. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.12.868>.
22. Wei L, Griego AM, Chu M, Ozburn MA. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes. *Carcinogenesis*. 2014;35(10):2373–2381. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu156>.
23. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(2 Pt 2):450–454. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90339-k](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90339-k).
24. Winters AD, Romero R, Gervasi MT, Gomez-Lopez N, Tran MR, Garcia-Flores V et al. Does the endometrial cavity have a molecular microbial signature? *Sci Rep*. 2019;9(1):9905. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46173-0>.
25. Chen Y, Qiu X, Wang W, Li D, Wu A, Hong Z et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):629. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05324-9>.
26. So KA, Yang EJ, Kim NR, Hong SR, Lee JH, Hwang CS et al. Changes of vaginal microbiota during cervical carcinogenesis in women with human papillomavirus infection. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0238705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238705>.
27. Laniowski P, Cui H, Roe DJ, Barnes D, Goulder A, Monk BJ et al. Features of the cervicovaginal microenvironment drive cancer biomarker signatures in patients across cervical carcinogenesis. *Sci Rep*. 2019;9(1):7333. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43849-5>.
28. Wiik J, Sengpiel V, Kyrgiou M, Nilsson S, Mitra A, Tanbo T et al. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0727-0>.
29. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(1):4680–4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>.
30. Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology*. 2014;160:2272–2282. <https://doi.org/10.1099/mic.0.081034-0>.
31. Van de Wijgert JHJM, Jespers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):859–864. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.005>.
32. White BA, Creedon DJ, Nelson KE, Wilson BA. The vaginal microbiome in health and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(10):389–393. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.06.001>.
33. Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):782–792. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.001>.
34. Petrova MI, Reid G, Vanechoutte M, Lebeer S. *Lactobacillus iners*: friend or foe? *Trends Microbiol*. 2017;25(3):182–191. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.11.007>.
35. Moscicki AB, Shi B, Huang H, Barnard E, Li H. Cervical-vaginal microbiome and associated cytokine profiles in a prospective study of HPV 16 acquisition, persistence, and clearance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:569022. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.569022>.
36. Ilhan ZE, Laniowski P, Thomas N, Roe DJ, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling. *EBioMedicine*. 2019;44:675–690. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.04.028>.
37. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*. 2015;5:16865. <https://doi.org/10.1038/srep16865>.
38. Kwasniewski W, Wolun-Cholewa M, Kotarski J, Warchol W, Kuzma D, Kwasniewska A, Gozdzińska-Jozefiak A. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncol Lett*. 2018;16(6):7035–7047. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9509>.
39. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castronovo G et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Sci Rep*. 2017;7(1):10200. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09842-6>.
40. Palma E, Recine N, Domenici L, Giorgini M, Pierangeli A, Panici PB. Long-term *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2938-z>.
41. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraeten H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(1):9–18.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011>.
42. Walther-Antonio MRS, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med*. 2016;8(1):122. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0368-y>.
43. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Front Immunol*. 2018;9:208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>.
44. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45–53. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>.
45. Cheng H, Wang Z, Cui L, Wen Y, Chen X, Gong F et al. Opportunities and challenges of the human microbiome in ovarian cancer. *Front Oncol*. 2020;10:163. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00163>.
46. Flores R, Shi J, Fuhrman B, Xu X, Veenstra TD, Gail MH et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J Transl Med*. 2012;10:253. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-253>.
47. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafoglio G, Saliari N, Resta L et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2008;89(3):677–684. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.074>.
48. Dossus L, Rinaldi S, Becker S, Lukanova A, Tjonneland A, Olsen A et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):1007–1019. <https://doi.org/10.1677/erc-10-0053>.
49. Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1989–1999. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu004>.
50. Walsh DM, Hokenstad AN, Chen J, Sung J, Jenkins GD, Chia N et al. Postmenopause as a key factor in the composition of the Endometrial Cancer Microbiome (ECbiome). *Sci Rep*. 2019;9(1):19213. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55720-8>.
51. Shanmughapriya S, Senthilkumar G, Vinodhini K, Das BC, Vasanthi N, Natarajaseenivasan K. Viral and bacterial aetiologies of epithelial ovarian cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2311–2317. <https://doi.org/10.1007/s10096-012-1570-5>.
52. Idahl A, Le Cornet C, González Maldonado S, Waterboer T, Bender N, Tjønneland A et al. Serologic markers of Chlamydia trachomatis and other sexually transmitted infections and subsequent ovarian cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2020;147(8):2042–2052. <https://doi.org/10.1002/ijc.32999>.

53. Fortner RT, Terry KL, Bender N, Brenner N, Hufnagel K, Butt J et al. Sexually transmitted infections and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Nurses' Health Studies. *Br J Cancer*. 2019;120(8):855–860. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0422-9>.
54. Banerjee S, Tian T, Wei Z, Shih N, Feldman MD, Alwine JC et al. The ovarian cancer oncobiome. *Oncotarget*. 2017;8(22):36225–36245. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16717>.
55. Zhou B, Sun C, Huang J, Xia M, Guo E, Li N et al. The biodiversity composition of microbiome in ovarian carcinoma patients. *Sci Rep*. 2019;9(1):1691. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38031-2>.
56. Miao R, Badger TC, Groesch K, Diaz-Sylvester PL, Wilson T, Ghareeb A et al. Assessment of peritoneal microbial features and tumor marker levels as potential diagnostic tools for ovarian cancer. *PLoS ONE*. 2020;15(1):e0227707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227707>.
57. Xu S, Liu Z, Lv M, Chen Y, Liu Y. Intestinal dysbiosis promotes epithelial-mesenchymal transition by activating tumor-associated macrophages in ovarian cancer. *Pathog Dis*. 2019;77(2):ftz019. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftz019>.
58. Ebner S, Smug LN, Kneifel W, Salminen SJ, Sanders ME. Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16095–16100. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16095>.
59. Li Y, Yu T, Yan H, Li D, Yu T, Yuan T et al. Vaginal Microbiota and HPV Infection: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Strategies. *Infect Drug Resist*. 2020;13:1213–20. <https://doi.org/10.2147/idr.s210615>.
60. Reid G. Has knowledge of the vaginal micro- biome altered approaches to health and dis- ease? *F1000 Res*. 2018;7(0):460. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13706.1>.
61. Verhoeven V, Renard N, Makar A, Van Royen P, Bogers JP, Lardon F et al. Probiotics enhance the clearance of human papilloma- virus-related cervical lesions: a prospective controlled pilot study. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(1):46–51. <https://doi.org/10.1097/cej.0b013e328355ed23>.
62. Савичева АМ, Шалено КВ, Назарова ВВ, Меньхова ЮН. Сравнительное контролируемое рандомизированное исследование оценки эффективности двухэтапного лечения бактериального вагиноза. *Гинекология*. 2013;15(5):12–15. Режим доступа: <https://mamababy-spb.ru/articles/lactabest/>. Savicheva AM, Shalepo KV, Nazarova VV, Menuhova YuN. Monitored, randomized, comparative study assessing the effectiveness of a two-stage treatment of bacterial vaginosis. *Gynecology*. 2013;15(5):12–15. (In Russ.) Available at: <https://mamababy-spb.ru/articles/lactabest/>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.М. Назарова, Т.В. Припутневич

Написание текста – Н.М. Назарова, А.С. Акопян, В.В. Муравьева

Обзор литературы – А.С. Акопян, В.В. Муравьева

Анализ материала – Н.М. Назарова, В.В. Муравьева

Редактирование – С.В. Павлович, Т.В. Припутневич

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Павлович, Т.В. Припутневич

Contribution of authors:

Concept of the article – Niso M. Nazarova, Tatiana V. Pripitnevich,

Text development – Niso M. Nazarova, Aida S. Akopian, Vera V. Muravieva,

Literature review – Aida S. Akopian, Vera V. Muravieva

Material analysis – Niso M. Nazarova, Vera V. Muravieva

Editing – Stanislav V. Pavlovich, Tatiana V. Pripitnevich

Approval of the final version of the article – Stanislav V. Pavlovich, Tatiana V. Pripitnevich

Информация об авторах:

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; n_nazarova@oparina4.ru

Акопян Аида Саркисовна, врач – акушер-гинеколог, Клиника АВС-медицина; 142770, Россия, Москва, ул. Липовый Парк, Коммунарка, д. 5 корп. 1; aida.doctor@mail.ru

Припутневич Татьяна Валерьевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры микробиологии и вирусологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры медицинской микробиологии имени академика З.В. Ермолевой, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; t_pripitnevich@oparina4.ru

Муравьева Вера Васильевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; v_muravieva@oparina4.ru

Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; s_pavlovich@oparina4.ru

Information about authors:

Niso M. Nazarova, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; n_nazarova@oparina4.ru

Aida S. Akopian, Obstetrician-Gynecologist, ABC-Medicina Clinic; 5 Bldg. 1 Lipovy Park St., Kommunarka, Moscow, 142770, Russia; aida.doctor@mail.ru

Tatiana V. Pripitnevich, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Institute of Microbiology, Antimicrobial Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Microbiology and Virology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of Academician Z.V. Ermolyeva Medical Microbiology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; t_pripitnevich@oparina4.ru

Vera V. Muravieva, Cand. Sci. (Bio.), Senior Research Associate, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia, Russia, v_muravieva@oparina4.ru

Stanislav V. Pavlovich, Cand. Sci. (Med.), Professor of Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute for Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Academic Secretary, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; s_pavlovich@oparina4.ru

Нежелательные репродуктивные исходы у несовершеннолетних: новые подходы к решению старой проблемы

Е.А. Матейкович^{1,2,3✉}, mateykovichea@tyumsmu.ru, Е.Б. Храмова¹, И.А. Карпова¹, В.А. Полякова^{1,2}, С.А. Сметанина¹, И.Ф. Топчиу^{1,2}

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Родильный дом № 3 г. Тюмени; 625032, Россия, Тюмень, ул. Баумана, д. 31, корп. 1

³ Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Давудельная, д. 1

Резюме

Введение. Подростковая беременность признается ВОЗ серьезной проблемой общественного здравоохранения, имеет высокое распространение во всем мире: как в развитых, так и в развивающихся странах.

Цель. Показать ресурсы региональной службы детской и подростковой гинекологии по снижению нежелательных репродуктивных исходов у несовершеннолетних.

Материалы и методы. Исследование проведено в акушерских стационарах Тюменской области, медицинских учреждениях, оказывающих амбулаторную гинекологическую помощь несовершеннолетним. Контингент: 1703 несовершеннолетних с беременностями, оконченными в 2016–2023 гг. В зависимости от исхода беременности исследуемый контингент был разделен на 2 группы: 1-я группа – 1173 девушки-подростка с беременностями, оконченными родами. 2-я группа – 531 девушка-подросток с абортным исходом беременности. Отдельно дан обзор клинических случаев внематочной беременности у несовершеннолетних (3 случая).

Результаты. В рассматриваемый период в Тюменской области (без Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и Ямало-Ненецкого автономного округа) родами окончилось 156 747 беременностей. За 6 лет произошло снижение с 23 791 до 17 164 родов, т. е. на 27,9%. Статистика родов и абортных исходов у несовершеннолетних демонстрирует существенное сокращение числа оконченных беременностей у несовершеннолетних: с 282 в 2016 г. до 175 в 2023 г. (–37,9%). Частота беременностей с абортным исходом у несовершеннолетних выше, чем у взрослых женщин. Медицинский аборт составляет почти ¾ прерываний беременностей у несовершеннолетних. Существенного снижения частоты прерываний беременности у девушек-подростков среди несовершеннолетних не происходит.

Заключение. Стабильное улучшение ситуации в рассматриваемой сфере возможно при условии разработки и реализации государственных программ (федеральных, региональных), целевого финансирования мероприятий, направленных на обеспечение репродуктивного здоровья детей и подростков, грантовой поддержки научных исследований.

Ключевые слова: беременность, несовершеннолетние, репродуктивные исходы, медицинский аборт, внематочная беременность, интервенционная профилактика

Для цитирования: Матейкович ЕА, Храмова ЕБ, Карпова ИА, Полякова ВА, Сметанина СА, Топчиу ИФ. Нежелательные репродуктивные исходы у несовершеннолетних: новые подходы к решению старой проблемы. *Медицинский совет.* 2024;19(4):36–43. <https://doi.org/10.21518/ms2025-077>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adverse reproductive outcomes in minors: New approaches to solving an old problem

Elena A. Mateykovich^{1,2,3✉}, mateykovichea@tyumsmu.ru, Elena B. Khramova¹, Irina A. Karpova¹, Valentina A. Polyakova^{1,2}, Svetlana A. Smetanina¹, Inna F. Topchiu^{1,2}

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Maternity Hospital No. 3 of Tyumen; 31, Bldg. 1, Bauman St., Tyumen, 625032, Russia

³ Perinatal Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia

Abstract

Introduction. Teenage pregnancy is recognized by WHO as a serious public health problem, it is widespread throughout the world: both in developed and developing countries.

Aim. To demonstrate the resources of the regional service of pediatric and adolescent gynecology to reduce unwanted reproductive outcomes in minors.

Materials and methods. The study was conducted in obstetric hospitals of the Tyumen region, medical institutions providing outpatient gynecological care to minors. Contingent: 1703 minors with pregnancies completed in 2016–2023. Depending on the pregnancy outcome, the study contingent was divided into two groups. Group 1: 1,173 teenage girls with pregnancies

that ended in childbirth. Group 2: 531 teenage girls with an abortive outcome of pregnancy. A separate review of clinical cases of ectopic pregnancy in minors is given (3 cases).

Results. During the period under review, 156,747 pregnancies ended in childbirth in the Tyumen Region (excluding the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra and the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug). Over 6 years, there was a decrease from 23,791 to 17,164 births, i.e. by 27.9%. Statistics on childbirth and abortive outcomes in minors demonstrate a significant reduction in the number of completed pregnancies in minors: from 282 in 2016 to 175 in 2023 (-37.9%). The frequency of pregnancies with an abortive outcome in minors is higher than in adult women. Medical abortion accounts for almost $\frac{3}{4}$ of pregnancy terminations in minors. There is no significant decrease in the frequency of pregnancy terminations in adolescent girls among minors.

Conclusion. A stable improvement in the situation in this area is possible provided that state programs (federal, regional) are developed and implemented, targeted funding for activities aimed at preserving the reproductive health of children and adolescents, and grant support for scientific research.

Keywords: pregnancy, minors, reproductive outcomes, medical abortion, ectopic pregnancy, interventional prevention

For citation: Mateykovich EA, Khranova EB, Karpova IA, Polyakova VA, Smetanina SA, Topchiu IF. Adverse reproductive outcomes in minors: New approaches to solving an old problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-077>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Подростковая беременность признается ВОЗ серьезной проблемой общественного здравоохранения, имеет высокое распространение во всем мире: как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. Она связана со значительными медицинскими, социальными, психоэмоциональными последствиями для несовершеннолетней матери, ее ребенка, родителей, ассоциируется с риском таких осложнений и неблагоприятных исходов, как преждевременные роды, низкий вес при рождении, неонатальная смертность, анемия на фоне плохого питания, преэклампсия, преждевременный разрыв плодных оболочек, гестационный сахарный диабет, артериальная гипертензия беременных и др. [2, 3].

Несмотря на принимаемые меры, распространенность непреднамеренных беременностей среди девочек-подростков растет, что обусловлено низким уровнем образования, отсутствием интереса к учебе, дефектами воспитания, рискованным сексуальным поведением, насилием (домашним сексуальным), социально-экономическим неблагополучием [4–7].

На частоту подростковых беременностей существенное влияние оказало уменьшение возраста менархе. Установлено, что, снижаясь с 19 в. со скоростью 2–3 мес. за десятилетие, к настоящему времени возраст менархе снизился в общей сложности примерно на 3 года, что привело и к омоложению возраста сексуального дебюта [8]. При этом низкий возраст менархе (≤ 12 лет) у несовершеннолетних беременных в анамнезе часто сопряжен с риском нежелательных исходов беременности, прежде всего преждевременных родов [9].

Из-за изменения идеологии сексуальных отношений, широкого распространения добрачных половых контактов, в том числе в несовершеннолетнем возрасте [10], сопряженности подросткового материнства с невозможностью продолжить учебу, затем достаточно зарабатывать и надлежащим образом обеспечить потребности ребенка¹ [11], подростковая беременность принимает

межпоколенческий характер: девочки, рожденные от несовершеннолетних матерей, сами беременеют и рожают в подростковом возрасте [12, 13].

Девушки-подростки испытывают трудности с доступом к современным средствам контрацепции, в том числе из-за психологических барьеров в общении на эту тему с родителями, аптечными работниками, педагогами, слабой разъяснительной работы, нежелания посещать гинеколога, недооценки риска нежелательной беременности со стороны педиатров [14]. При этом подсчитано, что реализация неудовлетворенной потребности в современной контрацепции позволит сократить число непреднамеренных подростковых беременностей на 6,0 млн ежегодно, т. е. предотвратить 2,1 млн незапланированных родов, 3,2 млн аборт и 5600 случаев материнской смертности [15].

Наступление непреднамеренных беременностей и неудовлетворенная потребность в современной контрацепции находятся в прямой связи с высокой частотой искусственного прерывания беременности [16]. Осложнения перенесенных медицинских аборт являются схожими для женщин всех возрастных групп, однако у более молодых пациенток выявлен повышенный риск разрыва шейки матки [17]. Девушки-подростки, сохранившие беременность, в большей степени, чем совершеннолетние женщины, отличаются пренебрежительным отношением к ограничениям, связанным с беременностью (на употребление алкоголя, курение и т.д.) [18].

Цель работы – показать ресурсы региональной службы детской и подростковой гинекологии по снижению нежелательных репродуктивных исходов у несовершеннолетних.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проведено в акушерских стационарах Тюменской области, медицинских учреждениях, оказывающих амбулаторную гинекологическую помощь несовершеннолетним.

В исследование включено 1703 несовершеннолетних с беременностями, оконченными в 2016–2023 гг.

¹ UNICEF Early Childbearing. Available at: <https://data.unicef.org/topic/child-health/adolescent-health>.

В зависимости от исхода беременности исследуемый контингент был разделен на 2 группы:

- 1-я группа – 1173 девушки-подростка с беременностями, оконченными родами.
- 2-я группа – 531 девушка-подросток с абортным исходом беременности.

Наличие добровольного информированного согласия в медицинской документации беременной являлось обязательным для включения в исследование. Отдельно были исследованы клинические случаи внематочной беременности у несовершеннолетних (3 случая).

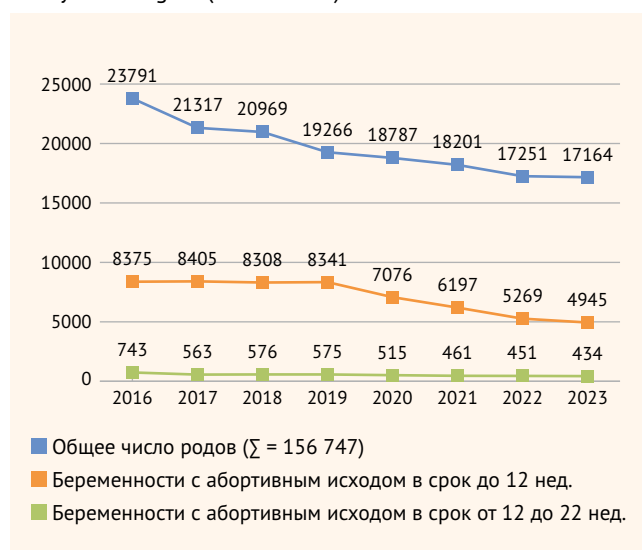
Сбор данных и формирование статистических карт проводились при помощи MS Excel 2019 (Microsoft, США). Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica Basic Academic 13 Ru. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка (так как число исследуемых менее 50 в обеих выборках). Количественные показатели описывались с помощью медианы (Me). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (числа человек) и частоты встречаемости (относительное значение, процентные доли, %).

В работе использованы годовые формы федерального статистического наблюдения: № 13 «Сведения о беременности с абортным исходом», № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» и вкладыш к ней.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рассматриваемый период в Тюменской области (без Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и Ямало-Ненецкого автономного округа) родами окончилось 156 747 беременностей. За 6 лет произошло снижение с 23 791 до 17 164 родов, т. е. на 27,9%, что

- **Рисунок 1.** Роды и беременности с абортным исходом в Тюменской области (2016–2023 гг.)
- **Figure 1.** Births and pregnancies with abortive outcomes in the Tyumen region (2016–2023)



свидетельствует о существенной отрицательной динамике рождаемости в регионе, хотя и с некоторым смягчением отрицательного тренда в последние годы (рис. 1).

Беременности с абортным исходом включают прерывания беременности (МКБ-10 O02-O06), в том числе другие аномальные продукты зачатия O02, самопроизвольный аборт O03, медицинский аборт O04, другие виды аборта (криминальный) O05, аборт неуточненный (внебольничный) O06, а также внематочную беременность O00, пузырный занос O01, неудачную попытку аборта O07. В начале периода наблюдения частота таких беременностей при снижении числа родов находилась практически на одном уровне, затем произошло существенное снижение: в сроке до 12 нед. с 8375 в 2016 г. до 4945 в 2023 г. (-41%), в сроке с 12 до 22 нед. с 743 в 2016 г. до 434 в 2023 г. (-41,6%).

Статистика родов и абортных исходов у несовершеннолетних демонстрирует существенное сокращение числа оконченных беременностей у несовершеннолетних: с 282 в 2016 г. до 175 в 2023 г. (-37,9%). Однако в 2022–2023 гг. произошло «замедление» тренда, а соотношение частоты родов и абортных исходов значительно ухудшилось (рис. 2).

При сохранении числа оконченных беременностей на одном и том же уровне количество родов у несовершеннолетних в 2023 г. сократилось, а количество абортных исходов выросло, хотя в целом по сравнению с 2016 г. наблюдается снижение на 28,4%. Таким образом, нисходящий тренд общего числа оконченных беременностей в период с 2016 по 2023 г. оказался более резким, чем нисходящий тренд абортных исходов у несовершеннолетних за тот же период.

Соотношение родов и абортных исходов у взрослых и несовершеннолетних выглядит далеко не в пользу последних. В Тюменской области частота беременностей с абортным исходом у несовершеннолетних выше, чем у взрослых женщин (табл. 1).

- **Рисунок 2.** Роды и беременности с абортным исходом у несовершеннолетних Тюменской области (2016–2023 гг.)
- **Figure 2.** Births and pregnancies with abortive outcomes among adolescents in the Tyumen region (2016–2023)



● **Таблица 1.** Число родов на один абортивный исход беременности
 ● **Table 1.** Births per abortive outcome of pregnancy

Число родов на один абортивный исход беременности									
Категория пациенток	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2016–2023 гг.
Совершеннолетние	1 : 2,61	1 : 2,38	1 : 2,36	1 : 2,16	1 : 2,47	1 : 2,74	1 : 3,02	1 : 3,21	1 : 2,62
Несовершеннолетние	1 : 2,24	1 : 2,07	1 : 2,32	1 : 2,03	1 : 3,10	1 : 1,91	1 : 2,65	1 : 1,78	1 : 2,22
Совершеннолетние + несовершеннолетние	1 : 2,61	1 : 2,38	1 : 2,36	1 : 2,16	1 : 2,47	1 : 2,73	1 : 3,02	1 : 3,19	1 : 2,62

Исключение составил только 2020 г, в который повышение частоты абортивных исходов у совершеннолетних беременных ассоциируется с осложнениями беременности, протекавшими в условиях коронавирусной инфекции COVID-19 [19].

Таким образом, если в 2023 г. у взрослых налицо лучшее соотношение между родами и беременностями с абортивным исходом, то у несовершеннолетних – худшее соотношение.

Анализ частоты абортивных исходов беременности у девочек в возрастных группах до 14 лет включительно и от 15 до 17 лет включительно показывает, что рост частоты таких исходов в 2023 г. произошел в обеих группах (рис. 3).

При этом абортивные исходы у девочек до 14 лет включительно по-прежнему носят разовый характер ($M_e = 4,5$ случая в год) и в целом их частота сохраняется на одном уровне с 2016 г. Частота абортивных исходов у несовершеннолетних в возрасте от 15 до 17 лет включительно снизилась в 2023 г. по сравнению с 2016 г. на 30,9%, при этом в 2023 г. она была ниже медианной за 8 лет ($M_e = 65$).

В структуре причин абортивных исходов беременности у несовершеннолетних Тюменской области безусловный лидер – медицинский аборт, который имел место в 374 из 531 проанализированного случая абортивных исходов за 8 лет наблюдений (70,4%). На втором месте – самопроизвольный аборт ($n = 98$; 18,5%). Далее – аномальные продукты зачатия (погибшее плодное яйцо, ранняя гибель плода с задержкой в матке) – $n = 50$ (9,4%), единичны случаи внематочной беременности и пузырного заноса (рис. 4).

Таким образом, медицинский аборт составляет почти $\frac{3}{4}$ прерываний беременностей у несовершеннолетних Тюменской области за анализируемый период. Вызывает тревогу наблюдающийся в Тюменской области с 2022 г. рост частоты медицинских абортов у девочек до 14 лет. В целом по России количество медицинских абортов в данной возрастной группе снизилось в 2022 г. по сравнению с 2021 г. с 356 до 215 случаев². В других странах в этот же период частота медицинских абортов у девочек до 14 лет повышалась [4].

Полученные сведения относительно мотивов решения несовершеннолетней о прерывании беременности в основном совпадают с литературными данными:

1) социально-экономические факторы – низкий уровень образования, неблагоприятное материальное

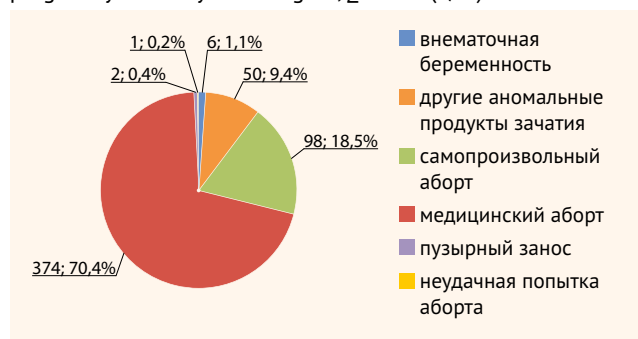
● **Рисунок 3.** Беременности с абортивным исходом у девочек до 14 лет и от 15 до 17 лет (2016–2023 гг.)

● **Figure 3.** Pregnancies with abortive outcomes among girls under 14 years and aged 15–17 years (2016–2023)



● **Рисунок 4.** Причины абортивных исходов беременности у несовершеннолетних Тюменской области, $\Sigma = 531$ (n/%)

● **Figure 4.** Causes of abortive outcomes of adolescent pregnancy in the Tyumen region, $\Sigma = 531$ (n/%)



положение девочки-подростка, дефекты воспитания, отсутствие интереса к учебе [5–7];

2) ранние половые связи, изменение идеологии сексуальных отношений, распространенность добрых половых контактов [10];

3) неудовлетворенная потребность в средствах современной контрацепции, отсутствие надлежащих знаний о них, особенно в раннем подростковом возрасте [15];

4) высокая корреляция между непреднамеренной беременностью и ее искусственным прерыванием [16];

5) дефекты профилактики преступлений, посягающих на половую неприкосновенность несовершеннолетних [20].

² Здравоохранение в России, 2023: статистический сборник. М.: Росстат; 2023. 179 с. Режим доступа: <https://www.demoscope.ru/weekly/2024/01017/biblio01.php>.

Случаи внематочной беременности у несовершеннолетних в Тюменской области в анализируемый период носили единичный характер ($n = 6$). Мы решили обратить внимание на три интересных в плане сохранения репродуктивного здоровья клинических случая (табл. 2).

Преобладающими симптомами при внематочной беременности являются тянущие боли внизу живота, преимущественно слева, иррадиирующие в левую ногу, мажущие кровянистые выделения из половых путей.

Все пациентки начали половую жизнь в 16 лет. Все имеют сопутствующие гинекологические заболевания.

У третьей пациентки оказалась вторая беременность к 17 годам, она живет в сельской местности, нигде не работает, не учится. Только на 10-й день обратилась за медицинской помощью. Поэтому данная пациентка оказалась самой тяжелой и в плане осложнений, и в плане объема хирургического вмешательства.

Как видно, органосохраняющие операции здесь не проводились. Согласно утвержденному алгоритму маршрутизации, несовершеннолетние пациентки с внематочной беременностью госпитализируются в одну из многопрофильных больниц Тюменской области.

Профилактические мероприятия службы детской и подростковой гинекологии Тюменской области, направленные на предупреждение наступления нежелательной беременности у несовершеннолетних и на снижение частоты нежелательных репродуктивных исходов, носили мультидисциплинарный и разноплановый характер. Они включали новые формы открытого диалога

о репродуктивном здоровье с подростками и родителями. Общее количество слушателей в год – около 2000 человек. Основной контингент – учащиеся средних специальных учебных заведений, старшеклассники.

Разработаны новые медико-социальные технологии:

- сохранения репродуктивного здоровья молодежи Тюменской области;
- формирования индивидуальных рекомендаций и мер поддержки для женщины в ситуации репродуктивного выбора;
- персонализированного подбора метода контрацепции с учетом тромбофильности генома;
- круглосуточная интерактивная медико-социальная помощь.

Ведутся активные научные исследования, результаты которых публикуются в индексируемых журналах. К сожалению, не хватает грантовой поддержки и должного понимания злободневности проблемы со стороны пула экспертов, оценивающих актуальность и новизну грантовых проектов в области репродуктивного здоровья.

Из разнообразных форм профилактической работы сложился региональный алгоритм управления рисками наступления непреднамеренной беременности и нежелательных репродуктивных исходов у несовершеннолетних.

В настоящее время данный алгоритм находится в стадии реализации, отдельные его элементы дорабатываются и совершенствуются. Основная его задача – за счет снижения частоты репродуктивных потерь у подростков существенно нивелировать негативное влияние естественной убыли населения на демографический потенциал региона.

● **Таблица 2.** Клинические случаи внематочной беременности у несовершеннолетних (2018–2023 гг.)

● **Table 2.** Case reports of ectopic pregnancy among adolescents (2018–2023)

Анамнез	Клинический случай		
	№ 1	№ 2	№ 3
Возраст, лет	17	17	17
Род занятий	Учащаяся	Не учится, не работает	Не учится, не работает
Место жительства	Город	Город	Село
День обращения за медицинской помощью	9-й	4-й	10-й
Симптомы	Тянущие боли внизу живота слева, иррадиирующие в левую ногу, мажущие кровянистые выделения из половых путей	Тянущие боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей	Тянущие боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей
Начало половой жизни	16 лет	16 лет	16 лет
Беременность, п	1	1	2
Сопутствующие гинекологические заболевания	Киста левого яичника	Паратубальная киста справа, хронический сальпингит	Хронический сальпингоофорит, адгезивный пельвиоперитонит
Экстрагенитальные заболевания	-	Хронический гастрит	Мезаденит
ИМТ, кг/м ²	17,63	28,58	22,31
Лечение	Сальпингэктомия слева	Сальпингэктомия слева	Сальпингэктомия справа. Сальпингосальпинголизис с двух сторон. Дренирование брюшной полости

● **Таблица 3.** Региональный алгоритм интервенционной профилактики нежелательных исходов беременности у несовершеннолетних
 ● **Table 3.** Regional algorithm for interventional prevention of adverse outcomes of adolescent pregnancy

Обучение	Эффективные каналы коммуникации и взаимодействия	Проектный подход
1) Полный охват групп высокого риска (колледжи, старшие классы); вовлечение родителей, педагогов; 2) этапность: • 12–15 лет – знания о слишком раннем материнстве; • 15–18 лет – знания о социальной и правовой поддержке матерей-подростков, о рисках медицинского аборта; 3) мультидисциплинарность (акушерство и гинекология, урология, эндокринология), правовой лекторий (защита половой неприкосновенности несовершеннолетних); 4) адаптивность обучающих курсов (сочетание монолога и диалогов, интерактивные формы, яркость и наглядность)	1) Динамический цифровой мониторинг состояния гинекологической заболеваемости несовершеннолетних, результатов профосмотров, доступности средств контрацепции; 2) возможность круглосуточного (24/7) обмена информацией между детскими гинекологами; 3) «агрессивная» пропаганда здорового образа жизни, ответственного репродуктивного поведения; 4) взаимодействие с МВД России по вопросам охраны половой неприкосновенности; 5) маршрутизация, межведомственное взаимодействие, преодоление барьеров, препятствующих оперативному направлению пациенток на высокотехнологический этап; 6) экономия ресурсов (грантовое финансирование, волонтерство); 7) командный подход, мультидисциплинарный коллектив, человеческий капитал ИМиД, наставничество; 8) разработка и внедрение чат-ботов по подбору контрацепции и профилактике РП	1) Оказание комплексной медико-социальной помощи несовершеннолетним, в т.ч. в состоянии репродуктивного выбора; 2) обоснование и защита концепции регионального Центра репродуктивного здоровья несовершеннолетних, частичное внедрение концепции при организации гинекологической помощи несовершеннолетним в многопрофильной университетской клинике; 3) активная вовлеченность в региональный проект «Здоровый студент»

ОБСУЖДЕНИЕ

ВОЗ отнюдь не равнодушна к проблемам репродуктивного здоровья несовершеннолетних. В своих стандартах она рекомендует придерживаться следующих рекомендаций:

- собирать, анализировать и использовать точные и актуальные данные о состоянии репродуктивного здоровья;
- пересмотреть национальные законы и политику с целью расширения доступа подростков к медицинской помощи, направленной на сохранение репродуктивного здоровья;
- разработать национальные программы интервенционной профилактики нежелательной беременности у подростков;
- широко привлекать к профилактической работе государственных служащих, некоммерческие, молодежные организации, социальные сети, родителей, учителей;
- проводить периодический аудит реализации программ³.

Аналогичные рекомендации уже более 10 лет приводятся в научной литературе, при этом в развитых странах, несмотря на принимаемые меры, подростковая беременность имеет высокую частоту и, подобно картине в Тюменской области, характеризуется спадами и подъемами [21].

Это еще раз указывает на необходимость перехода от общих рекомендаций к конкретным мультидисциплинарным комплексным алгоритмам с дорожной картой и мониторингом достижения контрольных показателей.

³ Family planning evidence brief: Reducing early and unintended pregnancies among adolescents. WHO, 2017. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255862/WHO-RHR-17.10-eng.pdf>.

ВЫВОДЫ

Медицинский аборт составляет почти $\frac{3}{4}$ прерываний беременностей у несовершеннолетних. Существенного снижения частоты прерываний беременности у девушек-подростков среди несовершеннолетних не происходит. Более того, становится заурядным явлением беременность и аборты в возрасте до 14 лет.

«Новые подходы» к решению проблемы непреднамеренной беременности и нежелательных репродуктивных исходов у юных – это «старые» подходы: комплексность (централизация ресурсов, наука – практика, план – результат), мультидисциплинарность (участвуют акушеры-гинекологи, урологи, педиатры, а также педагоги, юристы, управленцы), ресурсы и ответственность.

Энтузиазм, волонтерство могут иметь конкретный локальный результат в виде снижения доли репродуктивных потерь у несовершеннолетних в пределах 10%. Однако без комплексных программ (федеральных, региональных), целевого финансирования мероприятий, направленных на сбережение репродуктивного здоровья детей и подростков, грантовой поддержки научных исследований стабильного улучшения ситуации в этой сфере добиться крайне сложно.



Поступила / Received 13.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2025

Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Список литературы / References

1. Sedgh G, Finer LB, Bankole A, Eilers MA, Singh S. Adolescent pregnancy, birth, and abortion rates across countries: levels and recent trends. *J Adolesc Health*. 2015;56(2):223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.09.007>.
2. Black AY, Fleming NA, Rome ES. Pregnancy in adolescents. *Adolesc Med State Art Rev*. 2012;23(1):123–138. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22764559/>.
3. Azevedo WF, Diniz MB, Fonseca ES, Azevedo LM, Evangelista CB. Complications in adolescent pregnancy: systematic review of the literature. *Einstein*. 2015;13(4):618–626. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082015RW3127>.
4. Wang T, Si L, Jiang Q. Induced abortions among Chinese adolescent girls. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):597. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02754-w>.
5. Harden A, Brunton G, Fletcher A, Oakley A. Teenage pregnancy and social disadvantage: systematic review integrating controlled trials and qualitative studies. *BMJ*. 2009;339:b4254. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4254>.
6. Rosenberg M, Pettifor A, Miller WC, Thirumurthy H, Emch M, Afolabi SA et al. Relationship between school dropout and teen pregnancy among rural South African young women. *Int J Epidemiol*. 2015;44(3):928–936. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv007>.
7. Berhan Y, Berhan A. A meta-analysis of socio-demographic factors for perinatal mortality in developing countries: a subgroup analysis

- of the national surveys and small scale studies. *Ethiop J Health Sci*. 2014;24(Spec. Iss.):41–54. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v24i0.55>.
8. Diabelková J, Rimárová K, Dorko E, Urdzik P, Houžvičková A, Argalášová L. Adolescent Pregnancy Outcomes and Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):4113. <https://doi.org/10.3390/ijerph20054113>.
 9. Матейкович ЕА, Зиядинов АА, Новикова ВА, Радзинский ВЕ, Полякова ВА. Индекс массы тела и возраст менархе как предикторы нежелательных репродуктивных исходов. *Медицинский совет*. 2024;18(23):167–176. <https://doi.org/10.21518/ms2024-539>.
 10. Liu J, Wu S, Xu J, Temmerman M, Zhang WH; INPAC Group. Is Repeat Abortion a Public Health Problem among Chinese Adolescents? A Cross-Sectional Survey in 30 Provinces. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5):794. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050794>.
 11. Chakole S, Akre S, Sharma K, Wasnik P, Wanjar M.B. Unwanted teenage pregnancy and its complications: a narrative review. *Cureus*. 2022;14(12):e32662. <https://doi.org/10.7759/cureus.32662>.
 12. Kim K. Intergenerational transmission of age at first birth in the United States: Evidence from multiple surveys. *Population Research and Policy Review*. 2014;33:649–671. <https://doi.org/10.1007/s11113-014-9328-7>.
 13. Mann L, Bateson D, Black KI. Teenage pregnancy. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(6):310–316. <https://doi.org/10.31128/AJGP-02-20-5224>.
 14. Coles MS, Lau M, Akers AY. If You Do Not Ask, They Will Not Tell: Evaluating Pregnancy Risk in Young Women in Pediatric Hospitals. *J Adolesc Health*. 2016;58(3):251–252. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.12.008>.
 15. Darroch JE, Woog V, Bankole A, Ashford LS. Adding it Up: Costs and Benefits of Meeting the Contraceptive Needs of Adolescents, New York: Guttmacher Institute; 2016. Available at: <https://www.guttmacher.org/report/adding-it-meeting-contraceptive-needs-of-adolescents>.
 16. Girlhood, Not Motherhood: Preventing Adolescent Pregnancy. Published by the United Nations Population Fund. UNFPA, New York; 2015. 60 p. Available at: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Girlhood_not_motherhood_final_web.pdf.
 17. Renner RM, de Guzman A, Brahmi D. Abortion care for adolescent and young women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;126(1):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.07.034>.
 18. Tung I, Chung T, Krafty RT, Keenan K, Hipwell AE. Alcohol Use Trajectories Before and After Pregnancy Among Adolescent and Young Adult Mothers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020;44(8):1675–1685. <https://doi.org/10.1111/acer.14394>.
 19. Матейкович ЕА, Кукарская ИИ, Легалова ТВ. Клинико-статистическая оценка репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста Тюменской области и риски невынашивания беременности в условиях Западной Сибири. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):198–204. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-198-204>.
 20. Быстрова ЮВ, Ганаева ЕЭ, Дадашов ММ. Половая свобода и половая неприкосновенность несовершеннолетних: уголовно-правовые и криминологические аспекты. *Вестник Чеченского государственного университета им. А.А. Кадырова*. 2024;(1):163–170. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/phurur>.
 21. Ruedinger E, Cox JE. Adolescent childbearing: consequences and interventions. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(4):446–452. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283557b89>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Матейкович, В.А. Полякова, Е.Б. Храмова, С.А. Сметанина

Написание текста – Е.А. Матейкович

Обзор литературы – Е.А. Матейкович

Сбор и обработка материала – Е.А. Матейкович, И.Ф. Топчиу

Анализ материала – Е.А. Матейкович, И.А. Карпова, Е.Б. Храмова, В.А. Полякова

Статистическая обработка – Е.А. Матейкович, И.Ф. Топчиу

Редактирование – Е.А. Матейкович, С.А. Сметанина

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Матейкович

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena A. Mateykovich, Valentina A. Polyakova, Elena B. Khramova, Svetlana A. Smetanina

Text development – Elena A. Mateykovich

Literature review – Elena A. Mateykovich

Collection and processing of material – Elena A. Mateykovich, Inna F. Topchiu

Material analysis – Elena A. Mateykovich, Irina A. Karpova, Elena B. Khramova, Valentina A. Polyakova

Statistical processing – Elena A. Mateykovich, Inna F. Topchiu

Editing – Elena A. Mateykovich, Svetlana A. Smetanina

Approval of the final version of the article – Elena A. Mateykovich

Информация об авторах:

Матейкович Елена Александровна, к.м.н., доцент, директор института материнства и детства, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач – акушер-гинеколог, Родильный дом № 3 г. Тюмени; 625032, Россия, Тюмень, ул. Баумана, д. 31, корп. 1; Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>; mateykovichea@tyumsu.ru

Храмова Елена Борисовна, д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе и инновационной политике, заведующий кафедрой детских болезней и поликлинической педиатрии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0000-0001-8968-3925>; hramovaeb@tyumsu.ru

Карпова Ирина Адамовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, заведующий центром научно-клинического центра геостаза и генетики многопрофильной университетской клиники, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0000-0001-8688-5695>; karpovai.73@mail.ru

Полякова Валентина Анатольевна, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; Родильный дом № 3 г. Тюмени; 625032, Россия, Тюмень, ул. Баумана, д. 31, корп. 1; polyakova_gyn@mail.ru

Сметанина Светлана Андреевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детских болезней, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0000-0003-3525-9891>; dr.smetanina@gmail.com

Топчиу Инна Федоровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач – акушер-гинеколог, Родильный дом №3 г. Тюмени; 625032, Россия, Тюмень, ул. Баумана, д. 31, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3149-8660>; zula08061998@yandex.ru

Information about authors:

Elena A. Mateykovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Institute of Maternity and Childhood, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Doctor – Obstetrician-Gynecologist, Maternity Hospital No. 3 of Tyumen; 31, Bldg. 1, Bauman St., Tyumen, 625032, Russia; Perinatal Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2612-7339>; mateykovichea@tyumsmu.ru

Elena B. Khramova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research and Innovation Policy, Head of the Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8968-3925>; hramovaeb@tyumsmu.ru

Irina A. Karpova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Head of the Center of the Scientific and Clinical Center of Geostasis and Genetics of the Multidisciplinary University Clinic, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8688-5695>; karpovai.73@mail.ru

Valentina A. Polyakova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Maternity Hospital No. 3 of Tyumen; 31, build. 1, Bauman St., Tyumen, 625032, Russia; polyakova_gyn@mail.ru

Svetlana A. Smetanina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3525-9891>; dr.smetanina@gmail.com

Inna F. Topchiu, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Doctor – Obstetrician-Gynecologist, Maternity Hospital No. 3 of Tyumen; 31, Bldg. 1, Bauman St., Tyumen, 625032, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3149-8660>; zula08061998@yandex.ru

Сравнение течения беременности и родов у женщин с железодефицитной анемией, получавших и не получавших лечение препаратом сульфата железа

Д.Б. Руденко, <https://orcid.org/0009-0007-1264-2931>, Dariarudenko16@gmail.com

А.В. Соловьева✉, <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

Е.Ю. Алейникова, <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>, ketall@mail.ru

М.А. Спицына, <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>, lotyrev31@gmail.com

Д.С. Мамчич, <https://orcid.org/0000-0003-3331-4033>, dasha.mamchich@gmail.com

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Склонность к дефициту железа и возникновению анемии у беременных женщин обусловлена преобладающим увеличением объема плазмы крови над увеличением синтеза эритроцитов, а также недостаточностью потребления железа с пищей при повышенной физиологической потребности в железе.

Цель. Оценить эффективность применения препарата Тардиферон (сульфат железа с содержанием железа (II) 80 мг) у беременных с анемией с целью уменьшения неблагоприятных перинатальных исходов.

Материалы и методы. В процессе ретроспективного анализа карт беременных Ставропольского края пациентки были разделены на 2 группы: 1-я группа (n = 70) – исследуемая, в состав которой вошли беременные, у которых в 1-м, 2-м или 3-м триместрах была выявлена железодефицитная анемия (ЖДА) и которые получали антианемическую терапию; 2-я группа (n = 30) – беременные с ЖДА (диагноз установлен в 3-м триместре), которые не принимали препараты железа.

Результаты. В 1-й группе на момент выявления анемии показатели гемоглобина варьировали от 91 до 109 г/л ($103,1 \pm 4,5$), количество эритроцитов – от $2,7$ до $4,1 \times 10^9/\text{л}$ ($3,5 \pm 0,3$), гематокрит – от 26 до 37 ($32,9 \pm 1,8$). Сразу же после установления диагноза «анемия» беременным был назначен препарат Тардиферон по 80 мг 2 раза в сутки, который они принимали постоянно до родоразрешения и продолжили прием в послеродовом периоде. Во 2-й группе, где пациентки препараты железа не получали, отмечалось постепенное снижение уровня гемоглобина в среднем на 5,6 г/л. У беременных, получавших препарат пролонгированного действия Тардиферон с момента выявления анемии, было выявлено увеличение значений показателей клинического анализа крови.

Выводы. У беременных с анемией на фоне терапии препаратами железа происходит нормализация гематологических показателей, что приводит к улучшению снабжения тканей кислородом и положительному клиническому эффекту.

Ключевые слова: железодефицит, анемия, гемоглобин, ферритин, гестация, роды

Для цитирования: Руденко ДБ, Соловьева АВ, Алейникова ЕЮ, Спицына МА, Мамчич ДС. Сравнение течения беременности и родов у женщин с железодефицитной анемией, получавших и не получавших лечение препаратом сульфата железа. *Медицинский совет*. 2025;19(4):44–51. <https://doi.org/10.21518/ms2025-079>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The course of pregnancy and childbirth in women with iron deficiency anemia treated with iron (II) sulfate and not treated

Daria B. Rudenko, <https://orcid.org/0009-0007-1264-2931>, Dariarudenko16@gmail.com

Alina V. Solovyeva✉, <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

Ekaterina Yu. Aleynikova, <https://orcid.org/0000-0002-1434-0386>, ketall@mail.ru

Maria A. Spitsyna, <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>, lotyrev31@gmail.com

Daria S. Mamchich, <https://orcid.org/0000-0003-3331-4033>, dasha.mamchich@gmail.com

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Due to the plasma volume expansion prevailing over the increase in red blood cell production, as well as inadequate dietary intake with underlying physiologically increased iron requirements, pregnant women tend to suffer from iron deficiency and anaemia.

Aim. To evaluate the efficacy of Tardyferon (depot iron (II) sulphate 80 mg) in pregnant women with anaemia in reducing adverse perinatal outcomes.

Materials and methods. To conduct the retrospective chart review of pregnant women of Stavropol Krai, the patients were divided into 2 groups: Group 1 (n = 70) – the treatment group, which included pregnant women who were diagnosed with IDA in the 1st, 2nd or 3rd trimesters and who received antianemic therapy, and Group 2 (n = 30) – pregnant women with IDA (diagnosed in the 3rd trimester) who did not use any iron supplements.

Results. In Group 1, haemoglobin levels identified at the time of detection of anaemia ranged from 91 to 109 g/l (103.1 ± 4.5), red blood cell counts from 2.7 to $4.1 \times 10^9/l$ (3.5 ± 0.3), and hematocrit levels from 26 to 37 (32.9 ± 1.8). Once the diagnosis of anaemia had been established, pregnant women were prescribed with Tardiferon 80 mg twice a day, which they administered on a regular basis until delivery and continued using during the postpartum period. In Group 2, patients did not receive any iron supplements and showed a gradual decrease in haemoglobin levels by an average of 5.6 g/l. Pregnant women receiving Tardiferon prolonged-release tablets from the date when anaemia was diagnosed showed an increase in clinical blood test values.

Conclusions. In pregnant women with anaemia, iron therapy normalizes haematological parameters, which leads to improved tissue oxygen supply and a favourable clinical effect.

Keywords: iron deficiency, anemia, hemoglobin, ferritin, gestation, delivery

For citation: Rudenko DB, Solovyeva AV, Aleynikova EYu, Spitsyna MA, Mamchich DS. The course of pregnancy and childbirth in women with iron deficiency anemia treated with iron (II) sulfate and not treated. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(4):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-079>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Одной из значимых групп риска по анемии являются женщины репродуктивного возраста, среди которых особую когорту составляют беременные женщины. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эта проблема затрагивает 30% всех женщин в возрасте 15–49 лет и 37% беременных женщин¹. Показатели распространенности анемии во время беременности практически не изменились с течением времени: в 2000 г. этот показатель составлял 41% [1]. Глобальные цели ВОЗ в области питания на 2017 г. предусматривали снижение заболеваемости анемией к 2025 г. среди женщин репродуктивного возраста на 50% [1]. Однако данная задача так и не выполнена не только в РФ, но и в других странах.

Дефицит железа является наиболее значимым фактором развития анемии и составляет 75% всех анемий во время беременности [2]. В России частота железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных оценивается в 35–45% в различных регионах [3]. Склонность к дефициту железа и возникновению анемии у беременных женщин обусловлена преобладающим увеличением объема плазмы крови над увеличением синтеза эритроцитов [2], а также недостаточностью потребления железа с пищей при повышенной физиологической потребности в железе [4]. Национальные рекомендации, в том числе ACOG и Centers for Disease Control and Prevention (CDC), рекомендуют всем беременным женщинам получать пероральные добавки железа [5]. Однако эти рекомендации соблюдаются далеко не всегда. Снижение распространенности анемии у женщин в возрасте 15–49 лет стало одной из задач Повестки дня Организации Объединенных Наций (ООН) в области устойчивого развития на период до 2030 г.²

ЖДА у беременных ассоциирована с большим количеством осложнений для матери и плода. Выявлена связь

ЖДА у беременных с нарушением функции щитовидной железы [6], повышенным риском послеродовой депрессии, снижением качества жизни [7]. Тяжелая пренатальная анемия увеличивает риск септических осложнений [2], преждевременной отслойки плаценты, послеродового кровотечения [8] и гистерэктомии [2]. По данным многоцентрового исследования ВОЗ, проведенного в 29 странах, риск материнской смертности был в два раза выше у женщин с тяжелой анемией по сравнению с женщинами без тяжелой анемии [9].

Беременные с ЖДА имеют значительно более высокий риск преждевременных родов [10]. Гипоксия и нарушение обменных процессов при дефиците железа приводят к рождению детей с низкой массой тела (<2 500 г) и увеличивают риск возникновения дистресса плода [2, 9], тем самым повышая риск экстренного кесарева сечения у этой группы женщин [2, 11]. Новорожденные, родившиеся у женщин с анемией, чаще имеют более низкие баллы по Апгар (<7 баллов) и госпитализируются в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных [2, 7].

Запасы железа у плода формируются из запасов железа у матери, поэтому дефицит железа у женщины во время беременности может привести к дефициту железа у ребенка сразу после рождения [7]. Дефицит железа может привести к негативному влиянию на функционирование основных систем органов ребенка, включая сердечно-сосудистую систему, скелетную мускулатуру, желудочно-кишечный тракт и нервную систему. Обнаружена значительная связь между анемией беременных, выявленной до 30-й нед., и расстройством аутистического спектра у ребенка [12]. Дети, имеющие низкую концентрацию ферритина в сыворотке крови из пуповины, в возрасте 5 лет имели значительно худшие языковые способности, мелкую моторику и когнитивные способности по сравнению с детьми с нормальной концентрацией ферритина в пуповинной крови [13].

Поскольку симптомы ЖДА неспецифичны (усталость, раздражительность, бледность, головная боль, выпадение волос, плохая концентрация внимания, снижение физической работоспособности), их можно недооценить во время

¹ Анемия. Всемирная организация здравоохранения, 2023. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>.

² Там же.

беременности, и они могут быть упущены из виду [6]. С учетом всего вышесказанного, скрининг ЖДА необходим у всех беременных, это и прописано в клинических рекомендациях «Нормальная беременность» 2023 г. [14].

Знания об осложнениях для матери и плода при ЖДА у беременной доказывают необходимость своевременной диагностики и рационального лечения. Назначение препаратов железа при анемии у беременных может снизить риски большинства осложнений беременности и родов, поэтому **цель** исследования – оценить эффективность применения препарата Тардиферон (сульфат железа с содержанием железа (II) 80 мг) у беременных с анемией с целью уменьшения неблагоприятных перинатальных исходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ обменных карт и историй родов 100 жительниц Ставропольского края. Исследование проводилось на базе Ставропольского краевого клинического перинатального центра (г. Ставрополь).

Беременные ($n = 100$) были разделены на две группы: 1-я группа ($n = 70$) – исследуемая, в состав которой вошли беременные, у которых в 1-м, 2-м или 3-м триместрах была выявлена ЖДА и которые получали антианемическую терапию; 2-я группа ($n = 30$) – беременные с ЖДА (диагноз установлен в 3-м триместре), которые не принимали препараты железа. Пациенткам 2-й группы с ЖДА, установленной во 2-м триместре, препараты железа были назначены, но они их не принимали по собственному желанию.

Для решения поставленных задач был проведен анализ антропометрических данных беременных женщин, анамнеза, течения беременности и родов, а также послеродового периода.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программы IBM SPSS Statistics, также в пакете анализа Microsoft Excel. Использовались программы дескриптивной статистики; различия между двумя группами (с лечением ЖДА и без) были выявлены с помощью непарного t -критерия Стьюдента для непрерывных переменных (после проверки на равенство дисперсий – критерия Левена), U -критерия Манна – Уитни, непараметрического критерия Краскела – Уоллиса и с помощью критерия χ^2 для категориальных переменных. Совокупности числовых показателей описывались при помощи показателей средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Различия между двумя группами при p -значениях менее 0,05 считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациенток 1-й группы составлял 29,4 (18; 45) года, 2-й группы – 30,7 (22; 43) года.

При анализе антропометрических данных пациенток рост женщин 1-й группы составлял 162,3 (6,5) см, вес – 71,2 (15,4) кг, индекс массы тела (ИМТ) – 26,9 (5,2) кг/м². Во 2-й группе рост женщин был 164,8 (5,9) см, вес – 76,2 (13,6) кг, ИМТ – 28,1 (5,2) кг/м². По антропометрическим данным статистически значимых отличий выявлено не было (табл. 1).

При подсчете ИМТ было установлено, что в 1-й группе 20/70 (28,5%) женщин имели нормальную массу тела, у 34/70 (48,5%) женщин имела место избыточная масса тела, у 14/70 (20%) женщин – ожирение 1-й степени, а у 2/70 (3%) – ожирение 2-й степени. Во 2-й группе 12/30 (40%) женщин имели нормальную массу тела, избыточная масса тела была у 5/30 (16,7%), у 9/30 (30%) – ожирение 1-й степени, у 4/30 (13,3%) – ожирение 2-й степени.

Вредные привычки, включая табакокурение, употребление алкоголя и наркотических веществ, все пациентки отрицали.

При оценке менструальной и половой функции статистически значимые различия выявлены не были (табл. 2).

Первобеременными были 30/70 (42,9%) женщин в 1-й группе, 6/30 (20%) – во 2-й группе, повторнобеременными – 40/70 (57,1%) и 24/30 (80%) соответственно. При этом первородящими в 1-й группе были 38/70 (54,3%), 7/30 (23,3%) – во 2-й группе, а повторнородящими – 32/70 (45,7%) и 23/30 (76,7%) соответственно. Статистически значимые отличия были между первобеременными и повторнобеременными в группах ($\chi^2 = 4,762$, $p = 0,030$). В 1-й группе первобеременных женщин было больше (42,9%), чем во 2-й группе (20%). Также статистически значимые отличия были выявлены между первородящими и повторнородящими ($\chi^2 = 8,129$, $p < 0,005$). Во 2-й группе повторнородящих пациенток было больше (76,7%), чем в 1-й группе (45,7%).

● **Таблица 1.** Антропометрические показатели исследуемых групп, M (SD)

● **Table 1.** Anthropometric measurements in the study groups, M (SD)

Параметры	1-я группа, $n = 70$	2-я группа, $n = 30$	t -критерий Стьюдента	Уровень значимости*
Рост, см	162,3 (6,5)	164,8 (5,9)	-1,765	$p = 0,081$
Вес, кг	71,2 (15,4)	76,2 (13,6)	-1,558	$p = 0,122$
ИМТ, кг/м ²	26,9 (5,2)	28,1 (5,2)	-1,081	$p = 0,282$

Примечание. * – статистический анализ был проведен с использованием t -критерия Стьюдента между двумя группами; ИМТ – индекс массы тела.

● **Таблица 2.** Оценка менструальной функции в исследуемых группах, M (SD)

● **Table 2.** Evaluation of menstrual functions in the study groups, M (SD)

Параметры менструальной функции	1-я группа, $n = 70$	2-я группа, $n = 30$	t -критерий Стьюдента	Уровень значимости*
Менархе, лет	12,2 (1,4)	13,2 (1,6)	-0,714	$p = 0,477$
Длительность менструаций, дней	4,8 (1,08)	4,8 (0,8)	1,841	$p = 0,069$
Продолжительность менструального цикла, дней	28,4 (0,8)	28,2 (1,1)	0,791	$p = 0,431$
Коитархе, лет	17,7 (2,1)	18,8 (1,8)	-1,770	$p = 0,080$

Примечание. * – статистический анализ был проведен с использованием t -критерия Стьюдента между двумя группами.

По данным о репродуктивной функции женщин, включенных в 1-ю и 2-ю группы наблюдения (самопроизвольные прерывания беременности, искусственные аборты), статистически значимых отличий выявлено не было.

В структуре экстрагенитальных заболеваний статистически значимые различия были выявлены по наличию хронического гастрита в исследуемых группах ($\chi^2 = 8,730$, $p = 0,004$). В 1-й группе пациенток с хроническим гастритом было в 4,5 раза меньше (4/70 (5,7%)), чем во 2-й группе (8/30 (26,7%)). Также статистически значимые различия были выявлены по наличию хронической артериальной гипертензии ($\chi^2 = 5,844$, $p = 0,016$). Во 2-й группе не было пациенток с хронической артериальной гипертензией, в 1-й группе 12/70 (17,1%) пациенток имели артериальную гипертензию. Также статистически значимые отличия были выявлены по ожирению ($\chi^2 = 4,276$, $p = 0,039$). В 1-й группе пациенток с ожирением было в 2,5 раза меньше (16/70 (22,9%)), чем во 2-й группе (13/30 (43,3%)). По остальным экстрагенитальным заболеваниям различий между группами выявлено не было (табл. 3).

Среди гинекологических заболеваний, установленных до наступления данной беременности, статистических различий между группами выявлено не было (табл. 4).

● **Таблица 3.** Экстрагенитальные заболевания в исследуемых группах, n (%)

● **Table 3.** Extragenital diseases in the study groups, n (%)

Заболевания	1-я группа, n = 70	2-я группа, n = 30	χ^2	d. f.	Уровень значимости*
Хронический гастрит	4 (5,7%)	8 (26,7%)	8,730	1	$p = 0,004$
Хронический пиелонефрит	4 (5,7%)	0 (0%)	1,768	1	$p = 0,182$
Ожирение	16 (22,9%)	13 (43,3%)	4,276	1	$p = 0,039$
Хроническая артериальная гипертензия	12 (17,1%)	0 (0%)	5,844	1	$p = 0,016$
Гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита	8 (11,4%)	0 (0%)	3,727	1	$p = 0,054$
Варикозное расширение вен нижних конечностей	4 (0%)	0 (0%)	1,786	1	$p = 0,182$
Хронический цистит	2 (2,9%)	3 (10%)	2,256	1	$p = 0,134$

Примечание. * – статистический анализ был проведен с помощью критерия χ^2 для категориальных переменных между двумя группами.

● **Таблица 4.** Гинекологические заболевания в исследуемых группах, n (%)

● **Table 4.** Gynaecological diseases in the study groups, n (%)

Заболевания	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 40	χ^2	d. f.	Уровень значимости*
Миома матки	4 (6,1%)	0 (0%)	1,786	1	$p = 0,182$
Эндометриоз матки	0 (0%)	1 (3,3%)	2,357	1	$p = 0,125$

Примечание. * – статистический анализ был проведен с помощью критерия χ^2 для категориальных переменных между двумя группами.

Среди осложнений беременности наиболее часто встречались неспецифический вагинит и вульвовагинальный кандидоз, гестационный сахарный диабет (ГСД) и ЖДА легкой степени тяжести (табл. 5). Статистически значимые отличия между исследуемыми группами были выявлены в 1-м и 2-м триместре по частоте неспецифического вагинита и вульвовагинального кандидоза, ЖДА легкой степени тяжести, во 2-м и 3-м триместре беременности – по выявлению ГСД и в 3-м триместре – по частоте ЖДА легкой степени тяжести ($p < 0,05$).

В 1-й группе на момент выявления анемии показатели гемоглобина варьировали от 91 до 109 г/л ($103,1 \pm 4,5$), количество эритроцитов – от 2,7 до $4,1 \times 10^9/\text{л}$ ($3,5 \pm 0,3$), гематокрит – от 26 до 37 ($32,9 \pm 1,8$). Сразу же после установления диагноза «анемия» беременным был назначен препарат Тардиферон по 80 мг 2 раза в сутки, который они принимали постоянно до родоразрешения и продолжали прием в послеродовом периоде.

Далее контроль клинического анализа крови осуществляли при поступлении на родоразрешение в доношенном сроке беременности и в послеродовом периоде (3-и сут. после родов). Мы отдельно рассмотрели динамику показателей крови у пациенток с анемией, выявленной в 1-м триместре – подгруппа 1а, во 2-м триместре – подгруппа 1б и в 3-м триместре беременности – подгруппа 1в. Данные представлены в табл. 6.

Все исследуемые параметры клинического анализа крови перед родоразрешением статистически различались в исследуемых группах ($p < 0,05$). В 1а группе уровень гемоглобина был на 19,1 г/л выше, чем во 2-й группе. В 1б группе – на 19,9 г/л выше, а в 1в группе – на 12,9 г/л выше, чем во 2-й группе. Показатели эритроцитов в 1а и 1б группах были выше на $0,2 \times 10^9/\text{л}$, а в 1в на $0,1 \times 10^9/\text{л}$ выше, чем в группе пациенток, не получавших антианемическую терапию (2-я группа). Уровень гематокрита в 1а группе был выше на 2,2%, в 1б группе – на 3,0%, а в 1в группе – на 1,5%, чем во 2-й группе. Такая же тенденция сохранялась и после родоразрешения. Средние показатели клинического анализа крови в 1-й группе пациенток (1а, 1б, 1в группы) были выше, чем во 2-й группе. В 1а группе уровень гемоглобина был выше на 19,7 г/л, в 1б группе – на 20 г/л, а в 1в группе – на 15,6 г/л, в сравнении с показателями уровня гемоглобина 2-й группы. Уровень эритроцитов 1а и 1б групп был выше на $0,4 \times 10^9/\text{л}$, в 1в группе – на $0,3 \times 10^9/\text{л}$, чем показатели эритроцитов 2-й группы. В 1а группе уровень гематокрита был выше на 1,7%, в 1б группе – на $3,3 \times 10^9/\text{л}$, в 1в группе – на $1,7 \times 10^9/\text{л}$, чем во 2-й группе (табл. 6).

Также мы провели анализ изменения (повышения или снижения) уровней гемоглобина внутри каждой из групп от момента выявления анемии до 3-х сут. послеродового периода.

Статистически значимо у 1а группы повысился уровень гемоглобина от момента выявления анемии до доношенного срока гестации в среднем на 8,2 г/л (U-критерий Манна – Уитни 15,500, $p < 0,001$). У пациенток 1б группы повысился уровень гемоглобина в среднем на 14,9 г/л, что являлось статистически значимым

● **Таблица 5.** Осложнения беременности у наблюдаемых женщин по триместрам, n (%)

● **Table 5.** Pregnancy complications in observed women by trimesters, n (%)

Показатель	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 40	ОР	95% ДИ	χ^2	d. f.	Уровень значимости*
1-й триместр							
Неспецифический вагинит, вульвовагинальный кандидоз	13 (18,6%)	0 (0%)	–	–	6,404	1	p = 0,012
Угрожающий выкидыш	8 (11,4%)	0 (0%)	–	–	3,727	1	p = 0,054
ОРВИ	2 (2,9%)	2 (6,7%)	0,412	0,055–3,069	0,794	1	p = 0,373
Бессимптомная бактериурия	2 (2,9%)	0 (0%)	–	–	0,875	1	p = 0,350
Чрезмерная рвота беременной	3 (4,3%)	2 (6,7%)	0,627	0,099–3,958	0,291	1	p = 0,590
ГСД, впервые выявленный	5 (7,1%)	4 (13,3%)	0,500	0,124–2,010	0,983	1	p = 0,322
ЖДА легкой степени тяжести	18 (25,7%)	0 (0%)	–	–	9,408	1	p = 0,003
2-й триместр							
Неспецифический вагинит, вульвовагинальный кандидоз	10 (14,3%)	0 (0%)	–	–	4,762	1	p = 0,030
ГСД, впервые выявленный	4 (5,7%)	21 (70%)	0,026	0,007–0,093	46,286	1	p < 0,001
Угрожающие преждевременные роды	2 (2,9%)	0 (0%)	–	–	0,875	1	p = 0,350
ГАГ и умеренная преэклампсия	2 (2,9%)	0 (0%)	–	–	0,875	1	p = 0,350
ОРВИ	4 (5,7%)	1 (3,3%)	1,758	0,188–16,318	0,251	1	p = 0,617
Гестационный пиелонефрит	4 (5,7%)	0 (0%)	–	–	1,786	1	p = 0,182
ЖДА легкой степени тяжести	22 (31,4)	1 (3,3%)	13,292	1,700–103,910	9,360	1	p = 0,003
3-й триместр							
Неспецифический вагинит, вульвовагинальный кандидоз	6 (8,6%)	0 (0%)	–	–	2,736	1	p = 0,099
ГАГ и умеренная преэклампсия	8 (11,4%)	0 (0%)	–	–	3,727	1	p = 0,054
ГСД, впервые выявленный	2 (2,9%)	6 (20%)	0,118	0,022–0,623	8,385	1	p = 0,004
Угрожающие преждевременные роды	2 (2,9%)	0 (0%)	–	–	0,875	1	p = 0,350
ОРВИ	2 (2,9%)	1 (3,3%)	0,853	0,074–9,781	0,016	1	p = 0,899
Гестационный пиелонефрит	3 (4,3%)	0 (0%)	–	–	1,325	1	p = 0,250
ЖДА легкой степени тяжести	30 (42,9%)	29 (96,7%)	0,026	0,003–0,201	25,136	1	p < 0,001

Примечание. * – статистический анализ был проведен с помощью критерия χ^2 для категориальных переменных, расчетов относительного риска (ОР) и 95% ДИ между двумя группами; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ГАГ – гестационная артериальная гипертензия; ГСД – гестационный сахарный диабет; ЖДА – железодефицитная анемия.

(U-критерий Манна – Уитни 0,000, p < 0,001). У пациенток 1в группы повысился уровень гемоглобина в среднем на 6,4 г/л (U-критерий Манна – Уитни 120,0, p < 0,001). Во 2-й группе у женщин, не принимавших препараты железа от момента установления анемии до доношенного срока гестации, значимо снизился уровень гемоглобина в среднем на 5,6 г/л (U-критерий Манна–Уитни 185,000, p < 0,001). После родов в 1а группе снизился уровень гемоглобина на 6,5 г/л (U-критерий Манна – Уитни 61,000, p = 0,001), в 1б группе – на 7,0 г/л (U-критерий Манна – Уитни 69,500, p < 0,001), в 1в группе – на 4,4 г/л (U-критерий Манна – Уитни 232,000, p < 0,001), во 2-й группе – на 7,1 г/л (U-критерий Манна – Уитни 176,000, p < 0,001).

На фоне своевременно начатого приема препаратов железа у женщин 1-й группы зафиксированы статистически значимо лучшие показатели по сравнению с пациентками, которые отказались принимать антианемическую

терапию, где показатели клинического анализа крови постепенно снижались с момента выявления анемии до послеродового периода.

Мы проанализировали динамическое изменение уровня гемоглобина между группами. На момент выявления анемии статистически значимые различия были выявлены между 1а, 1б и 1в группами (критерий Краскела – Уоллиса = 23,134, p < 0,001). Были выявлены статистически значимые различия между 1а, 1б и 1в группами при оценке уровня гемоглобина при доношенном сроке беременности перед родоразрешением (критерий Краскела – Уоллиса = 28,364, p < 0,001) и на 3-и сут. после родов (критерий Краскела – Уоллиса = 9,630, p = 0,008) (рисунк). Показатели уровня гемоглобина в группе пациенток, получавших антианемическую терапию (1а, 1б, 1в группы), увеличились в среднем в 1а группе на 8,2 г/л, в 1б группе – на 14,9 г/л, в 1в группе – на 6,4 г/л. А во 2-й группе,

● **Таблица 6.** Изменения показателей клинического анализа крови, $M \pm SD$
 ● **Table 6.** Changes in complete blood count levels ($M \pm SD$)

	1а группа, n = 18	1б группа, n = 22	1в группа, n = 30	2-я группа, n = 30	χ^2	d. f.	Уровень значимости
Показатели во время беременности на момент выявления анемии							
Гемоглобин, г/л	91–109 ($106,9 \pm 4,3$)	91–104 ($101 \pm 2,9$)	92–109 ($102,5 \pm 4,4$)	95–106 ($101,6 \pm 3,0$)	28,065	3	$p < 0,001$
Эритроциты, $10^9/\text{л}$	2,8–3,9 ($3,6 \pm 0,3$)	2,7–3,9 ($3,4 \pm 0,3$)	2,9–4,1 ($3,6 \pm 0,3$)	3,0–4,2 ($3,6 \pm 0,3$)	6,188	3	$p = 103$
Гематокрит	28–37 ($32,25 \pm 1,9$)	28–38 ($32,6 \pm 1,7$)	26–35 ($31,8 \pm 1,8$)	27,8–38,1 ($32,3 \pm 3,3$)	3,399	3	$p = 0,334$
При поступлении в родильный дом перед родоразрешением							
Гемоглобин, г/л	105–123 ($115,1 \pm 4,4$)	109–125 ($115,9 \pm 3,9$)	102–118 ($108,9 \pm 4,0$)	87–106 ($96 \pm 5,4$)	74,409	3	$p < 0,001$
Эритроциты, $10^9/\text{л}$	3,5–4,0 ($3,7 \pm 0,1$)	3,4–4,0 ($3,7 \pm 0,2$)	3,1–4,0 ($3,6 \pm 0,2$)	2,9–4,2 ($3,5 \pm 0,4$)	3,591	3	$p < 0,001$
Гематокрит	31–37 ($33 \pm 1,5$)	32–37 ($33,8 \pm 1,4$)	29–35 ($32,3 \pm 1,4$)	26,8–38,1 ($30,8 \pm 3,4$)	16,525	3	$p < 0,001$
3-и сут. после родов							
Гемоглобин, г/л	97–116 ($108,6 \pm 6,0$)	99–118 ($108,9 \pm 5,0$)	97–115 ($104,5 \pm 5,2$)	80–100 ($88,9 \pm 6,0$)	64,558	3	$p < 0,001$
Эритроциты, $10^9/\text{л}$	3,3–3,9 ($3,6 \pm 0,1$)	3,4–3,9 ($3,6 \pm 0,1$)	2,9–4,0 ($3,5 \pm 0,2$)	2,6–4,0 ($3,2 \pm 0,3$)	19,603	3	$p < 0,001$
Гематокрит	29–36 ($31,5 \pm 1,7$)	31–35 ($33,1 \pm 1,3$)	29–35 ($31,5 \pm 1,2$)	26,2–34,5 ($29,8 \pm 2,4$)	27,125	3	$p < 0,001$

Примечание. * – статистический анализ был проведен с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса.

где пациентки препараты железа не получали, отмечалось постепенное снижение уровня гемоглобина в среднем на 5,6 г/л. У беременных, получавших препарат пролонгированного действия Тардиферон с момента выявления анемии, было выявлено достоверное увеличение значений показателей клинического анализа крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит). Таким образом, у беременных с анемией на фоне терапии препаратами железа происходит нормализация гематологических показателей, что приводит к улучшению снабжения тканей кислородом и положительному клиническому эффекту.

В 1-й группе у 16/70 (22,9%) самопроизвольные роды осложнились разрывами промежности 1–2-й степени, во 2-й группе – у 20/30 (66,7%) была травма промежности. Во 2-й группе статистически значимо чаще роды осложнялись разрывами промежности, чем в 1-й группе ($\chi^2 = 17,493$, $p < 0,001$).

У родильниц с ЖДА, получавших Тардиферон со 2-го или 3-го триместра, не было ЖДА средней степени тяжести. Не было отмечено побочных эффектов при приеме данного препарата, и родильницы с ЖДА легкой степени продолжили принимать сульфат железа в дозе 80–160 мг в послеродовом периоде.

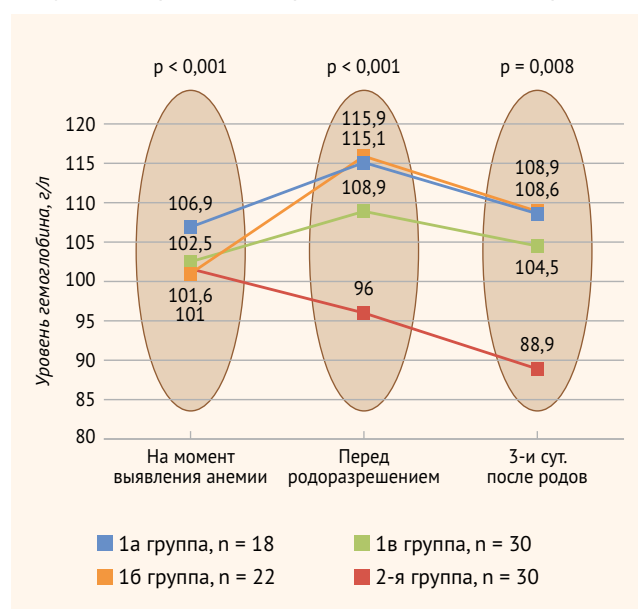
При анализе антропометрических показателей новорожденных статистически значимые различия были выявлены по параметру массы тела новорожденного: в 1-й группе масса тела новорожденных была ниже, чем масса новорожденных 2-й группы ($p = 0,012$) (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении осложнений беременности и родов у беременных с ЖДА. Беременные с ЖДА как в 1-м, так и во 2-м триместре

● **Рисунок.** Динамика уровня гемоглобина в исследуемых группах, M

● **Figure.** Changes in haemoglobin levels in the study groups, M



● **Таблица 7.** Антропометрия новорожденных сравниваемых групп, M (SD)

● **Table 7.** Anthropometric measurements of newborns in the comparator groups, M (SD)

Параметры	1-я группа, n = 70	2-я группа, n = 30	t-критерий Стьюдента	p
Вес, г	3283,7 (327,4)	3487,3 (444,6)	2,549	$p = 0,012$
Рост, см	50,5 (1,3)	50,9 (1,4)	1,349	$p = 0,180$

Примечание. * – статистический анализ был проведен с использованием t-критерия Стьюдента между двумя группами.

достаточно часто (18,6%) имели неспецифический вагинит или кандидозный вульвовагинит. Видимо, это связано с неблагоприятным воздействием дефицита железа на иммунную систему [15, 16] и нарушением микрофлоры влагалища, т. е. развитием неспецифического вагинита.

Частота разрывов промежности 1-й и 2-й степени в родах была выше у женщин с ЖДА, которые не принимали терапию препаратами железа. Универсальный гипоксический синдром и нарушение трофики при ЖДА приводят к нарушению эластичности тканей родовых путей, увеличивая риск акушерского травматизма [17].

Было установлено, что беременные женщины, у которых анемия появилась только в 3-м триместре, чаще имели ГСД во время беременности, чем женщины, у которых анемия наблюдалась раньше, в 1-м или 2-м триместрах. Эти данные согласуются с метаанализом, в котором было установлено, что у беременных женщин с ЖДА вероятность развития ГСД на 39% ниже [18].

Применение Тардиферона значительно улучшало показатели клинического анализа крови. В отличие от нелеченных женщин, все женщины, принимавшие Тардиферон, имели нормальный или близкий к нормальному уровень гемоглобина перед родами, а также на 3-и сут. после родов. Причем наиболее высокий прирост гемоглобина после лечения наблюдался среди беременных, у которых ЖДА была выявлена во 2-м триместре. Возникновение анемии во второй половине беременности связано преимущественно с увеличением нутритивных потребностей матери и плода и истощением недостаточных запасов

железа [17]. Вероятно, более успешные результаты терапии ЖДА со 2-го триместра связаны с более длительным применением препарата железа в течение беременности. Менее выраженный прирост уровня гемоглобина у женщин, у которых анемия выявлена в 1-м триместре, может быть связан с недиагностированным дефицитом железа до беременности. Согласно систематическому обзору "Screening and treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A review and appraisal of current international guidelines", с целью выявления латентного дефицита железа большинство руководств рекомендует включить в скрининг на ЖДА во время беременности анализ ферритина [1]. Однако на данный момент данное исследование не входило в стандарт обследования беременной женщины в лечебно-профилактических учреждениях России.

Результаты нашего исследования коррелируют с проведенным ранее исследованием лечения беременных женщин с ЖДА другим препаратом сульфата железа [19].

ВЫВОДЫ

Таким образом, назначение препарата Тардиферон у беременных привело к нормализации показателей гемоглобина накануне родов и в послеродовом периоде, а также к уменьшению частоты разрывов промежности 1–2-й степени при родах через естественные родовые пути.



Поступила / Received 20.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2025
Принята в печать / Accepted 17.02.2025

Список литературы / References

- O'Toole F, Sheane R, Reynaud N, McAuliffe FM, Walsh JM. Screening and treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A review and appraisal of current international guidelines. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;166(1):214–227. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15270>.
- Harrison RK, Lauhon SR, Colvin ZA, McIntosh JJ. Maternal anemia and severe maternal morbidity in a US cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;3(5):100395. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100395>.
- Соловьева АВ, Стуров ВГ, Апресян СВ, Стуков НН, Иванов АВ, Симоновская ХЮ. *Анемии и репродуктивное здоровье*. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2019. 200 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ekwams>.
- Bitzer J, Serrani M, Lahav A. Women's attitudes towards heavy menstrual bleeding, and their impact on quality of life. *Open Access J Contracept*. 2013;2013(4):21–28. <https://doi.org/10.2147/OAJC.S38993>.
- Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol*. 2021;138(2):e55–e64. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004477>.
- Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3436–3440. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1082>.
- Benson AE, Shatzel JJ, Ryan KS, Hedges MA, Martens K, Aslan JA, Lo JO. The Incidence, Complications and Treatment of Iron Deficiency in Pregnancy. *Eur J Haematol*. 2022;109(6):633–642. <https://doi.org/10.1111/ejh.13870>.
- Omatayo MO, Abioye AI, Kuyebi M, Eke AC. Prenatal anemia and postpartum hemorrhage risk: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(8):2565–2576. <https://doi.org/10.1111/jog.14834>.
- Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, Vogel J, Oladapo OT, Morisaki N et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health*. 2018;6(5):e548–e554. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30078-0).
- Rahmati S, Azami M, Badfar G, Parizad N, Sayehmiri K. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(15):2679–2689. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1555811>.
- Drukker L, Hants Y, Farkash R, Ruchlemer R, Samueloff A, Grisar-Granovsky S. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*. 2015;55(12):2799–2806. <https://doi.org/10.1111/trf.13252>.
- Wieggersma AM, Dalman C, Lee BK, Karlsson B, Gardner RM. Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(12):1294–1304. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2309>.
- Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, Nelson KG. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr*. 2002;140(2):165–170. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.120688>.
- Долгушина НВ, Шмаков РГ, Баранов ИИ, Баев ОР, Павлович СВ, Прялухин ИА и др. *Нормальная беременность: клинические рекомендации*. М.; 2023. 90 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/288_2.
- Verstraeten H, Delanghe J, Roelens K, Blot S, Claes G, Temmerman M. Subclinical iron deficiency is a strong predictor of bacterial vaginosis in early pregnancy. *BMC Infect Dis*. 2005;5:55. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-5-55>.
- Bendich A. Micronutrients in women's health and immune function. *Nutrition*. 2001;17(10):858–867. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00649-9](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00649-9).
- Радзинский ВЕ, Князев СА, Костин ИИ, Апресян СВ, Артымук НВ, Белокриницкая ТЕ и др. *Предиктивное акушерство*. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2021. 520 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/phhuef>.
- Tiongco RE, Arceo E, Clemente B, Pineda-Cortel MR. Association of maternal iron deficiency anemia with the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(1):89–95. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4932-0>.
- Соловьева АВ, Алейникова ЕЮ, Гуленкова КА, Кузнецова ОА, Ермоленко КС. Беременность, осложненная железодефицитной анемией: имеет ли проблема решение? *Медицинский совет*. 2023;17(5):106–113. <https://doi.org/10.21518/ms2023-068>.
- Solovyeva AV, Aleynikova EY, Gulenkova KA, Kuznetsova OA, Ermolenko KS. Pregnancy complicated by iron deficiency anemia: does the problem have a solution? *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(5):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-068>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Руденко Дарья Борисовна, соискатель кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; Dariarudenko16@gmail.com

Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; av_soloveva@mail.ru

Алейникова Екатерина Юрьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ketall@mail.ru

Спицына Мария Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; lotyрева31@gmail.com

Мамчик Дарья Сергеевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; dasha.mamchich@gmail.com

Information about the authors:

Daria B. Rudenko, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dariarudenko16@gmail.com

Alina V. Solovyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; av_soloveva@mail.ru

Ekaterina Yu. Aleynikova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ketall@mail.ru

Maria A. Spitsyna, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; lotyрева31@gmail.com

Daria S. Mamchich, Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; dasha.mamchich@gmail.com

Базисная терапия при хронических неинфекционных дерматозах аногенитальной области

И.О. Смирнова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>, driosmirnova@yandex.ru

О.Н. Смирнова³, <https://orcid.org/0000-0002-1045-9689>, dronsmirnova@mail.ru

И.А. Федорова¹, <https://orcid.org/0009-0004-1170-0069>, vaniakina.irina@yandex.ru

П.Д. Пташникова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4699-1746>, enternita7@yandex.ru

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а

² Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Волковки, д. 3

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

Резюме

Хронические неинфекционные дерматозы аногенитальной области (АГО) представляют собой гетерогенную по этиопатогенезу, клиническим проявлениям, характеру течения и прогнозу группу заболеваний. Лечение дерматологических заболеваний АГО нередко представляет сложную задачу и требует междисциплинарного подхода. Традиционно используют комплексную терапию с применением средств, направленных на восстановление кожного барьера, топических противовоспалительных препаратов, в частности глюкокортикостероидов (ГКС) и/или топических ингибиторов кальциневрина, реже – системных глюкокортикостероидов, ретиноидов, гидроксихлорохина или дапсона, а также средств, направленных на ослабление субъективной симптоматики, профилактики и лечение вторичной инфекции. Целью публикации было обсуждение базисной терапии хронических неинфекционных дерматозов АГО. Под термином «базисная терапия» понимают комплекс мероприятий, которые пациент с дерматозом получает длительно или постоянно, даже в период ремиссии заболевания. Подходы к базисной терапии при дерматозах АГО разработаны мало и нуждаются в уточнении. Тем не менее регламентация спектра и количества средств, которые больной использует на область гениталий и перианальную зону, исключение раздражителей, нормализация ежедневной гигиены, использование средств, восстанавливающих кожный барьер, являются ключевым компонентом комплексной терапии заболеваний кожи этой локализации. Одним из ключевых аспектов успешного лечения АГО является восстановление кожного барьера, который может быть нарушен как в результате заболеваний, так и из-за воздействия внешних факторов. В статье подробно описаны эффекты препаратов на основе 5%-ного декспантенола, который рассматривается как увлажняющее и заживляющее средство. Декспантенол демонстрирует высокую противовоспалительную активность, сопоставимую с ГКС. Его использование в терапии не только улучшает состояние кожи, но и позволяет повысить эффективность ГКС, что является особенно важным для пациентов, нуждающихся в длительном контроле дерматозов.

Ключевые слова: хронические дерматозы, аногенитальная область, базисная терапия, кожный барьер, декспантенол, глюкокортикостероиды, лечение, зуд, противовоспалительное действие

Для цитирования: Смирнова ИО, Смирнова ОН, Федорова ИА, Пташникова ПД. Базисная терапия при хронических неинфекционных дерматозах аногенитальной области. *Медицинский совет*. 2025;19(4):53–58. <https://doi.org/10.21518/ms2025-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Basic therapy for chronic non-infectious dermatoses of the anogenital region

Irina O. Smirnova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>, driosmirnova@yandex.ru

Olga N. Smirnova³, <https://orcid.org/0000-0002-1045-9689>, dronsmirnova@mail.ru

Irina A. Fedorova¹, <https://orcid.org/0009-0004-1170-0069>, vaniakina.irina@yandex.ru

Polina D. Ptashnikova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4699-1746>, enternita7@yandex.ru

¹ St Petersburg State University; 8a, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia

² City Dermatovenerological Dispensary; 3, Emb. of the Volkovka River, St Petersburg, 192102, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia

Abstract

Chronic non-infectious dermatoses of the anogenital area comprise a heterogeneous group of diseases characterized by varied etiopathogenesis, clinical manifestations, disease course, and prognosis. Treatment of dermatological conditions in the anogenital area often presents a complex challenge and necessitates an interdisciplinary approach. Traditionally, comprehensive therapy is employed, including agents aimed at restoring the cutaneous barrier, topical anti-inflammatory medications, particularly glucocorticosteroids and/or topical calcineurin inhibitors, and less frequently, systemic glucocorticosteroids, retinoids, hydroxychloroquine, or dapsone, as well as interventions targeting the alleviation of subjective symptoms and the prevention and treatment of secondary infections. The purpose of this publication is to discuss the fundamental aspects of baseline therapy for chronic non-infectious dermatoses of anogenital area. Baseline therapy is defined as a set of interventions that a patient with a dermatosis receives over a prolonged or continuous period, even during disease remission. Approaches to baseline

therapy for dermatoses of anogenital area are poorly developed and require further clarification. Nevertheless, the regulation of the spectrum and quantity of agents used by the patient on the genital and perianal areas, the elimination of irritants, normalization of daily hygiene practices, and the use of agents that restore the cutaneous barrier are crucial components of comprehensive therapy for skin diseases in this anatomical location. One of the key aspects of successful treatment of dermatoses of anogenital area is the restoration of the cutaneous barrier, which can be disrupted by both the underlying disease processes and exposure to external factors. This article details the effects of preparations based on 5% dexpanthenol, which is regarded as a moisturizing and wound-healing agent. Dexpanthenol demonstrates significant anti-inflammatory activity, comparable to that of corticosteroids. Its use in therapy not only improves skin condition but also enhances the efficacy of corticosteroids, which is particularly important for patients requiring long-term management of dermatoses.

Keywords: chronic dermatoses; anogenital region, baseline therapy, skin barrier, dexpanthenol, glucocorticosteroids, treatment, pruritus, clinical manifestations, anti-inflammatory effect

For citation: Smirnova IO, Smirnova ON, Fedorova IA, Ptashnikova PD. Basic therapy for chronic non-infectious dermatoses of the anogenital region. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-146>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Дерматозы аногенитальной области (АГО) представляют собой гетерогенную по этиологии и патогенезу, характеру течения и прогнозу группу заболеваний. Наиболее частыми среди них является группа лихеноидных заболеваний [1], включающая красный плоский лишай, склерозирующий и атрофический лишай, очаговый нейродермит, или простой лишай Видаля, лекарственные лихеноидные сыпи и реакцию трансплантат против хозяина. Однако помимо перечисленных заболеваний дерматологическая патология АГО включает широкий спектр дерматозов. Для некоторых из них, например для склерозирующего и атрофического лишая, гениталии и перианальная область являются излюбленной локализацией [2], другие, например псориаз, нередко поражают АГО при тяжелом распространенном процессе [3], а для третьих, в т. ч. плазмноклеточного вульвита/баланита, указанная локализация является специфической [4].

В целом клинические проявления дерматозов в АГО не отличаются от таковых на гладкой коже. Однако целый ряд особенностей пораженной области: разная степень кератинизации эпителия, хорошая васкуляризация, окклюзия и мацерация кожным салом, потом и отделяемым влагалища или уретры, высокий pH кожи (результат расщепления бактериальными уреазам мочевины с образованием аммиака), трение, высокая температура, а также богатая микрофлора, которая может включать представителей гастроинтестинальной микробиоты, – нередко приводят к изменениям клинической картины дерматозов [5, 6]. Так, теряется четкость границ высыпаний, уменьшается инфильтрация и шелушение, но увеличивается эритема, что существенно затрудняет распознавание заболеваний АГО.

Субъективно пациентов с дерматозами АГО беспокоит зуд, несколько реже – боль, жжение. Зуд характерен для 70% пациентов, обращающихся за медицинской помощью в клиники патологии вульвы [7]. Интенсивность зуда при дерматозах вульвы и перианальной области может существенно варьировать – от умеренного до нестерпимого. Зуд нередко усиливается в ночное время [8]. По мнению пациентов, он является самым мучительным симптомом заболеваний данной локализации. Ощущение зуда носит субъективный характер и варьирует не только у разных

пациентов, но и у одного и того же в разное время и при различных психоэмоциональных состояниях (например, при усталости, страхе, стрессе или на фоне депрессии).

Лечение дерматозов АГО нередко представляет сложную задачу и требует междисциплинарного подхода. Основные подходы к лечению кожной патологии этой локализации включают восстановление кожного барьера, назначение противовоспалительных препаратов, в частности топических глюкокортикостероидов (ГКС) и/или топических ингибиторов кальциневрина, реже – системных глюкокортикостероидов, ретиноидов, гидроксихлорохина или дапсона, ослабление субъективной симптоматики, профилактику и лечение вторичной инфекции. Отсутствие эффекта от противовоспалительной терапии требует исключения предраковых заболеваний АГО и является показанием для диагностической биопсии [2, 9].

Целью публикации было обсуждение базисной терапии хронических неинфекционных дерматозов аногенитальной области.

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕРМАТОЗОВ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ: ПОНЯТИЕ

Под термином «базисная терапия» понимают комплекс мероприятий, которые пациент с дерматозом получает длительно или постоянно, даже в период ремиссии заболевания. Например, при atopическом дерматите базисная терапия включает стратегии с исключением неспецифических провоцирующих факторов, а также клинически значимых аллергенов, профессиональное консультирование, диету, обучающие программы и терапию, направленную на восстановление кожного барьера (мягкие pH нейтральные очищающие средства, эмоленды) [10].

Аналогичные программы при дерматозах АГО разработаны мало и нуждаются в уточнении. Тем не менее регламентация спектра и количества средств, которые пациент использует на область гениталий и перианальную зону, исключение раздражителей, нормализация ежедневной гигиены, использование средств, восстанавливающих кожный барьер, являются ключевым компонентом комплексной терапии заболеваний кожи этой локализации [2, 6, 11].

Так, по данным, полученным в ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования,

в котором приняли участие 50 пациенток с идиопатическим зудом вульвы, регламентация ухода за пораженной областью и ежедневное применение эмолентов позволили достичь полного исчезновения симптомов у 34,8% пациенток, что было сопоставимо с эффектом у женщин, которые применяли для купирования зуда ГКС с триамцинолоном (42,3%, $p = 0,770$). При этом снижение показателей визуально-аналоговой шкалы, которую в ходе исследования использовали для характеристики интенсивности зуда, у пациенток, не достигших полного исчезновения зуда, также было сопоставимо в конце терапии в группах сравнения ($p = 0,665$) [12]. Авторы исследования подчеркивают, с одной стороны, значимость этиопатогенетической медикаментозной терапии зуда АГО, а с другой – важность мероприятий, направленных на восстановление кожного барьера, в комплексном лечении пациентов.

Специалисты по заболеваниям АГО, как правило, подчеркивают необходимость предоставления пациентам четких инструкций, желательно в письменной форме, по базисной терапии заболеваний АГО [2, 11], что повышает приверженность пациентов лечению. Кроме того, нередко указывается, что избыточная гигиена может усилить воспаление и способствовать возобновлению зуда и рецидиву заболевания кожи.

ПРИМЕР ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

■ Важной частью лечения является мягкое очищение кожи и слизистой гениталий и перианальной области:

- Очищение должно осуществляться теплой водой только кончиками пальцев.
- Не рекомендуется горячая вода, мыло, ванна с пеной, мочалка, скрабы.
- Не рекомендуется очищение гениталий более двух раз в сутки.
- После очищения необходимо аккуратно промокнуть кожу, не растирая ее.

■ Необходимо избегать использования препаратов и средств гигиены, которые могут усиливать воспаление:

- влажных салфеток, в т. ч. детских и медицинских,
- лекарственных препаратов, кроме тех, которые назначены врачом, в т. ч. домашних средств и препаратов, купленных без рецепта,
- грубых тканей и обтягивающей одежды, которая вызывает потливость и способствует перегреванию,
- гигиенических прокладок, ежедневных прокладок,
- интимных дезодорантов, лубрикантов.
- Рекомендуется использовать хлопковое неокрашенное нижнее белье, для стирки которого используются гипоаллергенные средства, или белье из шелка.

■ Увлажнение пораженной области (проводится при необходимости – ощущение сухости, стянутости):

- после мытья нанесите тонкий слой увлажняющего средства,
- перед половым контактом защитите кожу вульвы от раздражения трением, используя лубриканты, если это необходимо.

■ Избегайте расчесов:

- подстригите ваши ногти,
- следите за факторами и привычками, провоцирующими приступы зуда,
- пользуйтесь средствами, уменьшающими выраженность зуда, которые рекомендованы вашим врачом.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ КОЖНОГО БАРЬЕРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕРМАТОЗОВ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ И МЕСТО ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ДЕКСПАНТЕНОЛА

Лечение всех дерматозов АГО начинается с восстановления целостности кожного барьера. Для этого должны быть исключены раздражители, аллергены, воспалительные агенты, физическая травма, в т. ч. расчесы [2].

Для очищения АГО используют мягкие рН нейтральные очищающие средства, не содержащие мыла, а также в связи с риском формирования контактной гиперчувствительности – белков, парабиенов, красителей и отдушек. Средство должно эффективно очищать как кожу, так и слизистые оболочки и подходить для ежедневного использования. Однако при выраженных явлениях воспаления даже использование проточной чистой воды может сопровождаться дискомфортом и болью. В таких случаях пациентам рекомендуют сидячие ванны или нежное мытье влажной тканью. Это занимает много времени, но бывает необходимым на начальных этапах лечения. Альтернативой проточной воде является солевой раствор. Для его приготовления в домашних условиях используют чайную ложку соли и 4 кружки теплой воды.

Ткани АГО крайне чувствительны к состоянию увлажненности. Как недостаток, так и избыток увлажнения (приводит к мацерации тканей) одинаково неблагоприятны для тканей гениталий, и особенно перианальной зоны. Увлажняющие средства необходимо наносить только при наличии показаний (ощущение сухости) и в небольших количествах (тонким слоем). Тем не менее использование средств, восстанавливающих кожный барьер, чрезвычайно важно при заболеваниях АГО, сопровождающихся сухостью и зудом, в первую очередь при склерозирующем и атрофическом лихене, а также очаговом нейродермите. В ряде случаев при наличии мацерации (например, при недержании мочи или кала), эрозий и трещин необходимо применение т. н. барьерных средств, которые изолируют кожу от избыточной раздражающей и способствуют восстановлению ее целостности. Не менее значимой задачей является контроль интенсивности зуда, который способствует расчесам, дополнительному нарушению кожного барьера, поддержанию воспаления, а также в ряде случаев формированию очагового нейродермита на фоне длительно протекающих зудящих дерматозов. Таким образом, применение средств базисной терапии должно решать комплекс задач, включающих противовоспалительное и эпителизирующее действие, защиту от мацерации и трения, противозудные эффекты, а также стероид-сберегающее действие. Предпочтительно использовать средства для наружного

применения, которые будут содержать небольшой набор активных ингредиентов с комплексными эффектами и минимальным риском формирования гиперчувствительности.

Одним из средств, которые решают все поставленные задачи при лечении пациентов с дерматозами АГО, является крем Бепантен с 5%-ным декспантенолом (табл.) [13, 14].

Перечисленные эффекты 5%-ного декспантенола являются основанием для его широкого применения в лечении многих дерматозов, в т. ч. с локализацией в АГО [15, 16].

Декспантенол – это стабильный спиртовой аналог пантотеновой кислоты, он является ее предшественником [14]. Отличительная особенность – хорошая абсорбция кожей по сравнению с пантотеновой кислотой. После абсорбции декспантенол конвертируется в пантотеновую кислоту под влияние ферментов [17].

В свою очередь, пантотеновая кислота (витамин В5, компонент коэнзима А) широко распространена в природе и участвует в реализации многих клеточных функций [18, 19].

Не менее важны и собственные эффекты декспантенола, а именно его собственный хумектантный эффект, повышение эластичности кожи и текучести липидов, а также противоэрозивное действие [20].

● **Таблица.** Основные эффекты крема Бепантен с 5%-ным декспантенолом [13, 14]

● **Table.** Major effects of Bepanthen Cream 5% Dexpanthenol [13, 14].

Эффект	Механизм реализации
Регенерирующее	• пролиферация фибробластов, • пролиферация и дифференцировка кератиноцитов
Увлажняющее	• снижение трансэпидермальной потери воды за счет взаимодействия с липидами и белками в роговом слое и сохранения/увеличения молекулярной текучести, • является компонентом коэнзима А, участие в синтезе липидов и дифференцировке корнеоцитов
Дифференцирующее влияние на микроциркуляцию	• улучшение микроциркуляции кожи при отсутствии воспаления, • уменьшение микроциркуляции в случае воспаления
Уменьшение зуда и боли	• уменьшение раздражения на клинической модели раздражения, • в клинических исследованиях при различных патологических состояниях
Противовоспалительное	• 5%-ный декспантенол сравним по противовоспалительной активности с 1%-ным гидрокортизоном, • в условиях <i>in vitro</i> в фибробластах изменение экспрессии генов провоспалительных цитокинов, • корреляция с данными <i>in vivo</i>
Улучшение работы барьера	• является компонентом коэнзима А, участвует в синтезе липидов и восстанавливает водно-липидную мантию кожи, • защищает от воздействия свободных радикалов
Ранозаживляющее	• стимулирует синтез коллагена фибробластами, • улучшает качественные характеристики коллагеновых волокон: прочность, упругость

В настоящее время имеются два основных направления использования декспантенола в дерматологии – в качестве увлажнителя кожи/восстановителя кожного барьера и в качестве средства, способствующего заживлению ран [14]. Причем увлажняющий эффект пантотеновой кислоты, по-видимому, связан с ее способностью восстанавливать эпидермальный барьер [21]. Об эффективности крема с 5%-ным декспантенолом у пациентов с дерматозами свидетельствуют результаты целого ряда исследований, в т. ч. рандомизированных контролируемых [22–24]. Так, в ходе двух сравнительных исследований эффективности крема Бепантен с 5%-ным декспантенолом установлено восстановление увлажненности кожи (трансэпидермальная потеря воды снизилась с -168,36 до -123,38 г/м²/ч, $p = 0,023$). Об эффектах крема на эпидермальный барьер свидетельствовало увеличение средней длины межклеточных липидных ламеллярных структур рогового слоя с 35,85 нм/1000 нм² до 120,61 нм/1000 нм² на 22-й день лечения. [23].

Выраженность противовоспалительных эффектов декспантенола сравнима с таковыми у 1%-ного гидрокортизона [25]. Так, у пациентов с атопическим дерматитом установлена сравнимая динамика показателей SCORAD и уменьшение выраженности симптомов атопического дерматита. Однако с позиций лечения пациентов с хроническими дерматозами АГО особый интерес представляют сведения о потенцировании 5%-ным декспантенолом противовоспалительных эффектов ГКС [26], которые являются препаратами первой линии при лечении подавляющего числа дерматозов АГО. В ходе открытого рандомизированного клинико-фармакологического исследования установлена более значимая положительная клиническая динамика, более эффективное восстановление pH кожи и состава поверхностных липидов у больных, которые получали комбинированную терапию ГКС и декспантенолом, по сравнению с пациентами, которые получали монотерапию ГКС. Описанные эффекты обеспечивают стероид-сберегающее действие и чрезвычайно значимы при лечении пациентов с хроническими дерматозами АГО, которые нередко требуют длительной поддерживающей терапии ГКС [2].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГКС В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕРМАТОЗОВ АНОГЕНИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Основными препаратами, используемыми для лечения дерматозов вульвы, являются ГКС. Длительность назначения и сила ГКС зависят от характера заболевания. В целом рекомендуется начинать с ежедневного применения ГКС на протяжении 3–4 нед. с дальнейшим переходом на интермиттирующую терапию [2]. Пациент должен быть под наблюдением врача с регулярными осмотрами не реже одного раза в 3–4 нед. для контроля эффективности терапии и предотвращения развития возможных нежелательных явлений, в т. ч. атрофии кожи и слизистых оболочек. В ряде случаев у пациентов отмечаются бактериальные осложнения терапии ГКС и активизация

грибов рода *Candida*. При формировании суперинфекции возможно использование в АГО комбинированных препаратов, содержащих кортикостероид, антибактериальный и противогрибковый препарат. Как правило, длительность применения таких средств ограничена 10–14 днями [27]. Одним из препаратов, которые используются при наличии суперинфекции у пациентов с дерматозами АГО, в частности склеротическом и атрофическом лихене, является Тридерм, в состав которого входит бетаметазона дипропионат 0,643 мг (эквивалентно 0,5 мг бетаметазона), клотримазол 10,0 мг и гентамицина сульфат – в эквиваленте 1,0 мг (1000 МЕ) гентамицина основания. При этом бетаметазона дипропионат представляет собой липофильный стероид, быстро проникающий в очаг воспаления, гентамицина сульфат – аминогликозидный антибиотик с широким спектром действия, а клотримазол – имидазол, ингибирующий формирование мицелиальной формы *Candida albicans*. Еще одной особенностью оригинального комбинированного препарата является двухкомпонентная буферная система, обеспечивающая стабильность показателя pH во время лечения [28]. В ходе открытого исследования эффективности оригинального комбинированного топического препарата, содержащего бетаметазон, гентамицин и клотримазол, при дерматозах крупных складок, в т. ч. поражении АГО, установлена высокая эффективность препарата при отсутствии нежелательных явлений от его применения, а также быстрое наступление эффекта и высокая приверженность пациентов терапии [29].

Минимальные ингибирующие концентрации клотримазола в отношении дерматофитов и грибов рода *Candida*

намного ниже по сравнению с многими другими имидазолами [30].

Не зарегистрировано ни одного случая развития устойчивости к клотримазолу *C. albicans*¹. Клотримазол обладает до трех раз более высокой активностью, чем Эконазол, в отношении разных видов грибов *Candida* согласно данным микробиологических исследований [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Базисная терапия как комплекс мероприятий, которые пациент с дерматозом получает длительно или постоянно, даже в период ремиссии заболевания, является неотъемлемой частью лечения при хронических неинфекционных дерматозах вульвы. Она включает стратегии, связанные с исключением раздражителей, минимизацией трения и давления, а также воздействия высокой температуры, предотвращением расчесывания. Существенной частью базисной терапии является применение средств, восстанавливающих и укрепляющих целостность кожного барьера, а также оказывающих эпителизирующее и стероид-сберегающее действие. Средства, содержащие 5%-ный декспантенол, могут рассматриваться как препараты выбора для базисной терапии дерматозов АГО.

Поступила / Received 10.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2025
Принята в печать / Accepted 15.02.2025

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Клотримазол. Рег. уд. П №011413/02. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/clotrimazole_18636?ysclid=m971k5673v651106730.

Список литературы / References

- Lewin MR, Hick RW, Selim MA. Lichenoid Dermatitis of the Vulva: Diagnosis and Differential Diagnosis for the Gynecologic Pathologist. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(5):278–293. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000160>.
- Day T, Mauskar M, Selk A (eds.). *Lichen sclerosus: ISSVD practical guide to diagnosis and management*. Ad Medic, Lda.; 2024. 212 p. <https://doi.org/10.59153/adm.ls.001>.
- Hong JJ, Mosca ML, Haderl EK, Brownstone ND, Bhutani T, Liao WJ. Genital and Inverse/Intertriginous Psoriasis: An Updated Review of Therapies and Recommendations for Practical Management. *Dermatol Ther*. 2021;11(3):833–844. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00536-6>.
- Corazza M, Toni G, Virgili A, Borghi A. Plasma cell vulvitis: further confirmation of the diagnostic utility of dermoscopy. *Int J Dermatol*. 2018;57(12):e164–e165. <https://doi.org/10.1111/ijd.14233>.
- Yeung J, Pauls RN. Anatomy of the Vulva and the Female Sexual Response. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43(1):27–44. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2015.10.011>.
- Смирнова ИО (ред.). *Неинфекционные дерматозы вульвы: диагностика, лечение: иллюстрированное руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 240 с. <https://doi.org/10.33029/9704-6008-5-NDV-1-240>.
- Nunns D, Mandal D. The chronically symptomatic vulva: prevalence in primary health care. *Genitourin Med*. 1996;72(5):343–344. <https://doi.org/10.1136/sti.72.5.343>.
- Raef HS, Elmariah SB. Vulvar Pruritus: A Review of Clinical Associations, Pathophysiology and Therapeutic Management. *Front Med*. 2021;8:649402. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.649402>.
- Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):672–682. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09997.x>.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
- Lifits-Podorozhansky YM, Podorozhansky Y, Hoffstetter S, Gavard JA. Role of vulvar care guidelines in the initial management of vulvar complaints. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(2):88–91. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318232fd9a>.
- Lagro-Janssen AL, Sluis S. Effectiveness of treating non-specific pruritus vulvae with topical steroids: a randomized controlled trial. *Eur J Gen Pract*. 2009;15(1):29–33. <https://doi.org/10.1080/13814780802705976>.
- Biro K, Ochsendorf FR, Kaufmann R, Boehncke WH. Efficacy of dexpantenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis*. 2003;49(2):80–84. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.00184.x>.
- Proksch E, de Bony R, Trapp S, Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(8):766–773. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1325310>.
- Мурашкин НН, Материкин АИ, Епишев РВ, Амбарчян ЭТ. Особенности течения и профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и детей грудного возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(6):710–713. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1481>.
- Murashkin NN, Materikin AI, Yepishev RV, Ambarchyan ET. Peculiarities of the Course and Prevention of Diaper Dermatitis in Newborns and Infants. *Current Pediatrics*. 2015;14(6):710–713. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1481>.
- Peltier E, de Salvo R, Ehret A, Trapp S, Lakovsky D, El Shazly MA. Evaluation of a 5% dexpanthenol-containing ointment for the treatment of infant irritant diaper dermatitis through the lens of the caregiver-A real-world data observational study. *Health Sci Rep*. 2023;6(1):e1033. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1033>.
- Abiko Y, Tomikawa M, Shimizu M. Enzymatic conversion of pantothenylalcohol to pantothenic acid. *J Vitaminol*. 1969;15(1):59–69. <https://doi.org/10.5925/jnsv1954.15.59>.
- Hrubša M, Siatka T, Nejmanová I, Vopršalová M, Kujovská Krčmová L, Matoušová K et al. Biological Properties of Vitamins of the B-Complex, Part 1: Vitamins B₁, B₂, B₃, and B₅. *Nutrients*. 2022;14(3):484. <https://doi.org/10.3390/nu14030484>.
- Williams RJ, Saunders DH. The effects of inositol, crystalline vitamin B(1) and "pantothenic acid" on the growth of different strains of yeast. *Biochem J*. 1934;28(5):1887–1893. <https://doi.org/10.1042/bj0281887>.
- Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(6):427–433. <https://doi.org/10.2165/00128071-200203060-00005>.

21. Proksch E, Berardesca E, Misery L, Engblom J, Bouwstra J. Dry skin management: practical approach in light of latest research on skin structure and function. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(7):716–722. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1607024>.
22. Stettler H, Kurka P, Lunau N, Manger C, Böhling A, Bielfeldt S et al. A new topical panthenol-containing emollient: Results from two randomized controlled studies assessing its skin moisturization and barrier restoration potential, and the effect on skin microflora. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(2):173–180. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1214235>.
23. Björklund S, Pham QD, Jensen LB, Knudsen NØ, Nielsen LD, Ekelund K et al. The effects of polar excipients transcutool and dexpanthenol on molecular mobility, permeability, and electrical impedance of the skin barrier. *J Colloid Interface Sci.* 2016;479:207–220. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2016.06.054>.
24. Stettler H, Kurka P, Wagner C, Sznurkowska K, Czernicka O, Böhling A, et al. A new topical panthenol-containing emollient: skin-moisturizing effect following single and prolonged usage in healthy adults, and tolerability in healthy infants. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(3):251–257. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1218417>.
25. Udompataikul M, Limpit-ong-vart D. Comparative trial of 5% dexpanthenol in water-in-oil formulation with 1% hydrocortisone ointment in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(3):366–374. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22395588>.
26. Огородова ЛМ, Нараева ТА, Ходкевич ЛВ. Эффективность декспантенола в комплексном лечении atopического дерматита у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2003;1(3):54–56. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-dekspantenola-v-kompleksnom-lechenii-atopicheskogo-dermatita-u-detey/viewer>.
Ogorodova LM, Nagaeva TA, Hodkevich LV. The efficacy of dexpanthenol in the complex treatment of atopic dermatitis in children. *Pediatric Pharmacology.* 2003;1(3):54–56. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-dekspantenola-v-kompleksnom-lechenii-atopicheskogo-dermatita-u-detey/viewer>.
27. Кубанов АА, Аполихина ИА, Плахова КИ, Чернова НИ, Соколова АВ. *Лишай склеротический и атрофический: клинические рекомендации.* 2020.
28. Духанин АС. Водородный показатель (pH) основы топического лекарственного препарата: выбор оптимального значения и роль буферной системы. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016;15(2):47–52. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615247-52>.
29. Духанин АС. PH value of the base of topical drug product: the choice of the optimal value and the role of buffer system. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2016;15(2):47–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201615247-52>.
30. Устинов МВ. Эмпирическая терапия воспалительных поражений кожи крупных складок. *РМЖ.* 2016;(14):945–948. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Empiricheskaya_terapiya_vospalitelnyh_poragheniy_koghi_kрупnyh_skladok.
Ustinov MV. Empirical therapy of inflammatory lesion of large skin folds. *RMJ.* 2016;(14):945–948. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Empiricheskaya_terapiya_vospalitelnyh_poragheniy_koghi_kрупnyh_skladok.
31. Macura AB. In vitro susceptibility of dermatophytes to antifungal drugs: a comparison of two methods. *Int J Dermatol.* 1993;32(7):533–536. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1993.tb02844.x>.
32. Arévalo MP, Carrillo-Muñoz AJ, Salgado J, Cardenas D, Brió S, Quindós G, Espinel-Ingroff A. Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002, LY-303366) against yeast pathogens: a comparative study with M27-A microdilution method. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):163–166. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg018>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Смирнова Ирина Олеговна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; врач-дерматовенеролог, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Волковки, д. 3; driosmirnova@yandex.ru

Смирнова Ольга Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; dronsmirnova@mail.ru

Федорова Ирина Андреевна, клинический врач-ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; vaniakina.irina@yandex.ru

Пташников Полина Дмитриевна, старший лаборант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; enternita7@yandex.ru

Information about the authors:

Irina O. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, St Petersburg State University; 8a, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; Dermatovenereologist, City Dermatovenereological Dispensary; 3, Emb. of the Volkovka River, St Petersburg, 192102, Russia; driosmirnova@yandex.ru

Olga N. Smirnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Dermatovenereology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia; dronsmirnova@mail.ru

Irina A. Fedorova, Clinical Resident Physician, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, St Petersburg State University; 8a, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; vaniakina.irina@yandex.ru

Polina D. Ptashnikova, Senior Lab Analyst, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, St Petersburg State University; 8a, 21st Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; enternita7@yandex.ru

Экстренные гинекологические заболевания под маской хирургической патологии

Ю.Э. Доброхотова¹, А.А. Щеголев¹, А.Э. Маркаров², Т.С. Котомина², С.А. Хлынова^{1,2}, Э.А. Маркова^{1,2},

О.А. Слюсарева^{1,2✉}, Lelechka.86@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

Резюме

Введение. Одной из актуальных проблем urgent гинекологии являются заболевания, входящие в симптомокомплекс «острый живот», потому что на сегодняшний день отсутствуют алгоритмы обследования данной когорты пациенток репродуктивного возраста, а существующие клинические рекомендации объясняют лишь часть диагностических стандартов отдельных групп.

Цель. Усовершенствовать диагностические критерии и оптимизировать тактику ведения пациенток с симптомокомплексом «острый живот» с целью сохранения репродуктивной функции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 785 экстренных лапароскопических операций, выполненных в период с 2017 по 2020 г. на одной из клинических баз кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Проведены сравнение до- и послеоперационных диагнозов, анализ диагностических алгоритмов, исходов лечения пациенток с подозрением на острый живот. Показана роль лапароскопии как высокоинформативного метода дифференциальной диагностики при наличии симптомокомплекса «острый живот».

Результаты. На основании проведенного ретроспективного анализа разработан алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с симптомокомплексом «острый живот»: на 1-м этапе диагностический поиск с решением вопроса о необходимости экстренного оперативного лечения, обязательный совместный осмотр врачом-хирургом и акушером-гинекологом; на 2-м этапе в случае выбора консервативной тактики ведения пациенткам необходимо провести расширенную клинико-лабораторную диагностику, определить эффективность проводимой терапии, а также при необходимости выставить показания к отсроченному оперативному лечению.

Выводы. Таким образом, только повышение качества дифференциальной диагностики, включая инструментальные методы исследования, позволит избежать излишней хирургической агрессии, что в конечном итоге у пациенток репродуктивного возраста приведет к сохранению и реализации репродуктивной функции.

Ключевые слова: лапароскопия, острый живот, внематочная беременность, апоплексия яичника, перекрут придатков матки, экстренная хирургия

Для цитирования: Доброхотова ЮЭ, Щеголев АА, Маркаров АЭ, Котомина ТС, Хлынова СА, Маркова ЭА, Слюсарева ОА. Экстренные гинекологические заболевания под маской хирургической патологии. *Медицинский совет.* 2025;19(4):60–69. <https://doi.org/10.21518/ms2025-147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gynecological emergencies under the guise of surgical pathology

Julia E. Dobrokhotova¹, Aleksandr A. Shchegolev¹, Arnold E. Markarov², Tatiana S. Kotomina², Svetlana A. Khlynova^{1,2},

Eleonora A. Markova^{1,2}, Olga A. Slyusareva^{1,2✉}, Lelechka.86@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

Abstract

Introduction. One of the actual problems of urgent gynecology is diseases included in the symptom complex “acute abdomen”, because today there are no algorithms for examining this cohort of patients of reproductive age, and existing clinical guidelines explain only part of the diagnostic standards of individual groups.

Aim. To improve diagnostic criteria and optimize tactics for managing patients with the symptom complex acute abdomen in order to preserve reproductive function.

Materials and methods. A retrospective analysis of 785 emergency laparoscopic surgeries performed from 2017 to 2020 was carried out at one of the clinical sites of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, RNIMU named after N.I. Pirogov. A comparison of pre- and postoperative diagnoses, an analysis of diagnostic algorithms, and treatment outcomes of patients with suspected acute abdomen were carried out. The role of laparoscopy as a highly informative method of differential diagnosis in the presence of the symptom complex acute abdomen is shown.

Results. Based on the conducted retrospective analysis, an algorithm for managing female patients of reproductive age with the symptom complex acute abdomen was developed: at the first stage, it includes a diagnostic search with a decision

on the need for emergency surgical treatment, mandatory joint examination by a surgeon and an obstetrician-gynecologist. At the second stage, in case of choosing a conservative management tactic, patients need to undergo extended clinical and laboratory diagnostics, determine the effectiveness of the therapy, and, if necessary, set indications for delayed surgical treatment.

Conclusions. Thus, only improving the quality of differential diagnostics, including instrumental research methods, will help avoid unnecessary surgical aggression, which will ultimately lead to the preservation and implementation of reproductive function in female patients of reproductive age.

Keywords: laparoscopy, acute abdomen, ectopic pregnancy, ovarian apoplexy, ovarian torsion, emergency surgery

For citation: Dobrokhotova JuE, Shchegolev AA, Markarov AE, Kotomina TS, Khlynova SA, Markova EA, Slyusareva OA. Gynecological emergencies under the guise of surgical pathology. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(4):60–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-147>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем ургентной гинекологии являются заболевания органов малого таза у пациенток в разные возрастные периоды, протекающие под маской острого живота (ОЖ). Максимальную сложность дифференциальной диагностики симптомокомплекса ОЖ представляют женщины репродуктивного возраста в связи с высокой частотой встречаемости острой гинекологической патологии в данный возрастной период. Поздняя диагностика и неверная тактика лечения могут привести к ряду осложнений, а в случае с пациентками в репродуктивном периоде – к нарушениям фертильности и бесплодию. При внематочной беременности задержка в постановке диагноза может привести к летальному исходу и материнской смертности.

Острый живот – это клинический симптомокомплекс, развивающийся при повреждениях и острых заболеваниях органов брюшной полости и забрюшинного пространства, угрожающий жизни и требующий неотложной помощи. Термин ОЖ является собирательным понятием, объединяющим группу заболеваний, различных по этиологическому признаку и патогенезу [1, 2]. Понятие ОЖ – не нозологическая единица, а предварительная группа возможных диагнозов.

Причины ОЖ, связанные с гинекологической патологией, можно разделить на 3 основные группы:

- 1) острые кровотечения из внутренних половых органов: внематочная беременность, апоплексия яичника, травматические повреждения матки (ятрогенного или криминального происхождения) – перфорация матки;
- 2) острые нарушения кровообращения в опухолях и опухолевидных образованиях внутренних половых органов: перекрут ножки опухоли яичника, нарушение кровообращения в узле миомы;
- 3) острые гнойные заболевания внутренних половых органов с последующим развитием перитонита: пиосальпинкс и пиовар, гнойная tuboовариальная опухоль, пельвиоперитонит, распространенный перитонит [2, 3].

Актуальность патологии ОЖ обусловлена высокой частотой встречаемости и связанных с ней серьезных осложнений [4, 5]. Несмотря на значительное количество публикаций в российских и зарубежных источниках [5–8],

достоверных данных о структуре и частоте встречаемости отдельных нозологических форм симптомокомплекса ОЖ у пациенток репродуктивного возраста недостаточно.

Клиническая картина симптомокомплекса ОЖ характеризуется внезапным появлением болей среди полного благополучия, тошнотой, рвотой, нарушением отхождения кишечных газов и кала, симптомами раздражения брюшины, септическим и геморрагическим шоком. Все заболевания с картиной ОЖ требуют экстренной госпитализации пациенток, своевременной диагностики и оказания неотложной помощи. Наличие схожей клинической картины требует также исключения хирургической патологии, такой как острый аппендицит, острый холецистит, острый панкреатит, перфорация полого органа, механическая и динамическая кишечная непроходимость, внутренние кровотечения в просвет желудочно-кишечного тракта и в брюшную полость.

Наибольшую сложность в диагностическом плане среди пациенток с подозрением на ОЖ представляют женщины репродуктивного возраста ввиду необходимости исключения острой гинекологической патологии, часто встречающейся у этой категории больных [9, 10]. Госпитализация таких пациенток, как правило, происходит по каналу скорой медицинской помощи, в связи с этим догоспитальная дифференциальная диагностика также крайне важна для исхода заболевания.

На текущий момент алгоритмов обследования пациенток репродуктивного возраста с симптомокомплексом ОЖ в опубликованных клинических протоколах и рекомендациях не представлено, учитывая отсутствие нозологии ОЖ с большим разнообразием заболеваний, входящих в это понятие. Существующие клинические рекомендации «Внематочная беременность» и «Воспалительные болезни женских тазовых органов» объясняют лишь часть алгоритмов ведения отдельных групп пациенток, входящих в симптомокомплекс ОЖ [11, 12]. Особого внимания заслуживает группа заболеваний острые нарушения кровообращения в опухолях и опухолевидных образованиях внутренних половых органов, особенно перекрут придатков матки, потому что на сегодняшний день отсутствуют основополагающие документы по тактике ведения пациенток с этими заболеваниями, объему оперативного лечения, что приводит в большинстве случаев к органосохраняющим операциям.

В связи с этим при постановке диагноза и планировании лечебных мероприятий от врача-гинеколога требуется принятие единственного правильного решения как можно в более сжатые сроки, при отсутствии развернутых данных лабораторных и инструментальных исследований.

Диагностика играет решающую роль в клинической практике, является основой для разработки адекватного плана лечения и эффективной стратегии ведения пациенток. Точная диагностика снижает риск необоснованных манипуляций, неадекватного лечения и оптимизирует использование ресурсов стационара, что особенно важно у гинекологических пациенток: большая часть симптомов и заболеваний могут напрямую коррелировать с другой острой хирургической патологией [13].

Дифференциальная диагностика острого аппендицита с гинекологическими заболеваниями как наиболее часто го хирургического заболевания достаточно сложна. Анатомическая близость червеобразного отростка и органов малого таза, а также вариабельность клинической картины заболеваний этих органов нередко приводят к диагностическим ошибкам [14]. Ошибки диагностики острого аппендицита на догоспитальном этапе всегда осложняют последующий исход. Традиционно на догоспитальном этапе существует необходимая гипердиагностика, которая свидетельствует о хирургической настороженности врачей и будет вполне оправдана при подтверждении диагноза острого аппендицита.

Ультразвуковая диагностика (УЗИ) органов брюшной полости является одним из основных диагностических методов, используемых в клинической практике. На основании результатов, полученных по данным УЗИ, может быть составлен план дальнейшего диагностического обследования и(или) определена лечебная тактика в отношении конкретной пациентки [15, 16].

В последние годы лапароскопия широко используется в дифференциально-диагностическом алгоритме, являясь доступным и самым высокоинформативным методом, позволяющим разрешить диагностические сомнения при верификации заболеваний симптомокомплекса ОЖ [5, 17–19]. Но несмотря на широкое распространение эндохирургии в сочетании с новыми медицинскими технологиями, наличие хорошо подготовленных специалистов, количество диагностических ошибок при наличии ОЖ, обусловленного острой гинекологической патологией, остается значимым [1, 3, 9, 14].

О недостаточном изучении данной проблемы свидетельствует большой арсенал публикаций отечественных и зарубежных авторов, изучающих вопросы дифференциальной диагностики и выбора оптимальной лечебной тактики у пациенток с острыми заболеваниями хирургического и гинекологического профиля [5, 6, 9, 20, 21]. Ввиду актуальности данной проблемы проведен анализ диагностических ошибок у пациенток с гинекологической патологией, скрывающихся под маской ОЖ.

Цель исследования – усовершенствовать диагностические критерии и оптимизировать тактику ведения пациенток с симптомокомплексом ОЖ с целью сохранения репродуктивной функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании в период с 2017 по 2020 г. на базе клинической больницы проведен анализ историй болезни 785 пациенток, которым проведено экстренное оперативное вмешательство лапароскопическим доступом по профилю «гинекология», причем 92 (11,7%) пациентки репродуктивного возраста были взяты в операционную врачами-хирургами с подозрением на острую хирургическую патологию.

Критерии включения: репродуктивный возраст – 18–45 лет, средний $28 \pm 4,5$ года, проведенное экстренное оперативное вмешательство лапароскопическим доступом по профилю «гинекология».

Критерии исключения: возраст – старше 45 лет, подтвержденный хирургический диагноз при оперативном вмешательстве.

В зависимости от причины ОЖ пациентки были разделены на 3 группы:

- 1-ю составили 15 пациенток с внутрибрюшным кровотечением;
- 2-ю – 28 пациенток с острыми нарушениями кровообращения в опухолях и опухолевидных образованиях внутренних половых органов;
- 3-ю – 49 пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов брюшной полости.

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Клинико-анамнестический метод – изучение гинекологического анамнеза, особенности течения и длительности заболевания. Проводилась оценка соматического статуса с использованием визуальных и физикальных методов.

Клиническое лабораторное обследование включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, группу крови, резус-фактор, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища.

Инструментальное обследование включало трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза с доплерометрией.

В двух случаях выполнено дополнительное обследование: компьютерная томография органов брюшной полости, которая никак не повлияла на выбор тактики лечения.

Послеоперационный материал отправлялся на гистологическое исследование для изучения морфологических изменений в удаленных тканях.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA 12,0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95% доверительный интервал. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения заболевания.

Возраст обследуемых женщин был 18–45 лет, средний $29,7 \pm 4,5$ года. При анализе медико-социальной характеристики групп не было выявлено статистически значимых различий в менархе и начале половой жизни, индексе массы тела, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний.

Гинекологический анамнез был отягощен у 60 (65,2%) пациенток: у 10 (16,7%) из них отмечались заболевания шейки матки, у 28 (46,7%) – воспалительные

заболевания органов малого таза, у 1 (1,7%) – гиперпластические процессы эндометрия в анамнезе, у 15 (25,0%) – доброкачественные образования яичников, у 15 (25,0%) – инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). В группе 1 преобладали заболевания шейки матки (100%), в группе 2 – доброкачественные заболевания яичников (68,2%), в группе 3 – воспалительные заболевания органов малого таза (73,5%) и ИППП (44,1%) (табл. 1).

При поступлении 92 (100%) пациентки предъявляли жалобы, патогномоничные для симптомокомплекса ОЖ. Пациентки сопоставимы по набору жалоб и отличия между группами не отмечались ($p > 0,05$) (табл. 2).

● **Таблица 1.** Гинекологические заболевания у пациенток с симптомокомплексом «острый живот»

● **Table 1.** Gynecological diseases in female patients with acute abdomen symptom complex

Вид патологии	Группа 1 Внутрибрюшные кровоотечения (n = 15)	Группа 2 Острые нарушения кровообращения в опухолях и опухолевидных образованиях внутренних половых органов (n = 28)	Группа 3 Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости (n = 49)	р-значение между группами
Эктопия шейки матки	4 (100,0)	3 (13,6)	3 (8,8)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Воспалительные заболевания органов малого таза	1 (25,0)	2 (9,1)	25 (73,5)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Доброкачественные образования яичников	-	15 (68,2)	-	
Гиперпластические процессы эндометрия	-	1 (4,5)	-	
ИППП	-	-	15 (44,1)	

● **Таблица 2.** Клинические проявления острого живота у пациенток при поступлении в стационар

● **Table 2.** Clinical manifestations of acute abdomen in female patients on admission

Вид патологии	Группа 1 Внутрибрюшные кровоотечения (n = 15)	Группа 2 Острые нарушения кровообращения в опухолях и опухолевидных образованиях внутренних половых органов (n = 28)	Группа 3 Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости (n = 49)	р-значение между группами
Острая боль в животе	15 (100,0)	28 (100,0)	49 (100,0)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Тошнота	1 (6,7)	13 (46,4)	15 (30,6)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Рвота	1 (6,7)	9 (32,1)	9 (18,4)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Лихорадка	-	1 (3,6)	9 (18,4)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Метеоризм	2 (13,3)	1 (3,6)	1 (2,0)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Другие	1 (6,7)	2 (7,1)	2 (4,1)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

При анализе лабораторных показателей установлено, что в клиническом анализе крови у пациенток отмечался незначительный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СРБ у 69 (75,0%) и Д-димера у 77 (78,5%) пациенток (табл. 3).

В диагностический стандарт обследования пациенток с гинекологической патологией входит проведение бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого из половых путей. По результатам бактериоскопического исследования отделяемого из половых путей у 81 (88,0%) пациентки выявлено: вульвовагинит у 46 (56,7%), у 9 (11,1%) определена специфическая микрофлора (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*), у 26 (32,1%) – бактериальный вагиноз. Разнообразие этиологических факторов, приводящих к формированию гнойных tuboовариальных образований, определяет пестроту

клинических проявлений, создает трудности при диагностике и лечении (табл. 4).

Результаты бактериологического исследования отделяемого из половых путей продемонстрировали разнообразие этиологических факторов, преобладающее в группе острых воспалительных заболеваний органов малого таза. Информированность об этиологическом агенте до операции позволила бы повлиять на тактику ведения и объем оперативного вмешательства (табл. 5).

Проведение своевременной и полной диагностики играет решающую роль в клинической практике, является основой для разработки адекватного плана лечения и эффективной стратегии ведения пациенток. Точная диагностика снижает риск необоснованных манипуляций, неадекватного лечения и оптимизирует использование ресурсов стационара, что особенно важно

- **Таблица 3.** Лабораторные показатели у пациенток обследуемых групп
- **Table 3.** Laboratory test results in female patients of the examined groups

Вид патологии	Группа 1 Внутрибрюшные кровоотечения (n = 15)	Группа 2 Острые нарушения кровообращения в опухолях и опухолевидных образованиях внутренних половых органов (n = 28)	Группа 3 Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости (n = 49)	р-значение между группами
Лейкоциты крови, 10 ⁹ /л, (M ± SD)	11,2 ± 3,3	13,4 ± 2,34	14,0 ± 2,0	p ₂₋₃ > 0,05 p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05
Нейтрофилы, %, (M ± SD)	81,1 ± 2,4	86,1 ± 1,9	90,1 ± 1,3	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Лимфоциты, %, (M ± SD)	17,1 ± 3,5	15,1 ± 4,1	6,5 ± 2,6	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
Гемоглобин, г/л, (M ± SD)	108 ± 12,3	123 ± 10,4	122 ± 15,0	p ₁₋₂ > 0,05 p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05
СРБ мг/л, (M ± SD)	27 ± 10,8	44,6 ± 12,3	67,8 ± 15,6	p ₂₋₃ > 0,05 p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05
Д-димер нг/мл, (M ± SD)	560 ± 60,9	1551 ± 100,8	889 ± 89,8	p ₂₋₃ > 0,05 p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05

- **Таблица 4.** Результаты бактериоскопического исследования отделяемого из половых путей
- **Table 4.** Results of bacterioscopic examination of vaginal discharge

Вид патологии	Группа 1 Внутрибрюшные кровоотечения (n = 15)	Группа 2 Острые нарушения кровообращения в опухолях и опухолевидных образованиях внутренних половых органов (n = 28)	Группа 3 Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости (n = 49)	р-значение между группами
Вульвовагинит	-	25 (92,6)	21 (42,9)	p ₂₋₃ < 0,05
Специфический вагинит (<i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	-	-	9 (18,4)	
Бактериальный вагиноз	5 (100,0)	2 (7,4)	19 (38,7)	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05

● **Таблица 5.** Результаты бактериологического исследования отделяемого из половых путей
 ● **Table 5.** Results of bacteriological examination of vaginal discharge

Вид патологии	Группа 1 Внутрибрюшные кровотечения (n = 15)	Группа 2 Острые нарушения кровообращения в опухолях и опухолевидных образованиях внутренних половых органов (n = 28)	Группа 3 Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости и малого таза (n = 49)	p-значение между группами
<i>Escherichia coli</i> , 10 ⁶ КОЕ/мл	-	9 (33,3)	9 (18,4)	$p_{2-3} < 0,05$
<i>Enterococcus faecalis</i> , 10 ⁶ КОЕ/мл	-	8 (29,6)	14 (28,6)	$p_{2-3} > 0,05$
<i>Streptococcus agalactiae</i> , 10 ⁶ КОЕ/мл	-	5 (18,5)	7 (14,3)	$p_{2-3} > 0,05$
<i>Enterobacter aerogenes</i> , 10 ⁶ КОЕ/мл	-	-	7 (14,3)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 10 ⁶ КОЕ/мл	-	-	6 (12,2)	-
<i>Proteus mirabilis</i> , 10 ⁶ КОЕ/мл	2 (40,0)	-	4 (8,2)	$p_{1-3} < 0,05$
<i>Bacteroides fragilis</i> , 10 ⁶ КОЕ/мл	1 (20,0)	1 (3,7)	8 (16,3)	$p_{1-2}, p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
<i>Fusobacterium</i> , 10 ⁶ КОЕ/мл	-	2 (7,4)	5 (10,2)	$p_{2-3} > 0,05$
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 10 ⁶ КОЕ/мл	2 (40,0)	2 (7,4)	4 (8,2)	$p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

у гинекологических пациенток: большая часть симптомов и заболеваний могут напрямую коррелировать с другой острой хирургической патологией.

Эхография является одним из основных диагностических методов в ургентной гинекологии, который позволяет в краткие сроки привести к правильной диагностике.

Дифференциально-диагностические поиски у 92 (100,0%) пациенток разрешились только во время диагностической лапароскопии, возможности которой широки при наличии современного эндохирургического оборудования и грамотно подготовленных специалистов.

У 40 (43,5%) пациенток гинекологическая патология установлена вторым диагнозом: у 25% пациенток подозревались гнойно-воспалительные заболевания матки и придатков, разрыв кисты яичника в 8,7%, апоплексия яичника в 7,6% и перекрут придатков матки в 2,2%.

Для верификации диагноза у 90 (97,8%) женщин выполнили диагностическую лапароскопию. У 2 пациенток (2,2%) произведена нижнесрединная лапаротомия; 17 (18,5%) пациенток в состоянии средней тяжести были госпитализированы в хирургическое отделение для подготовки к оперативному лечению, что подтверждает отсутствие сомнений врачей-хирургов в наличии острой хирургической патологии (табл. 6).

В ходе диагностической лапароскопии по поводу ОЖ у 15 пациенток обнаружена патология, связанная с внутрибрюшным кровотечением: у 13 (14,1%) – смешанная форма апоплексии яичника, у 2 (2,2%) – нарушенная трубная беременность. Во всех случаях невозможно было исключить острый аппендицит, а такое грозное заболевание, как внематочная беременность, протекало в стертой форме.

● **Таблица 6.** Предварительные диагнозы пациенток с симптомокомплексом «острый живот» до оперативного лечения
 ● **Table 6.** Provisional diagnoses of female patients with acute abdomen symptom complex before surgical treatment

Заболевания, объединенные термином «острый живот»	Нозологическая форма	Количество пациенток	
		n	%
Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости и малого таза	Острый аппендицит	57	61,9
	Перитонит, пельвиоперитонит	15	16,3
	Абсцесс брюшной полости, малого таза	8	8,7
	Ущемленная пупочная грыжа	2	2,2
	Дивертикулярная болезнь толстой кишки / дивертикулит сигмовидной кишки / терминальный илеит	9	9,8
	Десерозирование тонкой кишки	1	1,1
Общее количество пациенток		92	100

Интраоперационно наиболее часто выявлялись острые воспалительные заболевания внутренних половых органов: острый сальпингоофорит, пиосальпинкс у 30 (32,6%) пациенток, абсцесс малого таза с формированием гнойного tuboовариального образования у 14 (15,2%) пациенток, а также острые состояния, связанные с разрывом ретенционных образований придатков матки, в 22 (23,9%) случаях (табл. 7).

В группе 3 с наличием острых воспалительных заболеваний органов малого таза у 31 (63,3%) женщины оперативное вмешательство включало санацию брюшной

● **Таблица 7.** Интраоперационные диагнозы пациенток с симптомокомплексом «острый живот»

● **Table 7.** Intraoperative diagnoses of female patients with acute abdomen symptom complex

Группы заболеваний, объединенных термином «острый живот»	Нозологическая форма	Количество пациенток	
		п	%
Внутрибрюшные кровотечения	Апоплексия яичника	13	14,1
	Нарушенная внематочная беременность	2	2,2
Кистозные образования придатков и опухоли придатков	Синдром гиперстимуляции яичников	1	1,1
	Разрыв, перфорация кисты желтого тела / эндометриoidной кисты, опухоли яичника	22	23,9
	Перекрут придатков, кисты, опухоли	5	5,4
Острые воспалительные заболевания органов брюшной полости и малого таза	Перитонит, пельвиоперитонит, эндометрит после родов, вследствие перфорации матки во время искусственного аборта	3	3,3
	Синдром Фитца-Хью-Куртиса	2	2,2
	Абсцесс брюшной полости, малого таза, tuboovarialное образование	14	15,2
	Острый сальпингоофорит, пиосальпинкс	30	32,6
Общее количество пациенток		92	100

полости, аспирацию гнойного содержимого с последующим дренированием малого таза.

Проанализировав полученные данные, следует отметить, что решение об оперативном лечении принималось без установленного диагноза, поиск которого отступил на второй план, при этом, руководствуясь неправильным диагнозом, выбиралась правильная тактика по выполнению экстренной диагностической лапароскопии.

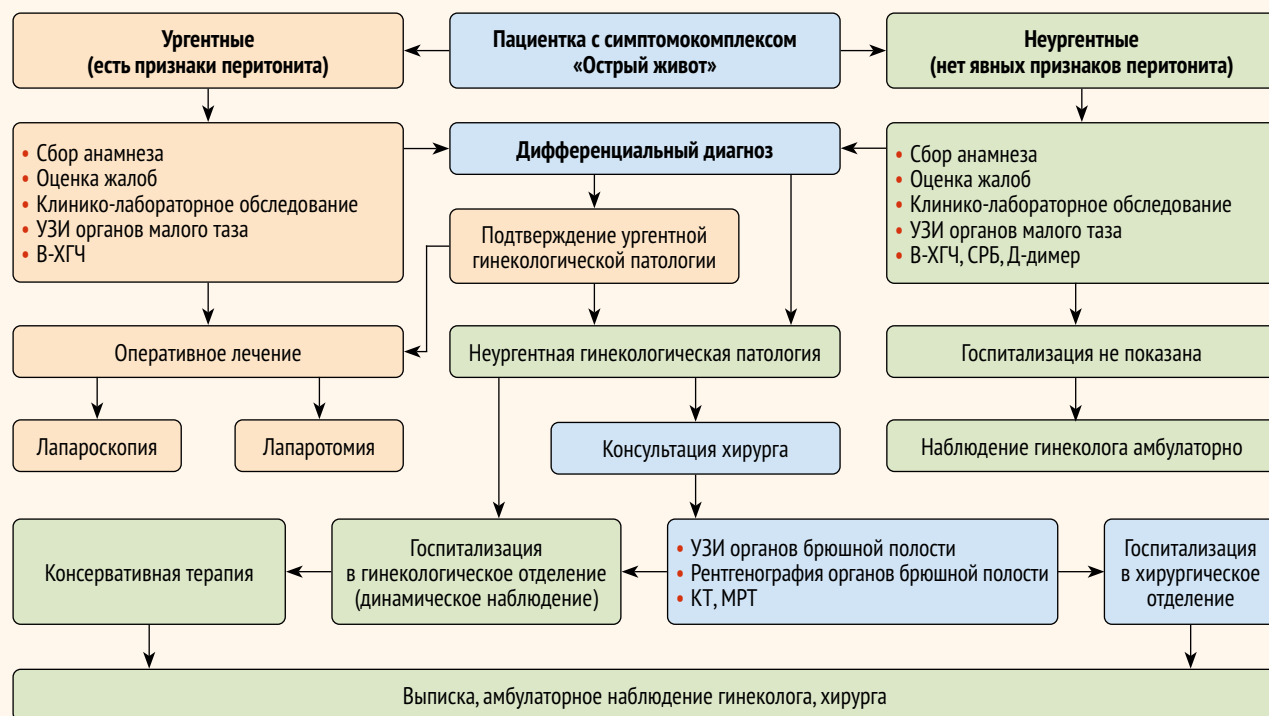
ОБСУЖДЕНИЕ

Наибольшее количество диагностических ошибок возникло при дифференциальной диагностике острого аппендицита с острой гинекологической патологией, не требующей срочной операции [22]. Клинический диагноз был установлен только во время диагностической лапароскопии, которая является наиболее высокоинформативным доступным методом. Целесообразность проведения диагностической лапароскопии при неясных случаях признается большинством авторов [23]. Богатый клинический опыт, накопленный отечественными и зарубежными хирургами, показывает, что оптимальная лечебная тактика при диагностике острого аппендицита заключается в проведении оперативного лечения в экстренном порядке, а в случае диагностики острых воспалительных заболеваний придатков матки в назначении

консервативной антибактериальной, противовоспалительной терапии. Лишь при неэффективности проводимой консервативной терапии в динамике принимается решение об оперативном лечении [12]. За острый аппендицит преимущественно принимали гнойно-воспалительные заболевания матки и ее придатков, а также осложненные кисты яичников. Несомненно, правильный выбор времени для оперативного вмешательства у больных с острыми воспалительными заболеваниями, а также гнойными tuboovarialными образованиями, имеет большое значение. Тщательная предоперационная медикаментозная подготовка таких пациенток позволяет выполнить операцию в холодную фазу заболевания, что значительно снижает технические трудности операции и приводит к более адекватному объему оперативного вмешательства, имеющему крайне важное значение у пациенток репродуктивного возраста. При этом информация об этиологическом агенте до операции позволила бы использовать патогенетически направленную медикаментозную терапию, что в дальнейшем могло бы изменить объем хирургического вмешательства. Отмечена гипердиагностика в большинстве случаев в отношении острого аппендицита на этапе госпитализации в стационар при проведении дифференциально-диагностического поиска в условиях приемного отделения стационара. На догоспитальном этапе у женщин репродуктивного возраста хирургическая патология предполагалась гораздо чаще, чем гинекологическая. Возможно, это также связано с тем, что в скоромощном диагнозе, как правило, превалирует хирургическая патология.

На текущий момент универсальных алгоритмов обследования пациенток репродуктивного возраста с симптомокомплексом ОЖ в опубликованных клинических протоколах и рекомендациях не представлено, учитывая отсутствие нозологии ОЖ с большим разнообразием заболеваний, входящих в это понятие. Существующие клинические рекомендации «Внематочная беременность» и «Воспалительные болезни женских тазовых органов» объясняют лишь часть алгоритмов ведения отдельных групп пациенток, входящих в симптомокомплекс ОЖ. Анализируя полученные результаты, разработан и стандартизирован алгоритм диагностики и лечения пациенток с острой гинекологической патологией, протекающей под маской острого живота. Существующая лечебно-диагностическая тактика при подозрении на острые хирургические заболевания органов брюшной полости у женщин репродуктивного возраста нуждается в усовершенствовании, а создание алгоритма позволяет улучшить показатели диагностики и лечения острых хирургических и гинекологических заболеваний. На первом этапе необходимо выполнить диагностический поиск с решением вопроса о необходимости экстренного оперативного лечения. Пациентки репродуктивного возраста должны быть осмотрены совместно врачом-хирургом и акушер-гинекологом. Скоординированная работа смежных специалистов и их взаимодействие друг с другом на всех диагностических этапах, безусловно, улучшит качество диагностики, предупредит развитие поздних

- **Рисунок.** Алгоритм диагностики и лечения пациенток с острым животом при гинекологической патологии на этапе госпитализации в хирургический стационар
- **Figure.** Algorithm for diagnosis and treatment of female patients with acute abdomen in gynecological pathology at the stage of admission into a surgical hospital



осложнений и последующих нарушений репродуктивной функции. На втором этапе в случае выбора консервативной тактики ведения пациенток необходимо провести расширенную клинико-лабораторную диагностику, определить эффективность проводимой терапии, а также при необходимости выставить показания к отсроченному оперативному лечению (рисунок).

Усовершенствованный алгоритм ведения пациенток с симптомокомплексом «острый живот» соответствует модели оказания ургентной медицинской помощи в медицинских организациях государственной системы здравоохранения стационарного типа¹.

Соблюдение данного алгоритма позволит в кратчайшие сроки определиться с необходимостью экстренного хирургического вмешательства. При обследовании пациенток следует отдавать предпочтение простым и информативным методам. При этом важно отметить, что экстренно выполненное вмешательство при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза и гнойных tuboовариальных образованиях без предварительной подготовки может привести к органуоносящим операциям, что крайне существенно у пациенток

репродуктивного возраста. Также консервативное лечение апоплексии смешанного генеза без значительной внутрибрюшной кровопотери значительно сохраняет овариальный резерв, являющийся важным фактором в дальнейшей реализации репродуктивной функции. Следует не забывать и о возможности возникновения интраоперационных, послеоперационных и анестезиологических осложнениях при проведении хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, только повышение качества дифференциальной диагностики, включая инструментальные методы исследования, позволит избежать излишней хирургической агрессии, что в конечном итоге у пациенток репродуктивного возраста приведет к сохранению и реализации репродуктивной функции. Своевременная правильная диагностика способствует более эффективному оказанию медицинской помощи в стационарных условиях и более совершенному использованию ресурсов стационаров, значительно улучшает экономические показатели медицинской организации без снижения качества оказания медицинской помощи за счет более эффективного использования лечебно-диагностических мощностей специализированных отделений.

¹ Приказ 1163 «О переходе к модели оказания ургентной медицинской помощи в медицинских организациях государственной системы здравоохранения г. Москвы стационарного типа» зарегистрированного 28.11.2023 Департамент Здравоохранения г. Москвы; Приказ 1186 «Об утверждении правил типовых лечебно-диагностических в скоромощных стационарных комплексах» зарегистрированного 19.12.2022 Департамент Здравоохранения г. Москвы; Приказ 1243 «Об утверждении Алгоритма проведения медицинской сортировки на госпитальном этапе оказания медицинской помощи в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь взрослому населению» зарегистрированного 13.12.2021 Департамент Здравоохранения г. Москвы.

Список литературы / References

1. Доброхотова ЮЭ (ред.). *Клинические лекции по акушерству и гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 312 с.
2. Хайбуллина АР, Сахаудинова ИВ, Кулешова ТП, Зулкарнеева ЭМ, Муслимова СЮ, Таюпова ИМ. *Острый живот в гинекологии*. Уфа: Изд-во БашНИПИнефть; 2014. 56 с. Режим доступа: <https://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib620.pdf>.
3. Макаров ОВ (ред.). *Гинекология. Клинические лекции*. М.: ГЭОТАР Медиа; 2010. 352 с.
4. Cubro H, Cengic V, Burina N, Kravic Z, Beciragic E, Vranic S. Mucocoele of the appendix presenting as an exacerbated chronic tubo-ovarian abscess: A case report and comprehensive review of the literature. *Medicine*. 2019;98(39):e17149. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017149>.
5. Argentinio GLS, Bueloni-Dias FN, Leite NJ, Peres GF, Elias LV, Bortolani VC et al. The role of laparoscopy in the propaedeutics of gynecological diagnosis. *Acta Cir Bras*. 2019;34(1):e20190010000010. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020190010000010>.
6. Al Ali M, Jabbour S, Alrajaby S. ACUTE ABDOMEN systemic sonographic approach to acute abdomen in emergency department: a case series. *Ultrasound J*. 2019;11(1):22. <https://doi.org/10.1186/s13089-019-0136-5>.
7. Ciebierra M, Stabuzewska-Jóźwiak A, Zareba K, Jakiel G. Heterotopic pregnancy – how easily you can go wrong in diagnosing? A case study. *J Ultrason*. 2018;18(75):355–358. <https://doi.org/10.15557/JoU.2018.0052>.
8. Sayan CD, Yeral MI, Ozkan ZS, Karaca G, Asal N, Aydin O, Sagsoz N. Sigmoid Colon Perforation Mimics a Tuboovarian Abscess. *Med Arch*. 2018;72(2):151–153. <https://doi.org/10.5455/medarch.2018.72.151-153>.
9. Миннуллин РИ, Рухляда НН, Мирошниченко АГ, Соловьев ИА, Алимов РР. Анализ традиционной диагностической тактики при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и малого таза у женщин репродуктивного возраста на догоспитальном и стационарном этапах скорой медицинской помощи. *Скорая медицинская помощь*. 2014;15(3):51–56. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2014-15-3-51-56>.
10. Minnullin RI, Ruhlajda NN, Miroshnichenko AG, Solovov IA, Alimov RR. Analysis of conventional diagnostic technology for acute surgical diseases of abdomen and pelvis in women of reproductive age delivered during the prehospital and inpatient phases of emergency medical care. *Emergency Medical Care*. 2014;15(3):51–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2014-15-3-51-56>.
11. Liu H, Ge YX, Xiang YJ, Zhang XL. Gynecological acute abdomen in patients age under 18: an analysis of 237 cases. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2018;53(5):304–307. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.05.004>.
12. Адамян ЛВ, Артымук НВ, Беженарь ВФ, Белокриницкая ТЕ, Доброхотова ЮЭ, Киселев СИ и др. *Внематочная (эктопическая) беременность: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://g-academy.ru/sites/default/files/2024-12/cr_4.pdf.
13. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, Белокриницкая ТЕ, Беженарь ВФ, Сутурина ЛВ и др. *Воспалительные болезни женских тазовых органов: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/643_2.
14. Flasar MH, Goldberg E. Acute abdominal pain. *Med Clin North Am*. 2006;90(3):481–503. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2005.11.005>.
15. Петлах В, Коновалов А, Константинова И, Сергеев А, Беляева О. Диагностика и лечение гинекологических заболеваний в практике детского хирурга. *Врач*. 2012;(1):3–7. Режим доступа: <https://pulmo.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-01-02.pdf>.
16. Petlakh V, Konovalov A, Konstantinova I, Sergeyev A, Belyaeva O. Diagnosis and treatment of gynecological diseases in a pediatric surgeon's practice. *Vrach*. 2012;(1):3–7. (In Russ.) Available at: <https://pulmo.rusvrach.ru/archive/vrach-2012-01-02.pdf>.
17. Grundmann RT, Petersen M, Lippert H, Meyer F. The acute (surgical) abdomen – epidemiology, diagnosis and general principles of management. *Z Gastroenterol*. 2010;48(6):696–706. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245303>.
18. Mayumi T, Yoshida M, Tazuma S, Furukawa A, Nishii O, Shigematsu K et al. The Practice Guidelines for Primary Care of Acute Abdomen 2015. *Jpn J Radiol*. 2016;34(1):80–115. <https://doi.org/10.1007/s11604-015-0489-z>.
19. Ahmad G, Duffy JM, Phillips K, Watson A. Laparoscopic entry techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD006583. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006583.pub2>.
20. Angioli R, Terranova C, De Cicco Nardone C, Cafà EV, Damiani P, Portuesi R et al. A comparison of three different entry techniques in gynecological laparoscopic surgery: a randomized prospective trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(2):339–342. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.09.012>.
21. Ietto G, Amico F, Pettinato G, Iori V, Carcano G. Laparoscopy in Emergency: Why Not? Advantages of Laparoscopy in Major Emergency: A Review. *Life*. 2021;11(9):917. <https://doi.org/10.3390/life11090917>.
22. Bokemeyer A, Ochs K, Fuhrmann V. Acute Abdomen: Diagnostic Management. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;145(21):1544–1551. <https://doi.org/10.1055/a-1007-4264>.
23. Cooke CM, Macdonald DB, Singh SS. Acute Abdominal Pain in a Postmenopausal Woman. *JAMA Surg*. 2018;153(11):1049–1050. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.2016>.
24. Снегирев ИИ, Фролов АП, Зелов ИА. Ошибки в диагностике острого аппендицита и острых абдоминальных заболеваний гениталий у женщин. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2007;(2):27–29. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/oshibki-v-diagnostike-ostrogo-appenditsita-i-ostryh-abdominalnyh-zabolevaniy-genitaliy-u-zhenschin>.
25. Snegirev II, Frolov AP, Zelov IA. The mistakes in diagnostics of acute appendicitis and acute abdominal diseases of genitals in women. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2007;(2):27–29. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/oshibki-v-diagnostike-ostrogo-appenditsita-i-ostryh-abdominalnyh-zabolevaniy-genitaliy-u-zhenschin>.
26. Самсонов ВТ, Ермолов АС, Гуляев АА, Ярцев ПА, Абдуламитов ХК, Саттарова ЗИ. Возможности видеолaparоскопии в диагностике и лечении заболеваний, имитирующих острый аппендицит. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(6):22–27. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017622-27>.
27. Samsonov VT, Ermolov AS, Guliaev AA, Yartsev PA, Abdulamitov KhK, Sattarova ZI. Videolaparoscopy in diagnosis and treatment of diseases simulating acute appendicitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(6):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017622-27>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Э. Доброхотова, А.А. Щеголев, А.Э. Маркаров, Т.С. Котомина, Э.А. Маркова, О.А. Слюсарева

Написание текста – О.А. Слюсарева, Э.А. Маркова, С.А. Хлынова

Сбор и обработка материала – О.А. Слюсарева, Э.А. Маркова, С.А. Хлынова

Редактирование – С.А. Хлынова, Э.А. Маркова, О.А. Слюсарева

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Э. Маркаров, Ю.Э. Доброхотова, А.А. Щеголев

Contribution of authors:

Concept of the article – Julia E. Dobrokhotova, Aleksandr A. Shchegolev, Arnold E. Markarov, Tatyana S. Kotomina, Eleonora A. Markova,

Olga A. Slyusareva

Text development – Olga A. Slyusareva, Eleonora A. Markova

Collection and processing of material – Olga A. Slyusareva, Eleonora A. Markova, Svetlana A. Khlynova

Editing – Svetlana A. Khlynova, Eleonora A. Markova, Olga A. Slyusareva

Approval of the final version of the article – Arnold E. Markarov, Julia E. Dobrokhotova, Aleksandr A. Shchegolev

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrohotova@mail.ru

Щеголев Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6427-4295>; ashchegolev57@mail.ru

Маркаров Арнольд Эдуардович, к.м.н., главный врач, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru

Котомина Татьяна Сергеевна, к.м.н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5660-2380>; gkb36@zdrav.mos.ru

Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач – акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlinova@mail.ru

Маркова Элеонора Александровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач – акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Слюсарева Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач – акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru

Information about the authors:

Julia E. Dobrokhotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrokhotova@mail.ru

Aleksandr A. Shchegolev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6427-4295>; ashegolev57@mail.ru

Arnold E. Markarov, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru

Tatiana S. Kotomina, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology Care, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5660-2380>; gkb36@zdrav.mos.ru

Svetlana A. Khlynova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlinova@mail.ru

Eleonora A. Markova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Olga A. Slyusareva, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru

Гормональная низкодозированная внутриматочная контрацепция: новые возможности

В.Н. Прилепская, <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>, Vprilepskaya@mail.ru

А.Н. Мгерян✉, <https://orcid.org/0000-0003-0574-1230>, docanna@mail.ru

Е.А. Межевитинова, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, e_mezhevitinova@oparina4.ru

Э.Р. Довлетханова, <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>, eldoc@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

В статье представлен анализ данных литературы о современных возможностях гормональных внутриматочных контрацептивных систем. Внутриматочные системы (ВМС) являются одним из эффективных, безопасных и приемлемых методов контрацепции. Согласно статистике около 1/3 женского населения России, 1/2 – женщины Восточной Азии в качестве контрацепции выбирают ВМС, что по всей вероятности связано с отсутствием возможности и желания постоянного контроля за применением контрацептивного средства (таблетки, пластырь, интравагинальное кольцо). В ряде исследований, проведенных в последние 10 лет, отмечается более чем 3-кратное увеличение частоты применения ВМС у женщин в возрасте 15–24 лет. До недавнего времени гормональные ВМС, как правило, применялись у рожавших женщин. Однако новая ВМС, содержащая 19,5 мг левоноргестрела (ЛНГ), активно применяется более чем в 30 странах мира в качестве высокоэффективного и приемлемого метода контрацепции с низким содержанием левоноргестрела. Было проведено немало исследований, направленных на изучение эффективности, приемлемости и безопасности ВМС. Так, в одном из крупнейших проспективных наблюдательных многоцентровых исследований KYSS проводилась оценка удовлетворенности использованием ЛНГ-ВМС в течение одного года. В исследование было включено 1 114 женщин. Результаты исследования показали удовлетворенность от данного метода контрацепции у 86,1% женщин, желание продолжить применение этого способа контрацепции – 81,4%, а также невысокий процент (16,9%) нежелательных явлений. Следовательно, ЛНГ-ВМС представляет собой эффективный, приемлемый, безопасный метод контрацепции, позволяющий предотвратить наступление нежелательной беременности в том числе и у молодых нерожавших женщин.

Ключевые слова: ВМС, ЛНГ-ВМС, внутриматочная гормональная контрацепция, левоноргестрел, низкодозированная внутриматочная система

Для цитирования: Прилепская ВН, Мгерян АН, Межевитинова ЕА, Довлетханова ЭР. Гормональная низкодозированная внутриматочная контрацепция: новые возможности. *Медицинский совет*. 2025;19(4):70–75. <https://doi.org/10.21518/ms2025-140>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Low-dose hormonal intrauterine contraception: New options

Vera N. Prilepskaya, <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>, Vprilepskaya@mail.ru

Anna N. Mgeryan✉, <https://orcid.org/0000-0003-0574-1230>, docanna@mail.ru

Elena A. Mezhevitinova, <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, e_mezhevitinova@oparina4.ru

Elmira R. Dovletkhanova, <https://orcid.org/0000-0003-2835-6685>, eldoc@mail.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The article presents an analysis of the literature data on the modern possibilities of hormonal intrauterine contraceptive systems. Intrauterine systems (IUDs) are one of the most effective, safe and acceptable methods of contraception. According to statistics, about 1/3 of the female population of Russia, 1/2 – women of East Asia use IUD as contraception, which is most likely due to the lack of opportunity and desire for constant monitoring of the use of contraceptives (pills, patch, intravaginal ring). In a number of studies conducted in the last 10 years, there has been a more than threefold increase in the frequency of IUD use in women aged 15–24 years. Until recently, hormonal IUDs (Mirena) were usually used in women who gave birth, but the development of a new IUD, Kailin, containing 19.5 mg of levonorgestrel, is actively used in more than 30 countries around the world as a highly effective and acceptable method of contraception with a low content of LNG. Many studies have been conducted to investigate the effectiveness, acceptability and safety of IUD. Thus, in one of the largest prospective observational multicenter KYSS study, satisfaction with the use of IUD LNG was assessed for one year. The study included 1,114 women. The results of the study showed: satisfaction with this method of contraception in 86.1% of women, the desire to continue using Kailina – 81.4%, as well as a low percentage (16.9%) of adverse events. Therefore, IUD-LNG IUD is an effective, acceptable, safe method of contraception that allows to prevent the onset of unwanted pregnancy, including in young unborn women.

Keywords: IUD, IUD-LNG, intrauterine hormonal contraception, levonorgestrel, low-dose intrauterine system

For citation: Prilepskaya VN, Mgeryan AN, Mezhevitinova EA, Dovletkhanova ER. Low-dose hormonal intrauterine contraception: New options. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-140>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Внутриматочные контрацептивные системы (ВМС) являются эффективными, безопасными и обратимыми методами контрацепции длительного действия (Long-Acting Reversible Contraception – LARC), позволяющими предотвратить наступление нежелательной беременности.

ВМС занимают 2-е место по частоте использования, и к ним прибегают до 150 млн женщин в разных странах мира [1, 2].

В США частота применения ВМС составляет 2%, в России – 33–36%, Восточной Азии – 49% [3–5].

На сегодняшний день разработано более 50 видов внутриматочных контрацептивных средств, отличающихся по составу (полиэтилен, металл, гормоны), эффективности, эластичности и размеру¹.

Внутриматочная контрацепция является высокоэффективным методом контрацепции. Так, для инертных ВМС первого поколения индекс Перля составляет 0,9–5,9%, для медьсодержащих внутриматочных устройств – 1–2%, для ВМС третьего поколения, содержащих левоноргестрел, – 0,5–0,7% [6, 7]. Приверженность к применению ВМС, вероятнее всего, связана с нежеланием постоянного контроля за приемом таблетированных форм контрацептивов, смены кожного пластыря или интравагинального кольца.

В настоящее время во всем мире широко используется ВМС-ЛНГ 52 мг (в России применяется с 1990 г.), в состав которой входит синтетический аналог прогестерона – левоноргестрел в дозе 52 мг. Эффективность данной ВМС, по данным разных авторов, составляет 99,9% [5, 8]. Большинство исследований, посвященных левоноргестрел-содержащей ВМС, были проведены у рожавших женщин и назначались не только с контрацептивной, но и лечебной целью.

Создана гормональная внутриматочная система Кайлина, которая по контрацептивному эффекту не уступает ЛНГ-ВМС 52 мг и содержит более низкие дозы левоноргестрела. С появлением новой ЛНГ-ВМС с меньшим размером самой системы и меньшим содержанием гормона врачами – акушерами-гинекологами рекомендуется ее применение и у нерожавших женщин [9, 10].

В 2013 г. в ряде стран Европы и в Северной Америке была представлена низкодозированная ЛНГ-ВМС Jaydess / Skyla (Джайдес), содержащая 13,5 мг левоноргестрела, а в 2016 г. в США разработана другая низкодозированная внутриматочная система, содержащая 19,5 мг левоноргестрела. В научных публикациях ЛНГ-ВМС классифицируют по средней скорости высвобождения ЛНГ *in vivo* в течение первого года: Мирена – ЛНГ-ВМС 20, ЛНГ-ВМС 12, Джайдес – ЛНГ-ВМС 8 [11, 12].

С 2016–2017 гг. ЛНГ-ВМС 12 активно применяется более чем в 30 странах мира, в качестве высокоэффективного и приемлемого метода контрацепции с низким содержанием ЛНГ.

Более 15 лет ЛНГ-ВМС 20 была единственной гормональной ЛНГ-ВМС 12, доступной для применения в России. Однако с 2021 г. на территории РФ стала применяться ЛНГ ВМС, содержащая 19,5 мг левоноргестрела.

Преимуществами ЛНГ-ВМС 12 являются ее размер и низкая доза левоноргестрела, разработанная для контрацепции с аналогичным сроком использования. ЛНГ высвобождает наименьшую суточную дозу ЛНГ, а также обладает самым маленьким Т-образным корпусом (28 × 30 мм) и проводником с самой узкой трубкой (3,8 мм), доступной для ВМС. ЛНГ-ВМС 12 содержит 19,5 мг левоноргестрела в резервуаре цилиндрической формы, состоящем из белой или бледно-желтой матрицы левоноргестрела и полидиметилсилоксана, покрытой полупрозрачной мембраной из полидиметилсилоксана и диоксида кремния. Резервуар крепится к Т-образному корпусу, который имеет петлю на одном конце вертикального стержня и 2 горизонтальных плеча на другом конце. Вертикальный стержень содержит серебряное кольцо для облегчения обнаружения при проведении УЗИ. Т-образный корпус окрашен сульфатом бария, который делает его видимым при рентгенологическом исследовании. Синие полипропиленовые нити для удаления прикреплены к петле Т-образного корпуса².

Методика введения аналогична таковой у ЛНГ-ВМС 20. У большинства женщин установка ЛНГ-ВМС 12 занимает примерно 15–20 мин³.

Основным механизмом действия ЛНГ-ВМС 12, обеспечивающим контрацепцию, являются⁴ [12]:

- влияние на эндометрий – снижение чувствительности эндометрия к циркулирующему эстрадиолу, снижение рецептивности. В эндометрии под действием левоноргестрела, выделяющегося непосредственно в полость матки, происходят морфологические изменения в виде стромальной децидуализации, атрофии железистого эпителия со снижением митотической активности;

- влияние на шейку матки – сгущение слизи цервикального канала, что препятствует проникновению спермы в канал шейки матки;

- влияние на матку и придатки матки – локальные изменения в матке и фаллопиевых трубах подавляют подвижность и функцию сперматозоидов, предотвращая оплодотворение.

Низкая концентрация левоноргестрела в сыворотке крови не приводит к значительному снижению функции

² Ibid.

³ NHS Choices. Contraception guide. Intrauterine system (IUS). Available at: <https://www.nhs.uk/contraception/methods-of-contraception/ius-hormonal-coil/>

⁴ Bayer plc. Kyleena 19.5mg intrauterine delivery system. Summary of Product Characteristics. Last updated 31 Dec 2021. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/769>.

¹ World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5rd edition. 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>.

гипоталамо-гипофизарной системы и подавлению овуляции. Результаты рандомизированного открытого многоцентрового исследования показали, что в течение первого года у женщин, использующих ЛНГ-ВМС 20 и ЛНГ-ВМС 12, в 77 и 89% может сохраняться овуляция. К 3-му году использования эти показатели увеличиваются соответственно до 91 и 100% [13].

В исследование A. Nelson et al., в котором изучалась эффективность ЛНГ-ВМС 12 в сравнении с другой низкодозированной внутриматочной системой Джайдес (не зарегистрирована в России) в течение 3 лет, были включены 2 885 женщин, рандомизированных на 2 группы. Для ЛНГ-ВМС 12 и ЛНГ-ВМС 8 3-летний индекс Перля составил 0,31 (95% ДИ 0,15–0,60) и 0,33 (95% ДИ 0,16–0,60) соответственно. В возрастной категории 18–25 лет индекс Перля составил 0,17, в категории 26–35 лет – 0,4, в группе нерожавших женщин – 0,25, а в группе рожавших – 0,35. Согласно результатам исследования, эффективность ЛНГ не снижалась с течением времени, а также не выявлено зависимости от возраста женщин и количества родов.

Кроме того, авторами отмечалась практически безболезненная установка ЛНГ-ВМС 12, на что указывали женщины. Отсутствие боли или незначительную боль при введении ВМС отмечали 84,5% пациенток. Около 95% женщин в группе ЛНГ-ВМС 8 и 96% в группе ЛНГ-ВМС 12 сообщили, что они «очень довольны» или «частично довольны» использованием ВМС, а 77 и 82% женщин соответственно высказали желание продолжить использование устройств после завершения 3-летнего периода исследования [14].

У большинства женщин, использующих ЛНГ-ВМС 12, наблюдается изменение характера менструальных кровотечений. Со временем частота аменореи и редких кровотечений увеличивается, а частота длительных, нерегулярных и частых кровотечений снижается. Согласно некоторым исследованиям, к концу 5-го года использования системы аменорея отмечается у 22,6% женщин. Изменение характера менструальных кровотечений, возникающих при применении ЛНГ-ВМС 12, является результатом прямого действия левоноргестрела на эндометрий, а не результатом подавления овуляции. Не было отмечено достоверной разницы в развитии фолликулов, овуляции или продукции эстрадиола и прогестерона у женщин с разным характером кровотечений. Авторы также изучали восстановление фертильности, лечебный эффект и осложнения у исследуемых женщин. Так, после 5-летнего использования ВМС из 163 женщин, планирующих беременность, у 37,4% она наступила в течение 3 мес., у 71,2% – в течение 12 мес. Согласно результатам исследования, отмечался положительный эффект в отношении дисменореи, отсутствие существенных изменений массы тела и снижения минеральной плотности костной ткани. Общая частота перфорации матки, эктопической беременности и полной или частичной экспульсии ЛНГ-ВМС составила 0,2, 0,6 и 3,7% соответственно [15].

В проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании KYSS (The Kyleena Satisfaction Study) проводилась оценка удовлетворенности использованием ЛНГ

ВМС в течение одного года, а также приверженность к терапии и безопасность данного метода контрацепции.

В исследовании приняли участие 1114 женщин из разных стран, которым была установлена ЛНГ-ВМС. Предварительные результаты показали, что причиной выбора данного метода контрацепции в 34,8% случаев была независимость от комплаентности, решающим фактором для выбора ЛНГ-ВМС в 27,6% стала высокая контрацептивная эффективность, а также желание использовать более низкие дозы гормонов. Об отсутствии боли при введении ЛНГ-ВМС сообщили 16,7% нерожавших и 48,5% рожавших женщин, незначительную боль отметили 50,7% нерожавших и 40,1% рожавших женщин. Результаты исследования также показали, что не только женщины лучше переносят установку низкодозированной ЛНГ-ВМС, но и сами врачи отметили преимущества при введении данного устройства. Так, установка системы была оценена как легкая у 89,9% нерожавших и у 92,2% рожавших женщин [16].

У 6,1% женщин отмечались нежелательные явления, которые явились причиной удаления ЛНГ-ВМС 12. Наиболее частыми причинами, которые привели к прекращению терапии, были психические расстройства (0,9%), акне (0,7%), хроническая тазовая боль (0,6%), дисменорея (0,5%), аномальные маточные кровотечения по типу межменструальных (0,4%) и обильные маточные кровотечения (0,3%). В целом за весь период наблюдения 16,9% женщин сообщили о побочных эффектах, возникших в результате лечения, 12,2% респонденток связывали их с использованием внутриматочной системы. Среди других распространенных негативных реакций были желудочно-кишечные расстройства (3,3%), кисты яичников (1,2%), две маточные беременности (0,2%) и одна внематочная беременность (0,1%). Данных о перфорации матки зарегистрировано не было. Процент женщин, прекративших использование устройства из-за возникновения побочных эффектов, был достаточно низкий, 81,4% пациенток предпочли продолжить использование устройства по истечению одного года наблюдения [17, 18].

В ряде исследований, проведенных в последние 10 лет, отмечается более чем трехкратное увеличение частоты применения ВМС у женщин в возрасте 15–24 лет⁵.

Беременность в юном и подростковом возрасте связана с целым рядом проблем, включая более высокий риск преждевременных родов, низкую массу тела ребенка при рождении, перинатальную депрессию и гипертонический синдром по сравнению со взрослыми женщинами. Сокращение числа беременностей среди подростков во многом обусловлено лучшим доступом к методам контрацепции и их использованием [19].

Результаты рандомизированного контролируемого исследования, опубликованного в 2023 г., позволили оценить клиническую эффективность, характер кровотечений, выраженность дисменореи и удовлетворенность применением внутриматочных контрацептивов в течение 1 года

⁵ Pharmaceutical Benefits Scheme item reports: Australian Government. Canberra, ACT: Services Australia, 2021. Available at https://medicarestatistics.humanservices.gov.au/statistics/pbs_item.jsp.

после установки 3 типов внутриматочных систем (ТСu380A, ЛНГ-ВМС 52 мг и ЛНГ-ВМС 19,5 мг) у 318 подростков в возрасте от 12 до 19 лет. Исследование было проведено с соблюдением всех юридических формальностей: для подростков в возрасте до 18 лет были получены подписанная ими форма согласия и форма согласия, подписанная родителем или опекуном. Все подростки были информированы об относительно случайном распределении 3 моделей ВМС. Участники были распределены на 3 группы по типам ВМС. Исследователи оценили причины удаления ВМС, продолжения применения, характер менструального цикла, интенсивность проявлений дисменореи и удовлетворенность данным методом контрацепции. Были сделаны следующие выводы: все три формы ВМС подходят для подростков, обладают высокой контрацептивной эффективностью, показали высокую степень удовлетворенности в течение 1 года использования (табл. 1).

Пользователи гормональных ВМС сообщили о более низких показателях экспульсии, более благоприятном менструальном цикле и меньшей дисменорее по сравнению с ВМС ТСu380A [20]. Данное исследование подтвердило возможность применения ВМС и высокую эффективность данного метода контрацепции в юном возрасте.

● **Таблица 2.** Сравнительная характеристика левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы 20 и левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы 12

● **Table 2.** Comparative characteristics of levonorgestrel-containing intrauterine system 20 and levonorgestrel-containing intrauterine system 12

	ЛНГ-ВМС 20	ЛНГ-ВМС 12
Показания к применению	Контрацепция, терапевтический эффект	Контрацепция
Длительность применения	5 лет	5 лет
Эффективность	99,9%	99,7%
Уровни ЛНГ в сыворотке крови через 90 дней	~280 нг/л	~140 нг/л
Размеры устройства (ширина × высота, мм)	32 × 32 мм	28 × 30 мм
Вставная трубка	4,4 мм	3,8 мм
Визуализация на рентгене и УЗИ	Да	Да (с серебряным кольцом на ножке, чтобы отличить его от ЛНГ-ВМС 20)
Дискомфорт во время процедуры введения	Ощущается дискомфорт (по сравнению с ЛНГ-ВМС 12)	
Изменения в характере кровотечений	В первые 6 мес. использования обеих ВМС может наблюдаться учащение кровотечений и кровянистых выделений. После 3 лет использования у большинства женщин наблюдается менее 4 дней кровотечений или кровянистых выделений в месяц. У ЛНГ-ВМС 20 несколько меньше дней кровотечений и кровянистых выделений в месяц по сравнению с ЛНГ-ВМС 12	
Частота аменореи	18,6% через 1 год 30–40% через 5 лет	12,3% через 1 год 23% через 5 лет
Применение при обильных менструальных кровотечениях	Снижение кровотоочивости на ~85%. Может быть применен у женщин с обильными менструальными кровотечениями	Может помочь в ведении тяжелых менструаций, но специально не изучался в этой популяции
Применение при дисменорее	По данным исследований, через 3 года после начала применения число женщин, которые отметили исчезновение симптомов дисменореи, увеличилось на 30%	
Применение при эндометриозе и аденомиозе	Положительная динамика течения заболевания, уменьшение интенсивности болевого синдрома	Нет достоверных данных
Побочные эффекты	Как правило, головная боль, акне, болезненность молочных желез, изменения настроения и нерегулярные кровотечения. Однако интенсивность данных проявлений уменьшается или вовсе исчезает по мере длительности использования ВМС	
Внематочная беременность	Как правило, беременность на фоне применения ВМС не наступает. Но если она наступит, то высока вероятность внематочной беременности	

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика ЛНГ-ВМС 20 и ЛНГ-ВМС 12, где указаны основные различия двух систем [10–17].

Согласно приведенным данным, ВМС является высокоэффективным контрацептивным средством с аналогичным сроком действия, однако, в отличие от ЛНГ-ВМС 20 не обладает лечебным эффектом.

● **Таблица 1.** Уровень удовлетворенности при применении различных ВМС в течение 1 года

● **Table 1.** Level of satisfaction with the use of different IUDs for one year

Степень удовлетворенности	ВМС ТСu380A	ЛНГ-ВМС 52 мг	ЛНГ-ВМС 19,5 мг
Очень доволен	61,5%	73,9%	69,7%
Доволен	19,2%	23,9%	24,7%
Доволен в некоторой степени	9,0%	1,1%	1,1%
Недоволен	5,1%	1,1%	2,2%
Очень недоволен	1,3%	0%	0%
Безразлично	3,9%	0%	2,3%

Примечание. Адаптировано из Anjos FCQS et al [20].

Безусловно, важнейшим вопросом, который возникает при консультировании пациенток перед установкой внутриматочной системы, являются возможные осложнения на фоне применения ЛНГ-ВМС 12.

Ряд исследователей указывают, что риск развития эктопической беременности при применении ЛНГ-ВМС крайне низок [21, 22]. Однако существуют определенные факторы, которые увеличивают риск наступления внематочной беременности: воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передающиеся половым путем, эндометриоз, миграция внутриматочной системы (ЛНГ-содержащие), возраст, образование рубцов, предыдущие беременности, аппендэктомия, предшествующие операции на маточных трубах и многие другие [23, 24].

По данным S.R. Singer et al., риск наступления внематочной беременности у женщин, использующих ЛНГ-ВМС 12, составляет менее 1%, причем данный риск присутствует в том числе и у здоровых женщин [24].

Частота экспульсии ЛНГ-ВМС 12 также является низкой и сравнимой с аналогичным показателем других ВМС. В исследованиях II и III фазы у 3 355 женщин, которым были успешно установлены ЛНГ-ВМС 12 или ЛНГ-ВМС 8, содержащая 13,5 мг левоноргестрела (не зарегистрирована в РФ), наблюдалось 113 случаев полной или частичной экспульсии [25, 26]. Частота экспульсии исследовалась в течение 3 лет в соответствии с числом родов и возрастом (III фаза). При использовании ЛНГ-ВМС 12 или ЛНГ-ВМС 8 больше случаев полной или частичной экспульсии наблюдалось у рожавших, чем у нерожавших женщин, но в целом частота экспульсий была низкой в обеих группах [27].

Учитывая, что на фоне длительного применения ЛНГ-ВМС нередко наступает аменорея, диагностика

менопаузы у женщин после 50 лет становится зачастую затруднительной. В связи с чем пациенткам, использующим ЛНГ-ВМС, содержащую прогестаген, у которых была аменорея по крайней мере в течение 12 мес. после достижения 50-летнего возраста, рекомендуется сдача анализа крови на гормон (ФСГ) для определения необходимости постоянной контрацепции. Если уровень ФСГ >30 МЕ/л, контрацепция требуется еще на один год. Если уровень ФСГ ≤30 МЕ/л, контрацепция по-прежнему требуется, и при необходимости уровень ФСГ может быть перепроверен в течение следующего года. В качестве альтернативы пациентки могут продолжать использовать данный метод контрацепции до достижения возраста 55 лет, после чего риск наступления беременности незначителен⁶ [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ данных мировой литературы показал, что ЛНГ-ВМС 12 является современным, высокоэффективным, безопасным и приемлемым методом контрацепции. Относительно меньший размер самой системы, низкое содержание гормонального компонента – левоноргестрела, низкая частота нежелательных явлений позволяют использовать ЛНГ-ВМС 12 у молодых и юных нерожавших женщин, что безусловно снижает частоту незапланированных беременностей и, следовательно, абортов.



Поступила / Received 09.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2025

Принята в печать / Accepted 10.02.2025

⁶ The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Clinical Effectiveness Unit. FSRH Clinical guideline: Contraception for women aged over 40 years. London: UK: FSRH, 2019. Available at: www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrh-guidance-contraception-forwomen-aged-over-40-years-2017.

Список литературы / References

- Петров ЮА. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(4):9. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24811>.
Petrov UA. Aspects of microbiological and immune diagnosis of chronic endometritis. *Modern problems of science and education*. 2016;(4):9. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24811>.
- Miklavcic AY, Isaacs CR. Obstetrics-gynecology resident education regarding barrier and over-the-counter contraceptives: a national study. *J Womens Health*. 2012;21(11):1196–1200. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3546>.
- Радзинский ВЕ. Регулирование рождаемости в современном мире. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2013;2(13):5–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ynkoan>.
Radzinskiy VE. Birth control in the modern world. *Status Praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*. 2013;2(13):5–9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ynkoan>.
- Baldwin MK, Jensen JT. Contraception during the perimenopause. *Maturitas*. 2013;76(3):235–242. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.07.009>.
- Купина АД, Петров ЮА, Шаталов АЕ. Современные представления о механизме действия внутриматочных контрацептивов. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2019;21(8):77–83. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6846-2019-21-77-83>.
- Kupina AD, Petrov UA, Shatalov AE. Modern views on the mechanism of intrauterine contraceptives action. *Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2019;21(8):77–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6846-2019-21-77-83>.
- Подзолкова НМ, Роговская СИ, Колода ЮА. *Современная контрацепция: новые возможности и критерии безопасности*. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2013. 128 с.
- Кузнецова ИВ. Современная внутриматочная контрацепция. *Гинекология*. 2012;(4):62–67. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2012/gn2012_14_4/sovremennaya-vnutrimatichnaya-kontratsepsiya/.
- Kuznetsova IV. The innovative intrauterine devices. *Gynecology*. 2012;(4):62–67. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2012/gn2012_14_4/sovremennaya-vnutrimatichnaya-kontratsepsiya/.
- Шестакова ИГ, Хамошина МБ, Кайгородова ЛА. Дифференцированный подход к назначению левоноргестрелвыделяющей внутриматочной системы. *Доктор.Ру*. 2014;96(8-2):5–11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tkzzeb>.
Shestakova IG, Khamoshina MB, Kaigorodova LA. Varying approach to using levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Doktor.Ru*. 2014;96(8-2):5–11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/tkzzeb>.
- Уварова ЕВ. Внутриматочная система нового поколения с левоноргестрелом для контрацепции у нерожавших женщин. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2021;17(4):65–70. <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-65-70>.
- Uvarova EV. A new generation intrauterine system with levonorgestrel for contraception in unborn women. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2021;17(4):65–70. (In Russ.) <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-4-65-70>.
- Dinehart E, Lathi RB, Aghajanova L. Levonorgestrel IUD: is there a long-lasting effect on return to fertility? *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(1):45–52. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01624-5>.
- Reinecke I, Hofmann B, Mesic E, Drenth H-J, Garmann D. An Integrated Population Pharmacokinetic Analysis to Characterize Levonorgestrel Pharmacokinetics After Different Administration Routes. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(12):1639–1654. <https://doi.org/10.1002/jcph.1288>.
- Hofmann BM, Apter D, Bitzer J, Reinecke I, Serrani M, Höchel J, Merz M. Comparative pharmacokinetic analysis of levonorgestrel-releasing intrauterine systems and levonorgestrel-containing contraceptives with oral or subdermal administration route. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(6):417–426. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1815008>.
- Apter D, Gemzell-Danielsson K, Hauck B, Rosen K, Zurth C. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine

- systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1656–1662. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.004>.
14. Nelson A, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, Gemzell-Danielsson K. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;122(6):1205–1213. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000019>.
 15. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Dermout S, Faustmann T, Rosen K, Schmelter T, Merz M, Nelson A. Evaluation of a new, low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system over 5 years of use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:22–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.11.022>.
 16. Beckert V, Aqua K, Bechtel C, Cornago S, Kallner KH, Schulze A et al. Insertion experience of women and health care professionals in the Kyleena® Satisfaction Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(3):182–189. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1736547>.
 17. Stovall WD, Aqua K, Römer T, Donders G, Sørdal T, Hauck B et al. Satisfaction and continuation with LNG-IUS 12: findings from the real-world kyleena® satisfaction study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(6):462–472. <https://doi.org/10.1080/13625187.2021.1975268>.
 18. Чернуха ГЕ, Пронина ВА. Низкодозированная внутриматочная контрацепция – инновационный подход к профилактике нежелательной беременности. *Медицинский совет*. 2022;16(5):40–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-40-45>.
 19. Chernukha GE, Pronina VA. Low-dose intrauterine contraception is an innovative approach to the prevention of unwanted pregnancy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-40-45>.
 20. Todhunter L, Hogan-Roy M, Pressman EK. Complications of pregnancy in adolescents. *Semin Reprod Med*. 2022;40(01/02):98–106. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1734020>.
 21. Anjos FCQS, Marcelino AC, Espejo-Arce X, Pereira PC, Barbosa PF, Juliato CT, Bahamondes L. Clinical Assessment of 3 Intrauterine Devices in Adolescent Girls: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2024;37(2):165–170. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2023.12.002>.
 22. Tulandi T. *Ectopic pregnancy: clinical manifestations and diagnosis*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2024. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/ectopic-pregnancy-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
 23. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):599–606. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412215/>.
 24. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1996;65(6):1093–1099. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8641479/>.
 25. Singer SR, Melchor J, Ripps SJ, Burgess J. Ectopic Pregnancy Observed With Kyleena Intrauterine Device Use: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(3):e35637. <https://doi.org/10.7759/cureus.35637>.
 26. Nelson A, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, Gemzell-Danielsson K. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;122(6):1205–1213. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000019>.
 27. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril*. 2012;97(3):616–622. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.003>.
 28. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, Nelson A. The Effect of Age, Parity and Body Mass Index on the Efficacy, Safety, Placement and User Satisfaction Associated With Two Low-Dose Levonorgestrel Intrauterine Contraceptive Systems: Subgroup Analyses of Data From a Phase III Trial. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0135309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135309>.
 29. Прилепская ВН (ред.). *Руководство по контрацепции*. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 464 с. Режим доступа: https://www.med-press.ru/catalog/akusherstvo_i_ginekologiya/58741/#desc.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая научно-поликлиническим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Vprilepskaya@mail.ru

Мгерян Анна Нерсесовна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; docanna@mail.ru

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., врач – акушер-гинеколог, ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e_mezhevitinova@oparina4.ru

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; eldoc@mail.ru

Information about the authors:

Vera N. Prilepskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Vprilepskaya@mail.ru

Anna N. Mgeryan, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; docanna@mail.ru

Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Leading Researcher at the Scientific and Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_mezhevitinova@oparina4.ru

Elmira R. Dovletkhanova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Senior Researcher at the Scientific and Polyclinic Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; eldoc@mail.ru

Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов гинекологического профиля в послеоперационном периоде

Ю.Э. Доброхотова¹, А.Э. Маркаров², Т.С. Котомина², С.А. Хлынова^{1,2}, Э.А. Маркова^{1,2}, О.А. Слюсарева^{1,2}, Lelechka.86@mail.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

Резюме

Введение. В настоящее время наблюдается высокая частота нарушения микробиотоза влагалища (85–90%) в послеоперационном периоде у пациенток с различными нозологическими формами гинекологических заболеваний, требующих оперативного лечения.

Цель. Изучить эффективность и переносимость препарата Депантол®, представляющего собой комбинацию антисептика и репаранта, для профилактики и лечения послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений нижнего отдела генитального тракта после хирургических вмешательств, выполненных вагинальным доступом.

Материалы и методы. Проспективное сравнительное исследование включило 588 пациенток, перенесших оперативное вмешательство вагинальным доступом. Первую группу составили 98 пациенток, которым была проведена вагинальная гистерэктомия, пластика стенок влагалища и/или трансакроспинальная гистеропексия со стандартным ведением послеоперационного периода. Вторую группу – 236 пациенток, которым проведена вагинальная гистерэктомия и пластика стенок влагалища, в дополнение к стандартной терапии в течение 10 дней пациентки получали Депантол по 1 свече два раза в день. Третью – 254 пациентки после трансакроспинальной гистеропексии, в послеоперационном периоде получавшие Депантол® согласно инструкции по применению.

Результаты. Результаты исследования продемонстрировали, что клинические симптомы, такие как гиперемия, отек, жжение, через 14 сут. после лечения отмечались у 49,9% у пациенток первой группы, у 2,1% во второй и у 1,5% в третьей, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии препарата Депантол на процессы трофики и регенерации тканей влагалища, что подтверждается на 25% (ОШ 0,3 (ДИ: 0,11–0,71, $p < 0,05$), ОР 0,25 (ДИ: 0,14–0,46, $p < 0,05$)) менее выраженной гиперемией послеоперационной раны у пациенток второй и третьей группы, чем у пациенток первой группы.

Выводы. Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Депантол® с высокой комплаентностью, хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности, соответствующий принципам FTS-активного ведения послеоперационного периода у пациенток после вагинальных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: вагинальная гистерэктомия, острый вагинит, бактериальный вагиноз, Депантол, послеоперационный период, инфекционные осложнения

Для цитирования: Доброхотова ЮЭ, Маркаров АЭ, Котомина ТС, Хлынова СА, Маркова ЭА, Слюсарева ОА. Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных осложнений у пациенток гинекологического профиля в послеоперационном периоде. *Медицинский совет.* 2025;19(4):76–84. <https://doi.org/10.21518/ms2025-135>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention and treatment of infectious and inflammatory complications in gynecological patients in the postoperative period

Julia E. Dobrokhotova¹, Arnold E. Markarov², Tatiana S. Kotomina², Svetlana A. Khlynova^{1,2}, Eleonora A. Markova^{1,2}, Olga A. Slyusareva^{1,2}, Lelechka.86@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

Abstract

Introduction. Currently, there is a high frequency of vaginal microbiocenosis disorders (85–90%) in the postoperative period in patients with various nosological forms of gynecological diseases requiring surgical treatment.

Aim. To study the efficacy and tolerability of Depantol®, a combination of an antiseptic and a reparant complex, for the prevention and treatment of postoperative infectious and inflammatory complications of the lower genital tract after surgical interventions performed through vaginal access.

Materials and methods. A prospective comparative study involving 588 patients who underwent vaginal surgery was designed to evaluate the efficacy of Depantol® in the prevention and treatment of infectious and inflammatory complications of the lower genital tract. The first group consisted of 98 patients who underwent vaginal hysterectomy, vaginal wall plastic surgery

and/or transsacrosal hysteropexy and standard postoperative management; the second group consisted of 236 patients who underwent vaginal hysterectomy and vaginal wall plastic surgery; in addition to standard therapy for 10 days, the patients received Depantol® 1 suppository 2 times a day for 10 days; the third – 254 patients after transsacrosal hysteropexy, who received Depantol in the postoperative period, according to the instructions for use.

Results. The results of the study demonstrated that clinical symptoms 14 days after treatment were observed in 49.9% of patients in the first group, 2.1% in the second, and 1.5% in the third, which may indicate a favorable effect of Depantol on the processes of trophism and regeneration of vaginal tissues, which is confirmed by 25% (OR 0.3 (CI: 0.11–0.71, $p < 0.05$), RR 0.25 (CI: 0.14–0.46, $p < 0.05$)) less pronounced hyperemia of the postoperative wound in patients of the second and third groups than in patients of the first group.

Conclusions. The long-term results of the study allow us to recommend Depantol, with high compliance, good tolerability, a favorable safety profile, corresponding to the principles of FTS-active management of the postoperative period in patients after vaginal surgeries, in order to accelerate recovery by optimizing rehabilitation, reducing microbial contamination of the vagina, and enhancing the epithelialization processes of the postoperative wound.

Keywords: vaginal hysterectomy, acute vaginitis, bacterial vaginosis, Depantol, postoperative period, infectious complications

For citation: Dobrokhotova JuE, Markarov AE, Kotomina TS, Khlynova SA, Markova EA, Slyusareva OA. Prevention and treatment of infectious and inflammatory complications in gynecological patients in the postoperative period. *Meditinskiy Sovet.* 2025;19(4):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-135>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В современной гинекологической практике влагалищные операции играют значительную роль в лечении и коррекции различных заболеваний женских репродуктивных органов [1, 2].

Основными преимуществами влагалищного доступа являются: уменьшение риска послеоперационных осложнений – спайкообразования, кишечной непроходимости, развития перитонита; минимизация послеоперационных болей; быстрое восстановление нормальной активности; снижение риска венозных тромбоэмболических осложнений; уменьшение риска осложнений у пациенток с ожирением, с сердечно-сосудистой патологией и женщин старшего возраста; отсутствие рубца на передней брюшной стенке, косметического дефекта [3–7].

Широкое внедрение в гинекологическую практику концепции Fast-Track Surgery – FTS (ERAS/RRSP – Enhanced Recovery After Surgery/Rapid Recovery After Surgery Programs) – программы ускоренной послеоперационной реабилитации и комплексного ведения хирургических пациентов, включающего подготовку на предоперационном этапе, использование минимально инвазивных оперативных доступов и активное ведение послеоперационного периода с целью ускорения выздоровления за счет оптимизации реабилитации, без снижения качества лечения, обуславливает необходимость назначения после влагалищных оперативных вмешательств препаратов, способствующих улучшению интенсивности регенеративных процессов и уменьшению инфекционно-воспалительных осложнений [8–11].

В литературных данных опубликован ряд закономерных предпосылок, приводящих к снижению интенсивности трофических регенеративных процессов, создающих риск осложнений, неполноценной эпителизации и рецидива заболевания [12, 13]. В настоящее время наблюдается высокая частота нарушения микробиотоза влагалища (85–90%) в послеоперационном периоде у пациенток с различными нозологическими формами

гинекологических заболеваний, требующих оперативно-го лечения, особенно вагинальным доступом, что обусловлено контаминацией микрофлорой кишечника в условиях повышения pH влагалища, степень выраженности которой коррелирует с вероятностью развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде [14].

Также особую роль в развитии инфекционно-воспалительных осложнений после вагинальных вмешательств играют биопленки, которые образуются на поверхностях клеток, не связанных с инородными телами при раневых инфекциях [15].

Возросший интерес исследователей во всем мире к биопленкообразующим микроорганизмам и вызываемым ими осложнениям связан со сложностью терапии и растущей антибиотикорезистентностью. Распространение бактерий с множественной лекарственной устойчивостью сделало биопленочные инфекции серьезной угрозой для госпитализированных пациентов [16].

На сегодняшний день хлоргексидин стал основным антисептиком, механизм действия которого заключается в разрушении клеточных мембран широкого спектра бактерий и дрожжей, приводящем к гибели клеток. В метаанализе 2024 г. по оценке использования хлоргексидина для профилактики инфекций в месте хирургического вмешательства было показано, что он превосходил повидон-йод в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений [17].

В опубликованных работах российских исследователей установлено, что оптимальным для использования с целью профилактики воспалительных осложнений, улучшения трофики и регенерации тканей в послеоперационном периоде после вагинальных вмешательств является препарат, в состав которого входят асептический и метаболический компоненты [18].

Одним из таких препаратов является Депантол®, суппозитории вагинальные (ОАО «Нижфарм»). Действующими веществами вагинальных суппозиториях Депантол® являются хлоргексидина биглюконат, декспантенол и полиэтиленоксидная основа, за счет чего он оказывает

антисептическое, регенерирующее и метаболическое действие (антисептик + репарант комплекс) [18, 19]. Хлоргексидин активен в отношении большинства возбудителей вагинальных и цервикальных инфекций, включая дрожжи, дерматофиты, простейшие [18]. Декспантенол стимулирует регенерацию слизистых оболочек за счет влияния на клеточный метаболизм, ускорения митозов и увеличения прочности коллагеновых волокон, обладая выраженными противовоспалительными свойствами. Активная полиэтиленоксидная основа, в свою очередь, оказывает деструктивное влияние на биопленки и создает предпосылки для клинически быстрого снятия дискомфорта [18, 19].

В систематическом обзоре 2020 г. продемонстрировано, что эффективным вариантом лечения воспалительных процессов нижнего отдела генитального тракта является применение комбинированных препаратов, не только обладающих широким спектром противомикробной активности, противовоспалительным действием, но и повышающих защитный барьер слизистой [19].

Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой эффективности препарата Депантол®: при лечении воспалительных процессов влагалища и шейки матки различной этиологии [18–20], при профилактике инфекционно-воспалительных осложнений после хирургических вмешательств на органах малого таза [19], но недостаточно данных о лечении инфекционных осложнений нижних отделов генитального тракта, возникших в послеоперационном периоде после вагинальных оперативных вмешательств, что обуславливает актуальность данного исследования.

Цель – изучить эффективность и переносимость препарата Депантол®, представляющего собой комбинацию антисептика и репаранта, для профилактики и лечения послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений нижнего отдела генитального тракта после хирургических вмешательств, выполненных вагинальным доступом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ». В когортное проспективное сравнительное исследование было включено 588 пациенток, которым было проведено хирургическое лечение вагинальным доступом с 01.01.2020 г. по 31.12.2024 г. Исследование не имело конфликта интересов и осуществлялось без финансовой поддержки фармацевтических компаний.

Критерии включения в исследование: пациентки, которым проведено оперативное вмешательство вагинальным доступом по поводу гиперпластических процессов матки и пролапса тазовых органов в объеме вагинальной гистерэктомии и пластики стенок влагалища, а также апиального пролапса в объеме трансакроспинальной гистеропексии с использованием сетчатых имплантов, наличие информированного согласия пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: пациентки, которым проведено оперативное вмешательство лапаротомным или лапароскопическим доступом, отказ от участия в исследовании.

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Клинико-anamnestический метод – изучение гинекологического анамнеза, особенностей течения и длительности заболевания. Оценка соматического статуса с использованием визуальных и физикальных методов.

Клиническое лабораторное обследование включало: клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови; коагулограмму; группу крови, резус-фактор; бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища.

Инструментальное обследование включало: трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза с доплерометрией.

Послеоперационный материал отправлялся на гистологическое исследование для изучения морфологических изменений в удаленных тканях.

В зависимости от вида вагинального оперативного вмешательства и от особенностей ведения послеоперационного периода пациентки были разделены на три группы: первую группу составили 98 пациенток, которым было проведено хирургическое вмешательство в объеме вагинальной гистерэктомии, пластики стенок влагалища и/или трансакроспинальной гистеропексии и стандартное ведение послеоперационного периода; вторую группу – 236 пациенток, которым проведена вагинальная гистерэктомия и пластика стенок влагалища. В дополнение к стандартной терапии в течение 10 дней пациентки получали Депантол по 1 свече два раза в день в течение 10 дней. В третью группу вошли 254 пациентки после трансакроспинальной гистеропексии, в послеоперационном периоде получавшие Депантол согласно инструкции по применению (табл. 1).

Эффективность лечения оценивали через 14 и 30 сут. после лечения.

Основными параметрами эффективности применения препарата Депантол считали: отсутствие жалоб пациенток (наличие/отсутствие зуда, боли, жжения, характерных выделений); локальный статус (наличие/отсутствие при осмотре и пальпации гиперемии, отека, болезненности, характерных выделений); лабораторные показатели (количество лейкоцитов и эпителиальных клеток в поле зрения, наличие ключевых клеток, качественный и количественный состав влагалищной микрофлоры при микроскопическом и бактериологическом исследовании); клинические признаки воспаления послеоперационной раны (наличие/отсутствие гиперемии, отека, болезненности тканей, патологических выделений), наличие/отсутствие инфекционных послеоперационных осложнений.

● Таблица 1. Дизайн исследования

● Table 1. Study design

Группа 1 После вагинальной гистерэктомии	Группа 2 После вагинальной гистерэктомии	Группа 3 После трансакроспинальной гистеропексии
и трансакроспинальной гистеропексии	В послеоперационном периоде назначение препарата Депантол по 1 свече 2 раза в день вагинально в течение 10 дней	
	98	254
	236	

Оценку переносимости препарата пациентками проводили на основании частоты возникновения побочных эффектов, динамического клинического наблюдения, а оценку комплаентности с помощью клинико-психологической тестовой методики – по шкале Мориски – Грина. Комплаентными считали пациенток, набравших 4 балла; о недостаточности приверженности свидетельствовала оценка 3 балла, о некомплаентности – 2 балла и менее.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ STATISTICA 12,0, SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95%-ный доверительный интервал. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. С целью количественной оценки описания тесноты связи провели оценку отношения шансов (ОШ) и вероятности развития клинических симптомов (гиперемия, отек, жжение) в группах, использовавших препарат Депантол, к вероятности исхода в группе, не использовавшей его, рассчитывая относительный риск (ОР).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения заболевания. Возраст обследуемых женщин от 47–75 лет, средний $61 \pm 5,5$ лет. При анализе медико-социальной характеристики групп не было выявлено статистически значимых различий в индексе массы тела, длительности заболевания, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваниях. Выявлены достоверные отличия ($p < 0,05$) между группами по нарушению менструальной функции, которая была более выражена у пациенток второй группы, а в третьей группе все пациентки находились в постменопаузе (табл. 2).

При сборе анамнеза у 240 (40,8%) пациенток отмечалось нарушение менструального цикла по типу обильных маточных кровотечений, что обусловлено было наличием гиперпластических процессов матки и явилось одним из показаний к проведению гистерэктомии, 348 (59,2%) женщин находились в постменопаузе, 588 (100%) пациенток беспокоил болевой синдром разной степени выраженности.

Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по вербальной рейтинговой шкале (ВРШ). У 348 (59,2%) пациенток присутствовала слабая боль по ВРШ, которую можно было игнорировать. У 235 (40,0%) – боль средней интенсивности по ВРШ, которая мешала деятельности; у 5 (0,8%) – сильная боль по ВРШ, которая мешала основным потребностям.

Длительность заболевания с момента выявления составила от 3 до 8 лет.

Гинекологический анамнез был отягощен у 588 (100%) пациенток, у 185 (31,5%) из них отмечались заболевания шейки матки, у 154 (26,2%) – воспалительные заболевания органов малого таза, у 302 (51,4%) – гиперпластические процессы эндометрия, у 43 (7,3%) – доброкачественные образования яичников.

Соматический анамнез был отягощен у 588 (100%) пациенток: у 76 (12,9%) – сахарный диабет, у 500 (85,0%) – ожирение, у 55 (9,4%) – заболевание желудочно-кишечного тракта, у 515 (87,6%) – заболевания сердечно-сосудистой системы, у 270 (45,9%) – заболевания мочевыделительной системы.

При анализе локального статуса и результатов лабораторного исследования пациенток установлено, что до операции группы статистически не различались по критериям «наличие выделений», «жжение», «гиперемия», «отек» ($p > 0,05$), по данным бактериоскопии выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по наличию бактериального вагиноза, острого вагинита и атрофического вагинита, а также по спектру выявленных при бактериологическом исследовании возбудителей, характеру роста микрофлоры и ее чувствительности к стандартному набору антимикробных и антимикотических препаратов ($p < 0,05$) (табл. 3).

В первой группе незначительные выделения до операции были выявлены у 20 (44,4%) пациенток, умеренные – у 25 (55,6%), во второй группе незначительные – у 105 (73,9%) и умеренные – у 37 (26,1%), в третьей незначительные – у 128 (86,5%) и умеренные – у 20 (13,5%). Слабовыраженное жжение отмечали 5 (5,1%), 9 (3,8%) и 9 (3,5%),

● **Таблица 2.** Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп

● **Table 2.** Medical and social characteristics of patients from the compared groups

Параметры	Группа			p-значе- ние между группами
	Группа 1 (n = 98)	Группа 2 (n = 236)	Группа 3 (n = 254)	
Возраст, годы ($M \pm m$)	$62 \pm 3,6$	$54 \pm 2,4$	$68 \pm 5,6$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Индекс массы тела, kg/m^2 ($M \pm m$)	$34 \pm 3,8$	$35 \pm 3,5$	$33 \pm 2,8$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Характеристика менструальной функции n (%): • не нарушена • нарушена • постменопауза	- 38 (38,8) 60 (61,2)	- 202 (85,6) 34 (14,4)	- - 254 (100)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Болевой синдром (ВРШ), n (%): • не выражен • выражен	- 98 (100)	- 236 (100)	- 254 (100)	$p_{1-2} > 0,05$
Длительность заболевания ($M \pm m$), лет	$5,6 \pm 2,8$	$6,4 \pm 2,6$	$5,5 \pm 1,8$	$p_{1-2} > 0,05$
Беременность и ее исходы: • роды, n (%) • искусственные аборты, n (%) • выкидыш, n (%) • внематочная беременность, n (%)	98 (100,0) 80 (81,6) 21 (21,4) 2 (2,0)	236 (100,0) 186 (78,8) 45 (19,1) 5 (2,1)	254 (100,0) 185 (72,8) 30 (11,8) 10 (3,9)	$p_{1-2} > 0,05$
Сопутствующие гинекологические заболевания, n (%)	98 (100,0)	236 (100,0)	254 (100,0)	$p_{1-2} > 0,05$
Соматические заболевания, n (%)	98 (100,0)	236 (100,0)	254 (100,0)	$p_{1-2} > 0,05$

● **Таблица 3.** Оценка локального статуса и результатов лабораторного исследования до операции

● **Table 3.** Assessment of status localis and lab test results before surgery

Параметры	Группа			р-значе- ние между группами
	Группа 1 (n = 98)	Группа 2 (n = 236)	Группа 3 (n = 254)	
Наличие выделений, n (%)	45 (45,9)	142 (60,2)	148 (58,3)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
«Жжение», n (%)	5 (5,1)	9 (3,8)	9 (3,5)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
«Гиперемия», n (%)	5 (5,1)	14 (5,9)	17 (6,7)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
«Отек», n (%)	6 (6,1)	12 (5,1)	14 (5,5)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Бактериоскопическое исследование: • бактериальный вагиноз, n (%) • вагинит, n (%) • атрофический вагинит, n (%)	15 (15,3) 10 (1,0) 3 (3,1)	28 (11,9) 9 (3,8) -	12 (5,4) 8 (3,1) 17 (6,6)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Микрофлора влагалища: • палочковая, n (%) • кокковая, n (%) • смешанная, n (%)	65 (66,3) 28 (28,5) 5 (5,1)	192 (81,5) 37 (15,7) 5 (2,1)	217 (85,4) 12 (4,7) 25 (9,8)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Бактериологическое исследование, n (%): <i>Staphylococcus spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Mobiluncus sp.</i> <i>Bacteroides sp.</i> <i>Atopobium vaginae</i>	3 (3,1) 2 (2,0) 6 (6,1) 18 (18,4) 15 (15,3) 10 (10,2) 5 (5,1) 3 (3,1)	2 (1,0) 1 (0,3) 2 (1,0) 3 (12,7) 28 (11,9) 6 (2,5) 1 (0,3) 1 (0,3)	2 (1,0) 3 (1,2) 3 (1,2) 9 (3,5) 9 (3,5) 1 (0,3) 1 (0,3) 1 (0,3)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$

● **Таблица 4.** Особенности хирургического вмешательства и длительность госпитализации

● **Table 4.** Aspects of surgical intervention and length of hospital stay

Параметры	Группа			р-значение между группами
	Группа 1 (n = 98)	Группа 2 (n = 236)	Группа 3 (n = 254)	
Длительность хирургического вмешательства ($M \pm m$), мин	60 $\pm$ 15,6	70 $\pm$ 12,4	55 $\pm$ 13,8	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Объем интраоперационной кровопотери ($M \pm m$), мин	130 $\pm$ 50,8	150 $\pm$ 100,5	120 $\pm$ 100,8	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Длительность госпитализации ($M \pm m$), мин	2,1 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,1	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$

незначительную гиперемию – 5 (5,1%), 14 (5,9%) и 17 (6,7%), слабовыраженный отек – 6 (6,1%), 12 (5,1%) и 14 (5,5%) пациенток в советующих 1, 2, 3-й группах.

Полученные результаты выявили статистически значимые ($p < 0,05$) различия между группами по нарушениям микробиоценоза влагалища. Наличие микрофлоры во влагалище до операции было выявлено у всех пациенток, в т. ч. у 77 (13,1%) – кокковой флоры, у 474 (80,6%) – палочковой, у 35 (6,0%) – смешанной. При анализе результатов бактериологического исследования выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по спектру выявленных возбудителей, характеру роста микрофлоры и чувствительности к антибактериальным препаратам. Данные 102 пациента (17,3%) на предоперационном этапе получали соответствующее лечение, и при контрольном бактериоскопическом исследовании отсутствовали признаки воспалительного процесса и бактериального вагиноза.

При анализе хирургического вмешательства вагинальным доступом и длительности госпитализации данных пациенток не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами (табл. 4).

Через сутки после оперативного вмешательства на амбулаторный этап долечивания 490 (83,3%) пациенткам назначен препарат Депантол по 1 вагинальной свече 2 раза в сутки в течение 10 дней. Контрольные визиты осуществлялись через 14 и 30 дней после лечения.

При оценке локального статуса на 14-е сут. после лечения установлены достоверные различия ($p < 0,05$) между группами по наличию объективных признаков воспаления послеоперационной раны (рис. 1).

В первой группе гиперемия послеоперационного шва выявилась у 88,7% пациенток, причем у каждой четвертой женщины она была выражена умеренно, во второй и третьей группе – в 2,5 и 1,6% соответственно (ОШ 0,3 (ДИ: 0,11–0,71, $p < 0,05$), ОР 0,25 (ДИ: 0,14–0,46, $p < 0,05$)). Слабовыраженный отек послеоперационного шва у пациенток первой группы выявлен у 25,5%, во второй и третьей группе – у 2,5 и 1,6% соответственно (ОШ 0,67 (ДИ: 0,32–0,98, $p < 0,05$), ОР 0,88 (ДИ: 0,15–0,96, $p < 0,05$)). Жжение в первой группе у 35,7%, во второй и третьей – у 1,3 и 1,2% соответственно, что может быть обусловлено более высокой частотой нарушения микробиоценоза влагалища (ОШ 0,25 (ДИ: 0,11–0,58, $p < 0,05$), ОР 0,39 (ДИ: 0,18–0,85, $p < 0,05$)), характеризующегося развитием бактериального вагиноза (16,3%) в первой группе, 2,5 и 1,6% во второй и третьей группе соответственно (ОШ 0,12 (ДИ: 0,05–0,26, $p < 0,05$), ОР 0,14 (ДИ: 0,07–0,29, $p < 0,05$)), а также острого вагинита (23,5%) в первой группе и 0,8 и 1,6% во второй и третьей группе (ОШ 0,4 (ДИ: 0,16–0,86, $p < 0,05$), ОР 0,52 (ДИ: 0,22–0,92, $p < 0,05$)) (рис. 2).

При анализе результатов бактериологического исследования отделяемого из половых путей спустя 14 сут. после лечения установлено, что рост условно патогенной микрофлоры в значительном количестве КОЕ/мл в 2,5 раза выше у пациенток первой группы по сравнению с пациентками второй и третьей группы ($p < 0,05$) (рис. 3).

Развитие бактериального вагиноза и острого вагинита в послеоперационном периоде стойко коррелировало

с наличием аналогичного дисбиоза на предоперационном этапе в анамнезе с большей выраженностью у пациенток первой группы.

Пациенткам первой группы: 16 (16,3%) и 23 (23,5%) – после диагностики бактериального вагиноза и острого вагинита по результатам бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого из половых путей назначена терапия препаратом Депантол по 1 свече два раза в день в течение 10 дней вагинально.

Пациентки второй – 6 (2,5%) и 2 (0,8%) и третьей – 4 (1,6%) и 4 (1,6%) группы, у которых диагностирован бактериальный вагиноз и острый вагинит, продолжили прием препарата Депантол до 20 дней.

Побочные реакции на препарат Депантол не были выявлены ни у одной пациентки. Индивидуальной непереносимости препарата в ходе исследования, а также осложнений при приеме препарата не отмечалось, все пациентки имели высокие баллы по шкале комплаентности и были удовлетворены терапией. Переносимость препарата пациентками хорошая, ни одна пациентка в течение исследования не отказывалась от приема препарата.

При оценке локального статуса на 30-е сут. после лечения не было установлено достоверных различий ($p > 0,05$) между группами по наличию объективных признаков воспаления послеоперационной раны. У 3 (3,1%) пациенток первой группы выявлена незначительная гиперемия послеоперационного шва; 39 (39,8%) пациенток первой группы получили лечение по поводу бактериального вагиноза и острого вагинита, возникшего в послеоперационном периоде. При контрольном бактериоскопическом и бактериологическом исследовании отделяемого из половых путей нарушений микробиоценоза влагалища не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

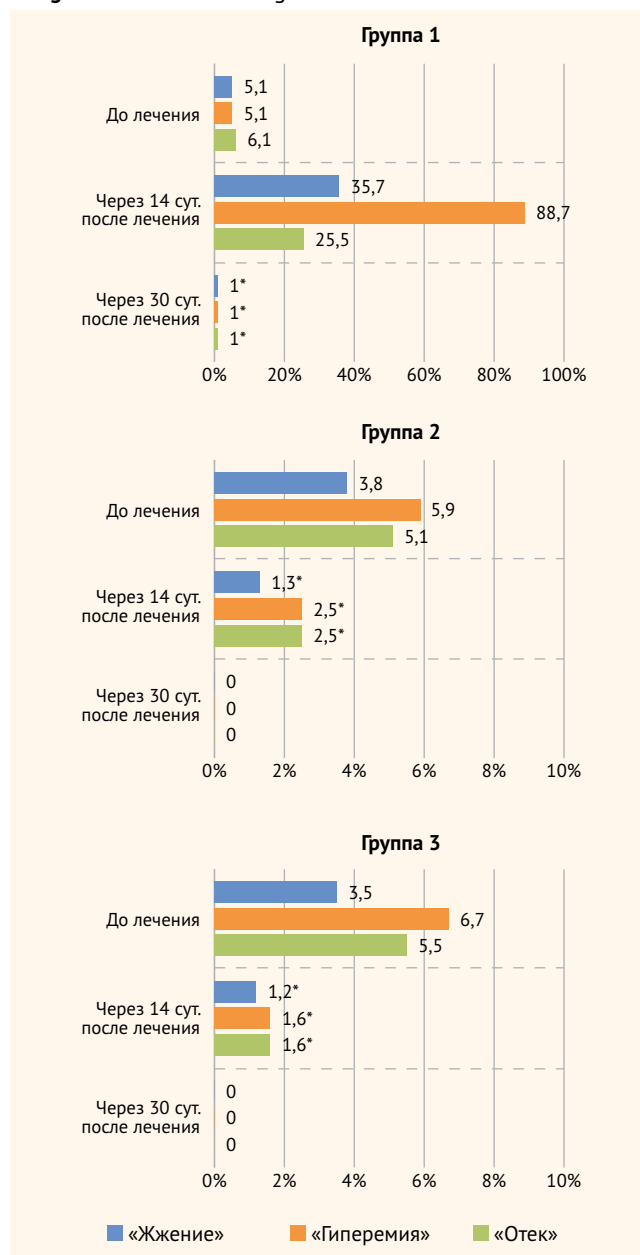
Важными элементами рационального ведения пациентов после оперативных вмешательств вагинальным доступом является не только обеспечение оптимального хирургического воздействия, но и грамотное выстраивание послеоперационного периода с целью наиболее благоприятного восстановления тканей и улучшения репаративных свойств [10].

Огромное значение в ведении послеоперационного периода приобретает выбор эффективного метода терапии, что обусловлено ранней выпиской из стационара и создает существенный риск развития послеоперационных осложнений, характеризующийся инфицированием области оперативного вмешательства ввиду длительного существования анатомического дефекта, нарушением процессов эпителизации послеоперационной раны, регенеративный потенциал которой у большинства пациенток снижен как минимум в силу возраста [15, 18, 19].

Проблема развития осложнений инфекционного генеза, как правило, проявляется патологическими выделениями из половых путей, локальной болезненностью, уплотнением, припухлостью и отеком, покраснением и различными общеклиническими симптомами [21]. Частота возникновения таких осложнений в литературе варьирует от 1 до 68% в зависимости от вида хирургического вмешательства,

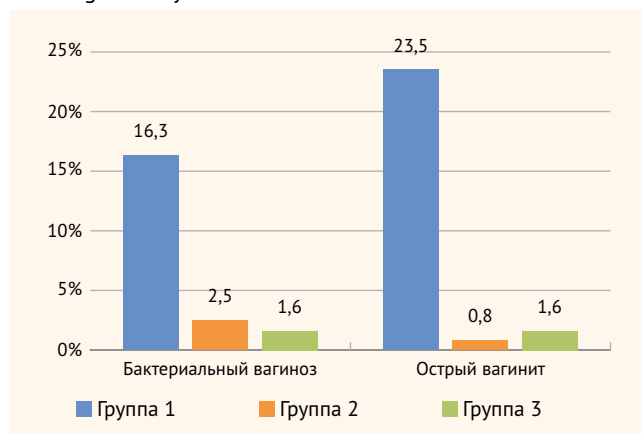
● **Рисунок 1.** Динамика изменения локального статуса после лечения

● **Figure 1.** Trends of changes in status localis after treatment

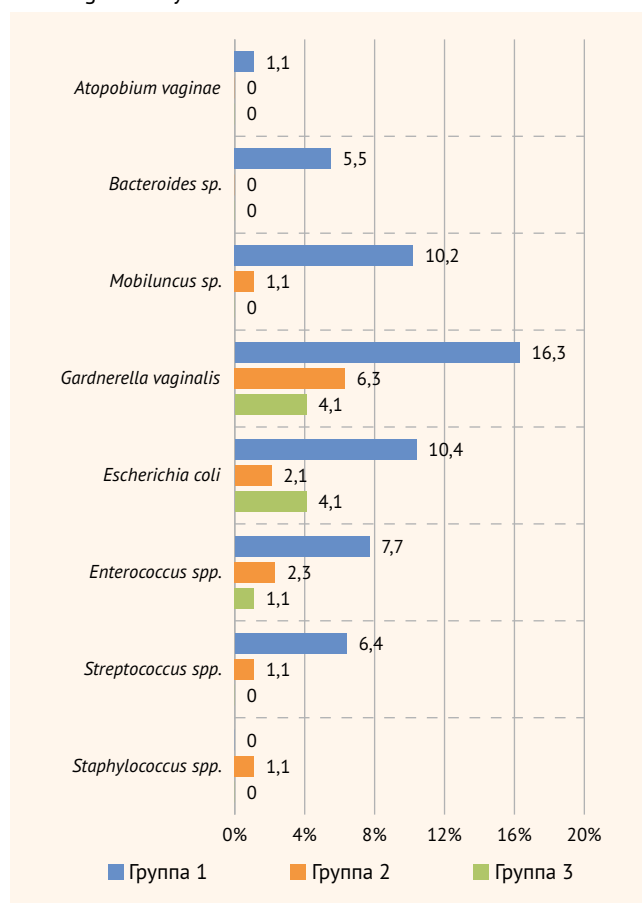


типа синтетического материала, выраженности ответной реакции организма и наличия сопутствующей коморбидной патологии [22]. В нашем исследовании клинические симптомы, такие как гиперемия, отек, жжение, через 14 сут. после лечения отмечались у 49,9% пациенток первой группы, у 2,1% из второй, а также у 1,5% из третьей, что может свидетельствовать о благоприятном влиянии препарата Депантол на процессы трофики и регенерации тканей влагалища, что подтверждается на 25% менее выраженной гиперемией послеоперационной раны у пациенток второй и третьей группы, чем у пациенток первой группы (ОШ 0,3 (ДИ: 0,11–0,71, $p < 0,05$), ОР 0,25 (ДИ: 0,14–0,46, $p < 0,05$)), а также отсутствием тенденции к нарастанию отека на 14-е сут. послеоперационного периода, характерного для пациенток первой группы.

● **Рисунок 2.** Результаты бактериоскопического исследования отделяемого из половых путей через 14 дней после лечения
 ● **Figure 2.** Results of bacterioscopic examination of vaginal discharge 14 days after treatment



● **Рисунок 3.** Результаты бактериологического исследования отделяемого из половых путей через 14 дней после лечения
 ● **Figure 3.** Results of bacteriological examination of vaginal discharge 14 days after treatment



При анализе результатов бактериоскопического и бактериологического исследования через 14 сут. после лечения бактериальный вагиноз диагностирован на 12% чаще (ОШ 0,12 (ДИ: 0,05–0,26, $p < 0,05$), ОР 0,14 (ДИ: 0,07–0,29, $p < 0,05$)), острый вагинит – на 40% чаще у пациенток в первой группе по сравнению со второй и третьей (ОШ 0,4 (ДИ: 0,16–0,86, $p < 0,05$), ОР 0,52 (ДИ: 0,22–0,92, $p < 0,05$)).

Развитие бактериального вагиноза и острого вагинита в послеоперационном периоде стойко коррелировало с наличием аналогичного дисбиоза на предоперационном этапе в анамнезе с большей выраженностью у пациенток первой группы.

Принимая во внимание патогенетические особенности развития воспалительных заболеваний верхних отделов органов малого таза (восходящий путь инфицирования), бактериальный вагиноз и острый вагинит будут выступать факторами риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза и неблагоприятных исходов хирургического лечения [10, 23]. В связи с этим этиотропная терапия должна быть направлена на элиминацию патогенов как до проведения оперативного вмешательства, так и в послеоперационном периоде как профилактика развития воспалительного процесса.

Индивидуальный выбор лекарственного средства зависит от клинического течения заболевания, результатов клинико-лабораторных исследований, а также от особенностей действия препарата, показаний и противопоказаний к его применению, возможности приобретения препарата и др. Основные пути введения препаратов: системный и местный (локальный). Локальная терапия обладает рядом преимуществ: быстрое попадание в очаг инфекции и быстрое действие, отсутствие системного влияния, минимальный риск побочных эффектов, возможность применения у больных с экстрагенитальной патологией (особенно при локализованных формах инфекционного процесса: острые вульвиты, вагиниты, цервициты или обострения хронических процессов влагалища и шейки матки), удобство и простота применения. Одним из таких препаратов является Депантол®. Действующими веществами вагинальных суппозиториев Депантол® являются хлоргексидина биглюконат, декспантенол и полиэтиленоксидная основа, за счет чего он оказывает антисептическое, регенерирующее и метаболическое действие (антисептик + репаративный комплекс) [20]. Вагинальные суппозитории Депантол, содержащие в качестве действующих веществ хлоргексидин и декспантенол, в опыте *in vitro* показали высокую активность в отношении всех изучаемых 244 (100%) клинических изолятов микроорганизмов, выделенных из урогенитального тракта беременных и небеременных женщин, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, анаэробные бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом, *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida* (как *albicans*, так и *non-albicans*). Они могут быть рекомендованы для лечения пациенток с вагинальными инфекциями различной этиологии, включая микст-инфекции [24]. В другом исследовании установлено, что среди компонентов препарата Депантол эффективность хлоргексидина 1% по действию на бактериальные пленки в отношении *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, как *Candida albicans*, так и *Candida non-albicans* (*C. parapsilosis* и *C. glabrata*), была 100%. В отношении других микроорганизмов она

составила 70% [18]. Поэтому у пациенток второй и третьей группы, у которых было диагностировано нарушение микробиотоза влагалища, терапия препаратом Депантол была продолжена до 20 сут., а пациенткам первой группы, у которых диагностирован бактериальный вагиноз и острый вагинит, терапия назначена была на 10 дней.

При анализе результатов бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого из половых путей спустя 30 сут. после лечения не было выявлено признаков дисбиоза влагалища, что свидетельствует о высокой эффективности препарата Депантол при лечении бактериального вагиноза и острого вагинита, вызванного *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, у пациенток после оперативного лечения вагинальным доступом.

Результаты исследования свидетельствуют о безопасности применения препарата Депантол у пациенток после операций, выполняемых вагинальным доступом, для профилактики и лечения воспалительных осложнений в послеоперационном периоде и улучшения трофики и регенерации послеоперационной раны. Вместе с тем очевидно, что

у пациенток, у которых на предоперационном этапе диагностировано нарушение микробиотоза влагалища, целесообразно продлить терапию препаратом Депантол до 20 сут. в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Депантол с высокой комплаентностью, хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности, соответствующий принципам FTS-активного ведения послеоперационного периода у пациенток после вагинальных оперативных вмешательств, с целью ускорения выздоровления за счет оптимизации реабилитации, снижения микробной контаминации влагалища и усиления процессов эпителизации послеоперационной раны, а также для лечения возникших нарушений микробиотоза влагалища инфекционного генеза.



Поступила / Received 22.11.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2025
Принята в печать / Accepted 27.02.2025

Список литературы / References

- Noé G.K. Genital prolapse surgery: what options do we have in the age of mesh issues? *J Clin Med*. 2021;10(2):267. <https://doi.org/10.3390/jcm10020267>.
- Беженарь ВФ, Линде ВА, Плеханов АН (ред.). *Влагалищный доступ в гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 200 с. <https://doi.org/10.33029/9704-8150-9-VIG-2024-1-200>.
- Maier C, Yeung E, Haya N, Christmann-Schmid C, Mowat A, Chen Z et al. Surgery for women with apical vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD012376. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012376.pub2>.
- Лапина ИА, Доброхотова ЮЗ, Таранов ВВ, Чирвон ТГ, Волкова П, Малахова АА. Комплексное ведение пациенток с пролапсом тазовых органов и метаболическим синдромом. *Гинекология*. 2021;23(3):260–266. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200962>.
- Лапина ИА, Доброхотова ЮЗ, Таранов ВВ, Чирвон ТГ, Волкова П, Малахова АА. Comprehensive management of patients with pelvic organ prolapse and metabolic syndrome. *Gynecology*. 2021;23(3):260–266. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200962>.
- Balgobin S, Balk EM, Porter AE, Misal M, Grisales T, Meriwether KV et al.; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Enabling Technologies for Gynecologic Vaginal Surgery: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2024;143(4):524–537. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005522>.
- Lowenstein L, Mor O, Matanes E, Justman N, Stuart A, Baekelandt J. Conventional vaginal approach vs. transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery for treating apical prolapse, a randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;303:180–185. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.10.032>.
- Miranne JM, Gabriel I, Cohen SL, Abdalian T, Ajao MO, Minassian VA. Oxycodone Use During the Postoperative Period After Hysterectomy for Benign Indications. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2022;28(2):90–95. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000001084>.
- Худoley ЕП, Ищенко АИ, Александров ЛС, Ищенко АА. Применение принципов fast track хирургии в лечении тазового пролапса. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2019;6(2):98–102. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-2-98-102>.
- Khudoley EP, Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA. Application of the fast track principles of surgery in the treatment of a paz prolapse. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2019;6(2):98–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-2-98-102>.
- Волков ОА, Шрамко СВ, Марченко ЕЕ, Карапетян АЖ, Власенко АЕ. Влияние технологии ускоренного восстановления на результаты лапароскопических негистерэктомических операций. *Акушерство и гинекология*. 2024;(9):99–107. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.155>.
- Volkov OA, Shramko SV, Marchenko EE, Karapetyan AJ, Vlasenko AE. The impact of Fast Track Surgery technology on the outcomes of laparoscopic non-hysterectomy interventions. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(9):99–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.155>.
- Доброхотова ЮЗ, Лапина ИА, Тян АГ, Таранов ВВ, Чирвон ТГ, Глебов НВ, Кайкова ОВ. Профилактика инфекционных осложнений после операции по поводу пролапса гениталий. *Акушерство и гинекология*. 2024;(4):139–146. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.70>.
- Dobrokhotova YuE, Lapina IA, Tyan AG, Taranov VV, Chirvon TG, Glebov NV, Kaykova OV. Prevention of infectious complications after genital prolapse surgery. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(4):139–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.70>.
- Nowakowski Ł, Gączyński K, Dybowski M, Typek R, Dawidowicz A, Miotła P, Olcha P, Rechberger T. Effects of topical dehydroepiandrosterone therapy in women after pelvic organ prolapse surgery. *Menopause*. 2023;30(6):629–634. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002183>.
- Sogaard NB, Glavind K. Complications and re-operations after tension-free vaginal tape operation in women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2021;32(1):159–166. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04402-5>.
- Lundmark Drca A, Alexandridis V, Andrada Hamer M, Telemann P, Söderberg MW, Ek M. Dyspareunia and pelvic pain: comparison of mid-urethral sling methods 10 years after insertion. *Int Urogynecol J*. 2024;35(1):43–50. <https://doi.org/10.1007/s00192-023-05585-3>.
- Daly JO, Frazer M, Cartwright R, Veit-Rubin N, Giles M. The role of microbial colonisation and infection in pelvic floor mesh complications and implications for management: a commentary. *BIOG*. 2020;127(2):260–263. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15965>.
- Манухин ИБ, Манухина ЕИ, Сафарян ИР. Санация влагалища как способ профилактики послеоперационных осложнений у пациенток с различной гинекологической патологией. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(4):322–327. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-4-322-327>.
- Manukhin IB, Manukhina EI, Safaryan IR. Vaginal hygiene to prevent post-operative complications in various gynecological diseases. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(4):322–327. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-4-322-327>.
- Ciarolla AA, Lapin N, Williams D, Chopra R, Greenberg DE. Physical approaches to prevent and treat bacterial biofilm. *Antibiotics*. 2022;12(1):54. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010054>.
- Harris JB, Monir RL, Schoch JJ. Chlorhexidine gluconate for antiseptics in preterm neonates: A review of safety and efficacy. *Pediatr Dermatol*. 2024;41(5):786–792. <https://doi.org/10.1111/pde.15709>.
- Шалепов КВ, Спасибова ЕВ, Будилова ОВ, Крысанова АА, Хуснутдинова ТА, Чеберя АС и др. Оценка эффективности in vitro компонентов препарата «Депантол» против биопленок, сформированных вагинальными микроорганизмами. *Акушерство и гинекология*. 2024;(10):158–166. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.256>.
- Shalepo KV, Spasibova EV, Budilovskaya OV, Krysanova AA, Khusunutdinova TA, Cheberya AS et al. Evaluation of the in vitro effectiveness of the Depantol components on biofilms produced by vaginal microorganisms. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(10):158–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.256>.
- Назарова НМ, Некрасова МЕ, Довлетханова ЭР, Абакарова ПР. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;(3):17–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-17-23>.
- Nazarova NM, Nekrasova ME, Dovletkhanova ER, Abakarova PR. Vaginitis and cervicitis: choice of an effective therapy method (literature review). *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(3):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-17-23>.
- Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Оразов МР, Тулупова МС, Пестрикова ТЮ, Яромлинская МИ, Рымашевский АН. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифи-

- ческой и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;(8):150–158. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.150-158>.
- Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Orazov MR, Tulupova MS, Pestrikova TYu, Yarmolinskaya MI, Rymashevsky AN. Results of a multicenter observational study: therapy for acute non-specific and mixed vaginitis in reproductive-aged patients. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2019;(8):150–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.8.150-158>.
21. Лапина ИА, Доброхотова ЮЭ, Таранов ВВ, Чирвон ТГ. Профилактика дисбиотических и воспалительных заболеваний влагалища и вульвы после хирургической коррекции генитального пролапса и стрессового недержания мочи. *Гинекология*. 2020;22(6):111–114. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200547>.
- Lapina IA, Dobrokhotova JE, Taranov VV, Chirvon TG. Prevention of dysbiotic and inflammatory diseases of the vagina and vulva after surgical correction of genital prolapse and stress urinary incontinence. *Gynecology*. 2020;22(6):111–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200547>.
22. Daly JO, Frazer M, Cartwright R, Veit-Rubin N, Giles M. The role of microbial colonisation and infection in pelvic floor mesh complications and implications for management: a commentary. *BJOG*. 2020;127(2):260–263. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15965>.
23. Баринаева ЭК, Арютин ДГ, Ордиянц ЕГ, Ордиянц ИМ, Зулумян ТН, Камарова ЗН. Mesh-ассоциированные осложнения в гинекологии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):102–107. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-102-107>.
- Barinova EK, Aryutin DG, Ordians EG, Ordians IM, Zulumyan TN, Kamarova ZN. Mesh-associated complications in gynecology. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2021;9(3):102–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-102-107>.
24. Савичева АМ, Спаськова ЕВ, Шалено КВ. Исследование чувствительности клинических изолятов микроорганизмов, выделенных из урогенитального тракта женщин, к действующим веществам, входящим в состав препарата Депаптон. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(1):86–91. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901192>.
- Savicheva AM, Spasibova EV, Shalepo KV. Investigation of the susceptibility of clinical microbial isolates from the female urogenital tract to the active ingredients contained in Depanhol. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(1):86–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901192>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Э. Доброхотова, А.Э. Маркаров, Т.С. Котомина, Э.А. Маркова, О.А. Слюсарева

Написание текста – О.А. Слюсарева, Э.А. Маркова, С.А. Хлынова

Сбор и обработка материала – О.А. Слюсарева, Э.А. Маркова

Редактирование – С.А. Хлынова, Э.А. Маркова, О.А. Слюсарева

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Э. Маркаров, Ю.Э. Доброхотова

Contribution of authors:

Concept of the article – Julia E. Dobrokhotova, Arnold E. Markarov, Tatiana S. Kotomina, Eleonora A. Markova, Olga A. Slyusareva

Text development – Olga A. Slyusareva, Eleonora A. Markova, Svetlana A. Khlynova

Collection and processing of material – Olga A. Slyusareva, Eleonora A. Markova

Editing – Svetlana A. Khlynova, Eleonora A. Markova, Olga A. Slyusareva

Approval of the final version of the article – Arnold E. Markarov, Julia E. Dobrokhotova

Информация об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrokhotova@mail.ru

Маркаров Арнольд Эдуардович, к.м.н., главный врач, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru

Котомина Татьяна Сергеевна, к.м.н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5660-2380>; gkb36@zdrav.mos.ru

Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlynova@mail.ru

Маркова Элеонора Александровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Слюсарева Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru

Information about the authors:

Julia E. Dobrokhotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; pr.dobrokhotova@mail.ru

Arnold E. Markarov, Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; gkb36@zdrav.mos.ru

Tatiana S. Kotomina, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology Care, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5660-2380>; gkb36@zdrav.mos.ru

Svetlana A. Khlynova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; doc-khlynova@mail.ru

Eleonora A. Markova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; markova.eleonora@mail.ru

Olga A. Slyusareva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; Lelechka.86@mail.ru

Биологически активные добавки при стресс-зависимых нарушениях менструального цикла

И.В. Кузнецова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

Т.В. Кочемасова, Tatkoc@mail.ru

¹ ООО «Витбиомед+»; 109544, Россия, Москва, ул. Новорогожская, д. 8

Резюме

Стресс-зависимые нарушения менструального цикла (НМЦ) являются распространенной причиной обращения за гинекологической помощью. Будучи функциональными по своему происхождению, они требуют не столько гормонального вмешательства, сколько восстановления адаптационного резерва, по крайней мере, на первом этапе лечения. Как устойчивость к действию стрессоров, так и предрасположенность к формированию стресс-зависимых нарушений определяются генетическими и модифицируемыми факторами, а среди последних большое значение имеет нутритивный статус организма. С целью его коррекции широко используются витамины, минералы и растительные экстракты, обладающие антиоксидантными и регулируемыми нейроэндокринным стрессовым ответ свойствами. Комплексы таких веществ могут применяться в соответствии с физиологическими потребностями фолликулярной/пролиферативной и лютеиновой/секреторной фаз менструального цикла. Биологически активные вещества, получаемые из пищи, участвуют в формировании системного нейрорегуляторного ответа и адаптации к стрессу на клеточном уровне. Их действие многогранно и разнонаправленно, в т. ч. оно значимо для нормального функционирования органов репродуктивной системы. Альтернативные или вспомогательные средства все чаще используются в терапии самых разнообразных заболеваний и патологических состояний. Краткосрочные нарушения менструального цикла по типу олигоменореи или высокая вариабельность ритма менструаций в результате действия стрессовых факторов могут компенсироваться в рамках терапевтической модификации образа жизни с помощью БАД с антиоксидантами и адаптогенными свойствами без дополнительного назначения гормональной терапии. При других нарушениях менструального цикла или эндокринных заболеваниях БАД могут применяться как вспомогательное нелекарственное средство в комплексной терапии.

Ключевые слова: менструальный цикл, стресс, гипоталамическая дисфункция, нерегулярные менструации, олигоменорея, аменорея, аномальные маточные кровотечения, витамины, растительные экстракты, биологически активные добавки к пище

Для цитирования: Кузнецова ИВ, Кочемасова ТВ. Биологически активные добавки при стресс-зависимых нарушениях менструального цикла. *Медицинский совет*. 2025;19(4):86–94. <https://doi.org/10.21518/ms2025-167>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biologically active food additives in stress-related menstrual cycle disorders

Irina V. Kuznetsova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-5541-3767>, ms.smith.ivk@gmail.com

Tatiana V. Kochemasova, Tatkoc@mail.ru

¹ LLC Vitbiomed+; 8, Novorogorskaya St., Moscow, 109544, Russia

Abstract

Stress-related menstrual cycle disorders (MCDs) is a common reason for seeking gynecological care. Due to their functional origin, MCDs need better adaptive reserve restoration rather than hormonal intervention, at least at the first stage of treatment. Resistance against the action of stressors and predisposition to develop stress-related disorders are determined by genetic and modifiable factors, not least of which is the nutritional status of individuals. The nutritional status can be corrected by a wide use of vitamins, minerals and plant extracts with antioxidant effects and properties regulating neuroendocrine response to stress. Such nutrient substances may be administered in accordance with the physiological needs of the follicular/proliferative and luteal/secretory phases of the menstrual cycle. Biologically active food additives derived from foods contribute to the development of a systemic neurohormonal response and cell adaptation to stress. They have comprehensive and multidirectional effects, which are important for the proper functioning of the reproductive system. Alternative or supplemental products are increasingly used in the therapy of any and all diseases and pathological conditions. Short-term menstrual cycle disorders such as oligomenorrhea or high variability in cycle length due to stress factors can be resolved in the context of therapeutic lifestyle modification using biologically active food additives with antioxidants and adaptogenic effects without additional prescription of hormone therapy. Biologically active food additives can be used as supplemental non-medicinal products as part of complex therapy in other menstrual cycle disorders or endocrine diseases.

Keywords: menstrual cycle, stress, hypothalamic dysfunction, irregular menstruation, oligomenorrhea, amenorrhea, abnormal uterine bleeding, vitamins, plant extracts, biologically active food additives

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные нарушения менструального цикла (НМЦ), не имеющие отчетливого органического субстрата и возникающие в ответ на стрессовую нагрузку, представляют собой распространенную причину обращения за гинекологической помощью, особенно среди молодых женщин [1]. Эти расстройства обычно связаны с ановуляцией и клинически могут проявляться нерегулярным (вариабельным) ритмом менструаций, аномальными маточными кровотечениями (АМК), олигоменореей или аменореей. Как самостоятельные диагнозы, перечисленные категории могут использоваться только после исключения структурных причин нарушений овуляции, включая эндокринные гинекологические и негинекологические заболевания. Разнообразные формы стресс-зависимых НМЦ подразделяются на функциональную гипоталамическую аменорею (ФГА), нормогонадотропную гипоталамическую дисфункцию и эпизоды сиюминутных расстройств, таких как острое АМК или спорадическая задержка менструации. Возможно также возникновение нарушений, ассоциированных с регулярным менструальным циклом, среди которых обильные менструальные кровотечения, дисменорея, циклическая масталгия и предменструальный синдром (ПМС).

Функциональные НМЦ развиваются в результате действия психологического, физического и/или метаболического дистресса, который сопровождается избыточной активностью стрессовой системы или недостаточным потенциалом стресс-лимитирующего нейроэндокринного ответа. Изменение баланса гипоталамо-гипофизарных гормонов нарушает циклическую деятельность эндокринной репродуктивной оси [2], которая может спонтанно вернуться к нормальному статусу при устранении стрессового фактора или переходе в аллостатическое состояние. В свою очередь, длительное функционирование организма в условиях аллостаза может стать основой для развития хронических заболеваний, связанных со стойким гормональным дисбалансом или структурной патологией репродуктивной системы, поэтому игнорировать стресс-зависимые НМЦ нельзя.

Клинический паттерн функциональных НМЦ варьирует от регулярного менструального цикла с нарушением овуляции до длительной аменореи. Нейроэндокринной основой НМЦ является изменение характера секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (гонадолиберин, ГнРГ), которое формирует функциональную гипоталамическую аменорею (ФГА) или нормогонадотропную гипоталамическую дисфункцию, в ряде случаев также манифестирующую аменореей (НГА). Клиническая практика чаще предоставляет нарушения овуляции, связанные с гипоталамической дисфункцией. Происхождение НМЦ у молодых женщин, разумеется, может носить и «органический» характер, поэтому функциональная природа расстройства

в индивидуальных случаях устанавливается после исключения других возможных причин.

По причине своего гипоталамического происхождения функциональные НМЦ часто сопровождаются психическими, поведенческими и психосоматическими симптомами, снижающими качество жизни [3], также требующими клинической оценки и лечения. Маркером дистресса обычно является тревога, но при длительном стрессовом воздействии возможно формирование депрессии [4]. Психические нарушения развиваются на фоне истощения энергетического потенциала клеточных структур центральной нервной системы (ЦНС). Обнаружено, что с развитием аффективных расстройств связана митохондриальная дисфункция, закладывающая в патогенез клинических нарушений фундаментальные процессы нарушения синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), клеточной сигнализации, дифференцировки и роста [5].

Митохондриальная дисфункция вплетается в сложный патогенез комплексных нарушений здоровья у женщин, переживающих хронический стресс [6]. В митохондриях экспрессируются ферменты стероидогенеза, включая переносчики холестерина StAR (steroidogenic acute regulatory protein) и TSPO (translocator protein), CYP11A1, конвертирующий холестерин в прегненолон, который затем превращается в тестостерон, и далее – в эстрадиол под действием ароматазы или в дигидротестостерон при участии 5 α -редуктазы [7]. Процессы биосинтеза половых гормонов, таким образом, во многом зависят от деятельности митохондрий и могут нарушаться при митохондриальной дисфункции в ЦНС и периферических тканях.

ПОДДЕРЖКА СТРЕССОВОЙ АДАПТАЦИИ КАК СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Как устойчивость к действию стрессоров, так и предрасположенность к формированию стресс-зависимых нарушений определяются генетическими и модифицируемыми факторами, а среди последних большое значение имеет нутритивный статус организма [8]. Состояние высокой адаптационной способности достигается при обеспечении организма пищей, содержащей необходимый набор макро- и микронутриентов [9, 10]. Микронутриентный дефицит, таким образом, может стать самостоятельной причиной маладаптации. Высокая распространенность недостаточного потребления витаминов и минералов, повсеместно наблюдаемая в настоящее время [10, 11], увеличивает вероятность нарушений, обусловленных дистрессом.

Витамины, минералы и другие биологически активные вещества, получаемые из пищи, участвуют в формировании системного нейрогормонального ответа и адаптации к стрессу на клеточном уровне¹ [12, 13]. Их действие много-

¹ World Health Organization. Coping with stress during the 2019-nCoV outbreak. Geneva: WHO; 2020.

гранно и разнонаправленно, в т. ч. оно значимо для нормального функционирования органов репродуктивной системы. Альтернативные или вспомогательные средства все чаще используются в терапии самых разнообразных заболеваний и патологических состояний [14–18]. Недавно возникшие в ответ на высокую стрессовую нагрузку НМЦ могут полностью разрешиться без гормональной терапии, только при использовании средств, направленных на восстановление адаптационного резерва, но подбор этих средств должен быть разумным. Рассмотрим некоторые из них.

Глутаминовая кислота

Глутаминовая кислота (глутамат) – органическое соединение, входящее в состав белков всех известных живых организмов и играющее самостоятельную роль нейротрансмиттера в ЦНС вместе с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК). Нарушения в возбуждающей (глутамат) и/или тормозной (ГАМК) нейротрансмиссии и пластичности нейронов могут приводить к aberrантным функциональным связям в крупных сетях мозга. Дисфункция нейрональных сетей, связанная с изменением уровней глутамата и ГАМК, выявляется при психических заболеваниях, посттравматических состояниях и стрессогенных воздействиях как в эксперименте на животных, так и в клинических исследованиях у людей [19–21].

Глутаматергическая сеть поддерживает когнитивные функции, особенно в лимбической системе, включая формирование связей гиппокампа с лобной корой. На моделях хронического стресса у грызунов и приматов были продемонстрированы структурные изменения гиппокампа и префронтальной коры [22, 23], которые также обнаруживаются при обследовании пациентов с депрессией. Эти изменения демонстрируют необратимые последствия стресс-зависимых нарушений центральной регуляции, которых можно избежать, своевременно обращая вспять физиологические нейрохимические расстройства, обусловленные дисфункцией нейрональной системы ГАМК/глутамат, и получая клинический антидепрессивный ответ [21].

Нарушения таламо-кортикальной активности сети глутаматергических нейронов и дисфункция N-метил-D-аспарат- (NMDA) рецепторов могут влиять на деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [24, 25], что подтверждается экспериментами на грызунах и результатами клинических исследований [26, 27]. Возникновение аменореи при этом ассоциировано с альтерациями секреции кортизола [28], что предполагает участие в патофизиологическом процессе стрессового ответа и нейроэндокринной оси «кортиколиберин – адренокортикотропный гормон – надпочечники».

Исходя из взаимосвязи нейрональной сети глутамата с эндокринной репродуктивной осью, применение глутаминовой кислоты в виде биологически активной добавки (БАД) к пище можно считать обоснованным. Легкий стимулирующий и ноотропный эффект глутамата особенно актуален для пациенток, испытывающих высокую психосоциальную нагрузку, а также имеющих в клиническом портрете симптомы депрессии или снижение когнитивных способностей.

Фолиевая кислота

Фолат, водорастворимый витамин В9 – важнейший кофермент реакций переноса метильной и других групп в цикле однокарбоновых кислот [29], необходимый для кроветворения, биосинтеза нуклеотидов, репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и метаболизма аминокислот [30]. Сопутствующим эффектом адекватного метилирования в цикле однокарбоновых кислот является противодействие окислительному стрессу [31], которое достигается путем контроля уровня гомоцистеина в крови [32, 33]. Эти функции фолиевой кислоты важны для сохранения здоровья головного мозга, в т. ч. при высокой стрессовой нагрузке.

Известно, что дефицит фолиевой кислоты связан с умеренной депрессией, раздражительностью, нарушениями сна и когнитивной дисфункцией. Этот феномен помогает объяснить эффекты фолатов в ЦНС. Прежде всего, в условиях фолатной недостаточности невозможно быстрое клеточное обновление нейроглии, необходимое для ее нормальной функции. Кроме того, фолаты прямо взаимодействуют с норадренергическими ($\alpha 1$ и $\alpha 2$) и серотонинергическими (5-hydroxytryptamine – 5-HT1A и 5-HT2A/2C) рецепторами. Наконец, развивающаяся в результате дефицита витаминов группы В гипергомоцистеинемия вызывает окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию, повышая риск цереброваскулярных осложнений [34]. Избыток гомоцистеина может оказывать и прямое повреждающее действие на нервные клетки и митохондрии. При пониженной концентрации глицина гомоцистеин действует как его частичный антагонист, конкурируя за N-глутаматный рецептор, в результате чего наблюдается гиподисфункция глутаматергической трансмиссии, приводящая к описанным ранее депрессивным и когнитивным расстройствам [34].

Гипергомоцистеинемия и обусловленный ею окислительный стресс оказывают непосредственное влияние на репродуктивную ось [35]. Повышенная концентрация гомоцистеина в плазме крови ассоциировалась со сниженным уровнем общего эстрадиола в течение менструального цикла (скорректированное процентное изменение на единицу прироста гомоцистеина –2,3%), повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в перiovуляторный период (2,4%) и сниженным прогестероном в лютеиновой фазе (–6,5%). Более высокие концентрации фолатов в сыворотке крови были связаны с увеличением уровня прогестерона (скорректированное процентное изменение на единицу прироста фолатов 1,0%). Повышенные концентрации гомоцистеина, напротив, ассоциировались с 33% увеличением риска спорадической ановуляции, а соотношение «фолаты/гомоцистеин» прямо коррелировало со снижением риска ановуляции [35]. Другое проспективное исследование, включившее анализ данных 9 559 женщин, показало, что прием фолиевой кислоты ≥ 400 мкг/день связан с увеличением частоты зачатия по сравнению с более низким уровнем дотации (коэффициент фертильности 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98) или ее отсутствием (0,49; 95% ДИ 0,31–0,77) [32]. Эти данные обосновывают прием фолиевой кислоты у женщин с функциональными стресс-зависимыми НМЦ.

В женской репродукции фолиевая кислота нужна для созревания и сохранения качества ооцитов, имплантации, эмбриогенеза, плацентации, роста и развития органов плода во время беременности [36–38]. Профилактика акушерских осложнений и нежелательных перинатальных исходов требует создания депо фолатов на этапе прегравидарной подготовки и продолжения дотации витамина во время беременности [39].

Аскорбиновая кислота

Аскорбиновая кислота (витамин С) используется во многих областях медицины с профилактическими и лечебными целями [40]. В процессе стрессовой адаптации аскорбиновая кислота обслуживает секрецию кортиколиберина и тиролиберина, регулирует свертывание крови, проницаемость капилляров, ангиогенез и созревание матрикса соединительной ткани. Витамин С улучшает способность организма усваивать кальций и железо, а также связывать и выводить токсичные металлы – медь, свинец и ртуть, оказывает протективное действие по отношению к другим витаминам. Важно заметить, что при участии витамина С происходит регенерация α -токоферола, и поэтому дефицит аскорбиновой кислоты может привести к недостаточности витамина Е.

Витамин С участвует в секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ, регулируя в гонадотрофах гипофиза специальный трансмембранный канал, вместе с витамином Е защищает яичники от токсического воздействия и окислительного стресса [41]. В эксперименте витаминные-антиоксиданты восстанавливали репродуктивный цикл на моделях индуцированного синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) с несколько большей эффективностью витамина С [42], повышали общую антиоксидантную способность и снижали уровень малондиальдегида. Антиоксидантное действие было связано с экспрессией матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и гемоксигеназы-1.

Множественные положительные эффекты аскорбиновой кислоты позволяют назначать ее женщинам с компрометированным антиоксидантным статусом, особенно при метаболических заболеваниях, сниженном иммунитете и для профилактики последствий окислительного стресса во время использования гормональных препаратов на основе половых стероидов [43]. Применение аскорбиновой кислоты у женщин с нарушениями менструального цикла обусловлено как ее участием в процессе стрессовой адаптации, так и способностью поддерживать другие витамины и минералы.

Витамин Е

Витамин Е (токоферол) – незаменимый липофильный антиоксидант, обладающий и потенциальными нейротекторными свойствами [44–46]. Название «токоферол» объединяет несколько ненасыщенных спиртов (α -, β -, γ - и δ -токоферол и α -, β -, γ - и δ -токотриенолы), из которых наиболее активным является α -токоферол. В клетках животных α -токоферол присутствует в составе всех биологических мембран, где, имея высокое сродство к липидным пероксидам, обеспечивает химическую стойкость

фосфолипидов перед свободнорадикальным окислением, стабилизирует и сохраняет клеточные мембраны.

Основной задачей витамина Е является укрепление антиоксидантной системы и защита от окислительного стресса. Выполняя свои жизненно важные функции, токоферол способствует оптимальному развитию эмбриона, стимулирует рост клеток мозга, усиливает когнитивные способности и защищает от пагубного повреждения свободными радикалами [47]. В серии исследований было показано критическое значение α -токоферола для поддержания здоровья репродуктивной системы и адекватной функции фетоплацентарной системы в ходе беременности [48].

Благодаря своим антиоксидантным свойствам, витамин Е проявляет синергизм в отношении других витаминов, прежде всего аскорбиновой кислоты, а также минералов. Токоферол обладает исключительной способностью функционировать в качестве липофильного антиоксиданта в липоксигеназе, представителя группы ферментов, играющих важную роль в воспалительной реакции и клеточной сигнализации. В числе других негемовых энзимов липоксигеназа, благодаря включению железа, катализирует сложные реакции, связанные с деоксигенацией полиненасыщенных жирных кислот. Это демонстрирует, как ферментативные пути пересекаются с основными питательными веществами, необходимыми для оптимальной физиологической работы [49].

Применение витамина Е целесообразно в период высокой умственной и физической нагрузки, при хронических заболеваниях, способствующих развитию окислительного стресса. В гинекологии токоферол широко используется при заболеваниях репродуктивной сферы, бесплодии, нарушениях менструального цикла. Добавки витамина Е показали эффективность в лечении дисменореи [50]. Таким образом, добавление этого нутриента в ежедневный рацион может служить мощным защитным механизмом, предохраняющим организм от потенциального вреда, связанного со стрессом.

Цинк

Нормальное функционирование антиоксидантной системы невозможно без цинка – микроэлемента, осуществляющего свое действие вместе с витаминами С и Е [51]. От статуса цинка зависят не только деятельность эндогенных антиоксидантов: металл регулирует активность около ста ферментов, входит в состав факторов транскрипции и гистонов, значимых для процессинга ДНК. Цинк обнаружен в рецепторах половых стероидов и гормонов щитовидной железы. При связывании лиганда эти рецепторы димеризуются и транспортируются в ядро клетки, где связываются с реагирующими элементами в составе геномной ДНК. Данный процесс осуществляется благодаря специальному ДНК-связывающему домену, содержащему цинк (домены типа «цинковый палец»). Таким образом, с точки зрения активности рецептора недостаточность цинка производит функциональный эффект, сходный с эффектом дефицита гормонов, и связана с задержкой роста, потерей аппетита и нарушениями иммунитета. Более выраженные случаи дефицита могут привести

к задержке полового развития, потере веса, нарушению вкусового восприятия, поражениям глаз и кожи.

Цинк как компонент антиоксидантной системы выполняет важнейшую функцию по преодолению окислительного стресса [51] в составе СОД, обезвреживающей ионы перекисных соединений. Активность двух типов СОД различается в пределах менструального цикла. Как показали результаты исследований, экспрессия Zn-СОД возрастает от начала до середины лютеиновой фазы цикла с последующим снижением. В условиях стресса ановуляторная дисфункция развивается при снижении экспрессии СОД [52].

Часть эффектов цинка связана со стероидогенезом в периферических тканях и в головном мозге. Роль микроэлемента в центральной нервной системе двояка: с одной стороны, он защищает эндотелий сосудов при ишемии мозга, с другой – стимулирует апоптоз в нейронах. Дефицит цинка провоцирует нейровоспаление, которое может привести к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Применение добавок цинка полезно при наличии условий или признаков, связанных, вероятно, с его недостаточностью: учащенные обильные менструации, полнота, высокая физическая нагрузка, ограничительные диеты, особенно вегетарианство, нарушения ритма менструаций, связанные с отклонениями в секреции ЛГ и ФСГ, дисменорея [50].

Магний

Среди металлов, заслуживающих внимание в контексте терапии стресс-зависимых НМЦ, интересен магний – типичный внутриклеточный ион, выполняющий функцию кофактора примерно для 300 ферментов, прямо или косвенно участвующий практически во всех анаболических и катаболических процессах, обеспечении процессов возбуждения в нервных клетках и сокращения гладкой и поперечнополосатой мускулатуры [53]. Стрессовая адаптация невозможна в условиях нехватки магния; недаром так похожи симптомы дистресса и магниевых дефицита – усталость, раздражительность и умеренная тревожность [54]. Магний ограничивает стрессовую реакцию, опосредованную катехоламинами и глюкокортикоидами, и защищает ЦНС, повышая экспрессию фактора нейротрофии, вырабатываемого мозгом [55]. Хроническое воздействие стрессора и прогрессирующая потеря магния из костного резервуара может в конечном итоге нарушить физиологическое ингибирующее действие минерала и привести к чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [56].

Магний проявляет антиоксидантные свойства, подавляя продукцию свободных радикалов в различных тканях, включая головной мозг [57], и его нехватка усугубляет окислительный стресс, а также провоцирует изменения метаболизма, которые влекут за собой увеличение кардиометаболического риска и остеопороза [58]. Негативные эффекты дефицита магния обосновывают его включение в схемы терапии стресс-зависимых состояний.

Применение магния улучшает парасимпатический ответ на стресс [59]. Антагонистическое действие магния на кальциевые каналы и Ca^{2+} -зависимые белки важно в терапии судорожных сокращений мышц [60], включая

болезненные сокращения матки во время менструации (дисменорея). В головном мозге магний регулирует функцию рецепторов ГАМК и NMDA-рецепторов, тем самым обеспечивая нормальное соотношение тормозных и возбуждающих сигналов ГАМК и глутамата и предохраняя от возможной нейротоксичности нарушенного баланса этих медиаторов нервной системы [58]. Отсюда становится понятным положительное действие магния при стресс-зависимых расстройствах, и его опосредованное позитивное влияние на характеристики менструального цикла.

Рутин

Флавоноид рутин обладает многочисленными полезными свойствами [61]. Среди его эффектов упоминаются снижение уровней провоспалительных цитокинов, повышение активности антиоксидантных ферментов, активация каскада митоген-активируемых протеинкиназ, снижение экспрессии мРНК PD-связанных и проапоптотических генов, повышение экспрессии генов ионного транспорта и антиапоптотических генов, восстановление активности ферментов митохондриального комплекса [62].

Рутин может регулировать менструальный цикл путем нормализации соотношения ЛГ/ФСГ и снижения уровня тестостерона, что важно при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и патогенетически близких к нему состояниях. Применение рутина у экспериментальных животных с моделированным СПКЯ приводило к снижению уровня С-реактивного белка и восстановлению эстральной фазы цикла. При гистопатологическом исследовании яичников у животных с экспериментально моделированным СПКЯ после применения рутина выявлялось значительное снижение числа мелких фолликулярных кист. Эти эффекты были сходны с действием метформина [63]. Еще один интересный результат, полученный на моделях СПКЯ, заключался в отсутствии прибавки массы тела у животных, получающих рутин. Данное наблюдение позволило предположить, что рутин может снижать уровень экспрессии адипогенных генов, тем самым уменьшая массу жировой ткани [64].

Рутин известен как сильный антиоксидант с противовоспалительными, ранозаживляющими и ангиопротективными свойствами [65], которые позволяют ему восстанавливать кровоток в репродуктивных органах, улучшать регенерацию эндометрия и условия для наступления беременности. У женщин со стресс-зависимыми НМЦ прием рутина помогает стабилизировать эндометрий и предотвращать метаболические нарушения.

Имбирь

Многочисленными полезными свойствами обладает имбирь, используемый традиционной медициной на протяжении многих веков [66]. Известные антиоксидантные эффекты имбиря определяют его нелетучие биоактивные компоненты, прежде всего гингеролы, способные ингибировать ксантиноксидазу, которая участвует в образовании активных форм кислорода (АФК) [67].

Предполагается, что именно антиоксидантный потенциал обеспечивает положительное влияние имбиря на менструальный цикл. Введение имбиря самкам крыс

с моделированной ановуляцией было связано с увеличением числа антральных фолликулов и экспрессией фактора роста эндотелия сосудов в строме яичника по сравнению с контрольной группой, а также улучшало условия для имплантации [68]. В другом исследовании на модели мышей в условиях стресса добавление имбирного меда в рацион значительно повышало уровни эстрогена и глутатиона, не влияя при этом на уровень кортизола [69]. На модели СПКЯ было показано, что экстракт имбиря устраняет индуцированные в эксперименте альтерации уровней эстрадиола, прогестерона и ФСГ сравнимо с действием кломифена цитрата [70]. В клинических исследованиях 12-недельный прием имбиря в сочетании с физической активностью у женщин с СПКЯ позволил значительно снизить уровень ЛГ, тестостерона и инсулина, одновременно способствуя повышению уровня ФСГ и глобулина, связывающего половые гормоны [71]. Следует отметить, что по отдельности оба метода также имели позитивный эффект.

Эффективность экстракта имбиря оценивалась в популяции пациенток с дисменореей. В рандомизированном контролируемом исследовании имбирный чай и витамин Е существенно снижали болевой синдром [72]. В наблюдательном исследовании доля участниц, сообщивших о сильной боли после применения имбиря, значительно уменьшилась по сравнению с процентом до начала терапии [73]. Несмотря на то что это и другие процитированные исследования имеют ряд ограничений по дизайну и объему выборки, предполагаемая эффективность имбиря и отсутствие побочных эффектов применения [74] позволяют считать его достойной внимания альтернативой в терапии НМЦ, заслуживающей дальнейшего изучения.

Витекс священный

Экстракт витекса священного содержит иридоиды, флавоноиды, алкалоиды, органические кислоты, бициклические терпены и кумарины. Стандартизацию экстракта обычно выполняют по аукубину – иридоиду с обширными биологическими эффектами, включающими антиоксидантные, антифибротические, противовоспалительные, канцеропротективные, нейропротективные, гепатопротективные и другие полезные свойства [75–80].

В периферических тканях и ЦНС аукубин подавляет воспалительные каскады, инактивируя ядерный фактор каппа-В (NF- κ B) и продукцию фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов (IL)-6, -1 β и интерферона γ [78]. Антиоксидантные свойства аукубина связаны со снижением уровней АФК, малонового альдегида, СОД и глутатионпероксидазы в клетках [76]. Центральное действие аукубина в антистрессовом аспекте положительно влияет на настроение, уменьшает раздражительность и тревожность сопоставимо с флуоксетином [81].

В контексте влияния на репродуктивную систему имеет значение способность стандартизированного экстракта витекса священного связываться с рецепторами дофамина 2-го типа в ЦНС, снижая уровень цикло-АМФ и высвобождение пролактина. В доклинических и клинических исследованиях доказана эффективность экстракта

в отношении нормализации уровня пролактина, улучшения характеристик менструального цикла и восстановления фертильности. В том числе у юных пациенток с функциональными нарушениями применение витекса священного улучшало характеристики менструального цикла [82], а у женщин с СПКЯ имело эффект, сходный с таковым при лечении метформином, в отношении продолжительности менструального цикла [83].

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ И РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Лечение функциональных НМЦ складывается из двух компонентов. Гормональная терапия помогает достичь внешнего благополучия, т. е. регулярных кровотечений, возникающих на отмену приема прогестагена или эстрогена с прогестагеном в конце каждого цикла. Это важно с позиций профилактики повторных эпизодов АМК, развития гиперплазии эндометрия и поддержания общего гомеостаза. Однако гормональная терапия не решает задачи устранения причины расстройств менструального цикла, поскольку этой причиной является ответ стресс-чувствительной ЦНС на действие внешнего фактора.

Устранение стрессового воздействия возможно далеко не всегда, поэтому главной целью негормональных интервенций является повышение ресурсов адаптации организма, что достигается в т. ч. путем модификации образа жизни. Витамины и растительные экстракты, эффекты которых направлены на сигнальную систему репродуктивной оси, способны сбалансировать нейрональную деятельность гипоталамуса и гипофиза, вернув пульсовую секрецию ГнРГ и гонадотропинов в нормальное русло [84].

Биологически активные компоненты давно используются в гинекологической практике в двухфазном режиме, соответствующем месячному (лунному) биоритму. Первая фаза менструального цикла нуждается в центральной стимуляции, поддержке фолликулогенеза, регенерации и пролиферации эндометрия без избыточного воспаления и окислительного стресса, а также восстановлению уровня запасов железа, утраченного во время менструации [85]. С этой задачей справляются глутаминовая и фолиевая кислоты, витамин Е, железо, рутин, экстракт корня имбиря [86–88]. Во второй фазе менструального цикла антиоксидантную поддержку с балансом воспаления и пролиферации, а также успокаивающим центральным эффектом обеспечивают витамин С, цинк, магний, индол-3-карбинол и экстракт витекса священного [33, 53, 86, 89].

Положительные результаты применения антиоксидантных комплексов были получены во многих исследованиях. Двухмесячное использование антиоксидантных БАД женщинами с ПМС приводило к значительному облегчению физических и психоэмоциональных симптомов заболевания при высокой удовлетворенности пациенток [90]. Назначение антиоксидантных БАД подросткам на этапе реабилитации после остановки АМК имело хорошие результаты по улучшению адаптационных возможностей гипоталамо-гипофизарной системы [91]. Прием комплексной БАД

женщинами, использующими чисто прогестагенную контрацепцию, улучшал контроль непредсказуемых кровяных выделений и качество жизни в целом [92]. Наш опыт назначения БАД женщинам со стресс-зависимыми НМЦ [93] также свидетельствует о его высоком потенциале улучшения функционирования гипоталамо-гипофизарной системы.

Применение антиоксидантных комплексов повышает адаптационные резервы организма у женщин с гипоталамической стресс-зависимой дисфункцией, позволяя центральному регулируемому звену репродуктивной оси восстановить регулярный ритм продукции нейrogормонов, а периферическим органам и тканям улучшить ответ на сигналы гормонов и факторов роста. Клиническим результатом этих процессов становится нормализация ритма менструаций, купирование или облегчение патологических симптомов, ассоциированных с менструальным циклом, а в конечном итоге – повышение качества жизни и улучшение прогноза на стабильную менструальную и репродуктивную функцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапевтическую модификацию образа жизни с помощью БАД можно рекомендовать для рационализации питания женщинам с краткосрочными нарушениями менструального цикла и предрасположенным к стресс-зависимым нарушениям ритма менструаций для повышения резервов адаптации к влиянию факторов внешней среды. При длительном существующих нарушениях функционального стресс-зависимого происхождения, также как и при эндокринопатиях, БАД целесообразно назначать в сочетании с лекарственной терапией. Этот комплекс биологически активных веществ, рассчитанный на нормализацию циклических процессов в репродуктивной оси, представляет собой хороший ресурс для поддержки менструальной функции в условиях высокого напряжения нейроэндокринной системы.



Поступила / Received 21.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 19.02.2025
Принята в печать / Accepted 19.02.2025

Список литературы / References

1. Волевь БА, Рагимова АА, Кузнецова ИВ, Бурчаков ДИ. Современные представления о стресс-зависимых расстройствах менструального цикла. *Акушерство и гинекология*. 2016;(12):34–40. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.12.34-40>.
2. Volev BA, Ragimova AA, Kuznetsova IV, Burchakov DI. Modern concepts of stress-dependent menstrual cycle disorders. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(12):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.12.34-40>.
3. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476–494. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>.
4. Борисенко МЮ, Петецкая УС, Уварова ЕВ, Агарков ВА, Бронфман СА, Шерина ТФ. Нарушения гендерной идентичности у девочек-подростков с вторичной аменореей. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;(4):281–288. Режим доступа: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2016-4/7-9.pdf>. Borisenko MYu, Petetskaya US, Uvarova EV, Agarkov VA, Bronfman SA, Sherina TF. Violation of gender identity adolescent girls with secondary amenorrhea. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;(4):281–288. (In Russ.) Available at: <http://vnmt.ru/Bulletin/E2016-4/7-9.pdf>.
5. Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, Cui R. The Effects of Psychological Stress on Depression. *Curr Neuropsychol*. 2015;13(4):494–504. <https://doi.org/10.2174/1570159X1304150831150507>.
6. Babenko VN, Smagin DA, Galyamina AG, Kovalenko IL, Kudryavtseva NN. Altered SLC25 family gene expression as markers of mitochondrial dysfunction in brain regions under experimental mixed anxiety/depression-like disorder. *BMC Neurosci*. 2018;19(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12868-018-0480-6>.
7. Хашченко ЕП, Уварова ЕВ, Баранова АВ, Высоких МЮ, Сальникова ИА. Взаимосвязь нейроэндокринных факторов и эмоционального благополучия девочек-подростков с расстройством менструаций. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2019;15(1):41–50. <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-11006>.
8. Khashchenko EP, Uvarova EV, Baranova AV, Vysokikh MYu, Salnikova IA. Psychoemotional wellbeing of adolescent girls with reproductive disorders with regard to neuroendocrine factors. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2019;15(1):41–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-11006>.
9. Stárka L, Dušková M, Hill M. Dehydroepiandrosterone: a neuroactive steroid. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:254–260. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.03.008>.
10. Рахманов РС, Пискарев ЮГ, Блинова ТВ, Сапожникова МА, Бахмудов НГ, Истомин АВ, Тарасов АВ. Оценка витаминно-минеральной обеспеченности организма при физических и нервно-эмоциональных нагрузках. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2016;(4):11–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vspapaz>.
11. Rakhmanov RS, Piskarev YUG, Blinova TV, Sapozhnikova MA, Bakhmudov NG, Istomin AV, Tarasov AV. Evaluation of vitamin-minerals saturation in human organism during physical and neuro-emotional loads. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2016;(4):11–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vspapaz>.
12. Никитюк ДБ, Положева АВ, Шарафетдинов ФФ, Батурич АК, Богданов АР, Гаппарова КМ и др. *Стандарты лечебного питания*. М.; 2017. 313 с. Режим доступа: <https://apicr.minzdrav.gov.ru/Files/recomend/MP100.PDF>.
13. Дударева ВА. Стресс и питание: синдром хронической усталости и другие ассоциированные со стрессом состояния. *Вестник терапевта*. 2018;(9):51–58. Режим доступа: <https://journaltherapy.ru/statyi/stress-i-pitanie-sindrom-hronicheskoy-ustalosti-i-drugie-associrovannye-so-stressom-sostojaniya>.
14. Dudareva VA. Stress and nutrition: chronic fatigue syndrome and other stress-related conditions. *Therapist's Bulletin*. 2018;(9):51–58. (In Russ.) Available at: <https://journaltherapy.ru/statyi/stress-i-pitanie-sindrom-hronicheskoy-ustalosti-i-drugie-associrovannye-so-stressom-sostojaniya>.
15. Коденцова ВМ, Вржесинская ОА, Рисник ДВ, Никитюк ДБ, Тутельян ВА. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. *Вопросы питания*. 2017;86(4):113–124. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>.
16. Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Risnik DV, Nikityuk DB, Tutelyan VA. Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem. *Voprosy Pitaniia*. 2017;86(4):113–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>.
17. Коденцова ВМ, Рисник ДВ. Витаминно-минеральные комплексы: рациональное применение в терапии. *Вестник терапевта*. 2018;(9):40–50. Режим доступа: <https://journaltherapy.ru/statyi/vitaminno-mineralnye-kompleksy-racionalnoe-primenenie-v-terapii>.
18. Kodentsova VM, Risnik DV. Vitamin and mineral complexes: rational use in therapy. *Therapist's Bulletin*. 2018;(9):40–50. (In Russ.) Available at: <https://journaltherapy.ru/statyi/vitaminno-mineralnye-kompleksy-racionalnoe-primenenie-v-terapii>.
19. Коденцова ВМ, Рисник ДВ. Витаминно-минеральные комплексы для коррекции множественного микронутриентного дефицита. *Медицинский совет*. 2020;(11):192–200. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-192-200>.
20. Kodentsova VM, Risnik DV. Vitamin-mineral supplements for correction of multiple micronutrient deficiency. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(11):192–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-192-200>.
21. Barnes LAJ, Barclay L, McCaffery K, Aslani P. Women's health literacy and the complex decision-making process to use complementary medicine products in pregnancy and lactation. *Health Expect*. 2019;22(5):1013–1027. <https://doi.org/10.1111/hex.12910>.
22. Johnson PJ, Kozhimannil KB, Jou J, Ghildayal N, Rockwood TH. Complementary and Alternative Medicine Use among Women of Reproductive Age in the United States. *Womens Health Issues*. 2016;26(1):40–47. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2015.08.009>.
23. Meier-Girard D, Lüthi E, Rodondi PY, Wolf U. Prevalence, specific and non-specific determinants of complementary medicine use in Switzerland: Data from the 2017 Swiss Health Survey. *PLoS ONE*. 2022;17(9):e0274334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274334>.
24. Moini Jazani A, Nasimi Doost Azgomi H, Nasimi Doost Azgomi A, Nasimi Doost Azgomi R. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *Daru*. 2019;27(2):863–877. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00312-0>.
25. Steel A, Munk N, Wardle J, Adams J, Sibbritt D, Lauche R. Generational differences in complementary medicine use in young Australian women: Repeated cross-sectional dataset analysis from the Australian longitudinal study on women's health. *Complement Ther Med*. 2019;43:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.009>.

19. Dauvermann MR, Lee G, Dawson N. Glutamatergic regulation of cognition and functional brain connectivity: insights from pharmacological, genetic and translational schizophrenia research. *Br J Pharmacol*. 2017;174(19):3136–3160. <https://doi.org/10.1111/bph.13919>.
20. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>.
21. Lener MS, Nicu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, Zarate CA Jr. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry*. 2017;81(10):886–897. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005>.
22. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238–249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>.
23. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1353–1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>.
24. Guerriero RM, Giza CC, Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(5):27. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0545-1>.
25. Ntali G, Tsagarakis S. Traumatic brain injury induced neuroendocrine changes: acute hormonal changes of anterior pituitary function. *Pituitary*. 2019;22(3):283–295. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00944-0>.
26. Fortess AM, Avcu P, Wagner AK, Dixon CE, Pang KC. Experimental traumatic brain injury results in estrous cycle disruption, neurobehavioral deficits, and impaired GSK3 β -catenin signaling in female rats. *Exp Neurol*. 2019;315:42–51. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.01.017>.
27. Snook ML, Henry LC, Sanfilippo JS, Zeleznik AJ, Kontos AP. Association of concussion with abnormal menstrual patterns in adolescent and young women. *JAMA Pediatr*. 2017;171(9):879–886. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1140>.
28. Ranganathan P, Kumar RG, Davis K, McCullough EH, Berga SL, Wagner AK. Longitudinal sex and stress hormone profiles among reproductive age and post-menopausal women after severe TBI: a case series analysis. *Brain Inj*. 2016;30(4):452–461. <https://doi.org/10.3109/02699052.2016.1144081>.
29. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017;57(5):138–141. <https://doi.org/10.1111/cga.12233>.
30. Abbasi IHR, Abbasi F, Wang L, Abd El Hack ME, Swelum AA, Hao R et al. Folate promotes S-adenosyl methionine reactions and the microbial methylation cycle and boosts ruminants production and reproduction. *AMB Express*. 2018;8(1):65. <https://doi.org/10.1186/s13568-018-0592-5>.
31. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):379–389. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.010>.
32. Cueto HT, Riis AH, Hatch EE, Wise LA, Rothman KJ, Sørensen HT, Mikkelsen EM. Folic acid supplement use and menstrual cycle characteristics: a cross-sectional study of Danish pregnancy planners. *Ann Epidemiol*. 2015;25(10):723–729.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.05.008>.
33. Vašková J, Klepcová Z, Špaková I, Urdzik P, Štofilová J, Bertková I et al. The Importance of Natural Antioxidants in Female Reproduction. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(4):907. <https://doi.org/10.3390/antiox12040907>.
34. Бутенко АВ. Гомоцистеин: влияние на биохимические процессы в организме человека. *Молодой ученый*. 2016;105(1):78–82. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/105/24912>.
Butenko AV. Homocysteine: effects on biochemical processes in the human body. *Young Scientist*. 2016;105(1):78–82. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/105/24912>.
35. Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL, Schliep KC, Gaskins AJ, Yeung EH et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Hum Reprod*. 2017;32(8):1743–1750. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex233>.
36. Paffoni A, Reschini M, Noli SA, Viganò P, Parazzini F, Somigliana E. Folate Levels and Pregnancy Rate in Women Undergoing Assisted Reproductive Techniques: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2022;29(2):341–356. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00467-9>.
37. Tunçalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA, Barreix M, Peña-Rosas JP, Bucagu M et al. WHO recommendations on antenatal nutrition: an update on multiple micronutrient supplements. *BMJ Glob Health*. 2020;5(7):e003375. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003375>.
38. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, Garcia FA et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(2):183–189. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19438>.
39. Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Применение фолиевой кислоты в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):24–31. <https://doi.org/10.17116/rosakush201515124-31>.
Kuznetsova IV, Kononov VA. Use of folic acid during pregravid preparation and pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(1):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201515124-31>.
40. Mehta N, Pokharna P, Shetty SR. Unwinding the potentials of vitamin C in COVID-19 and other diseases: An updated review. *Nutr Health*. 2023;29(3):415–433. <https://doi.org/10.1177/02601060221139628>.
41. Jafari E, Alavi M, Zal F. The evaluation of protective and mitigating effects of vitamin C against side effects induced by radioiodine therapy. *Radiat Environ Biophys*. 2018;57(3):233–240. <https://doi.org/10.1007/s00411-018-0744-7>.
42. Bafor EE, Uchendu AP, Osayande OE, Omoruyi O, Omigiade UG, Panama EE et al. Ascorbic Acid and Alpha-Tocopherol Contribute to the Therapy of Polycystic Ovarian Syndrome in Mouse Models. *Reprod Sci*. 2021;28(1):102–120. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00273-9>.
43. Xie D, Hu J, Yang Z, Wu T, Xu W, Meng Q et al. Vitamin Supplementation Protects against Nanomaterial-Induced Oxidative Stress and Inflammation Damages: A Meta-Analysis of In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients*. 2022;14(11):2214. <https://doi.org/10.3390/nu14112214>.
44. Kolnik S, Wood TR. Role of Vitamin E in Neonatal Neuroprotection: A Comprehensive Narrative Review. *Life*. 2022;12(7):1083. <https://doi.org/10.3390/12071083>.
45. La Torre ME, Villano I, Monda M, Messina A, Cibelli G, Valenzano A et al. Role of Vitamin E and the Orexin System in Neuroprotection. *Brain Sci*. 2021;11(8):1098. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081098>.
46. Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, Hassan H, Alias E. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanofomulations to Enhance Bioavailability. *Int J Nanomed*. 2020;15:9961–9974. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276355>.
47. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGE, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD002854. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002854.pub5>.
48. Mohd Mutalip SS, Ab-Rahim S, Rajikin MH. Vitamin E as an Antioxidant in Female Reproductive Health. *Antioxidants*. 2018;7(2):22. <https://doi.org/10.3390/antiox7020022>.
49. Kolnik S, Corry K, Hildahl K, Filteau J, White O, Brandon O et al. Vitamin E Decreases Cytotoxicity and Mitigates Inflammatory and Oxidative Stress Responses in a Ferret Organotypic Brain Slice Model of Neonatal Hypoxia-Ischemia. *Dev Neurosci*. 2022;44(4–5):233–245. <https://doi.org/10.1159/000522485>.
50. Pattanittum P, Konyanone N, Brown J, Sangkomkamhang US, Barnes J, Seyfoddin V, Marjoribanks J. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD002124. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002124.pub2>.
51. Громова ОА, Торшин ИЮ. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 672 с.
52. Kala M, Nivsarkar M. Role of cortisol and superoxide dismutase in psychological stress induced anovulation. *Gen Comp Endocrinol*. 2016;225:117–124. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2015.09.010>.
53. Jomova K, Makova M, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K et al. Essential metals in health and disease. *Chem Biol Interact*. 2022;367:11073. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.11073>.
54. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: A principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5(1):e000668. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>.
55. Pochwat B, Sowa-Kucma M, Kotarska K, Misztak P, Nowak G, Szwedczyk B. Antidepressant-like activity of magnesium in the olfactory bulbectomy model is associated with the AMPA/BDNF pathway. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(2):355–367. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3671-6>.
56. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2018;10(6):730. <https://doi.org/10.3390/nu10060730>.
57. Yamanaka R, Shindo Y, Oka K. Magnesium Is a Key Player in Neuronal Maturation and Neuropathology. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3439. <https://doi.org/10.3390/ijms20143439>.
58. De Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: Implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>.
59. Wienecke E, Nolden C. Long-term HRV analysis shows stress reduction by magnesium intake. *MMW Fortschr Med*. 2016;158(6):12–16. <https://doi.org/10.1007/s15006-016-9054-7>.
60. Garrison SR, Korownyk CS, Kolber MR, Allan GM, Musini VM, Sekhon RK, Dugré N. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD009402. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009402.pub3>.
61. Ożarowski M, Karpiński TM. Extracts and Flavonoids of Passiflora Species as Promising Anti-inflammatory and Antioxidant Substances. *Curr Pharm Des*. 2021;27(22):2582–2604. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200526150113>.
62. Enogieru AB, Haylett W, Hiss DC, Barden S, Ekpo OE. Rutin as a Potent Antioxidant: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:6241017. <https://doi.org/10.1155/2018/6241017>.
63. Jahan S, Munir F, Razak S, Mehboob A, Ain QU, Ullah H et al. Ameliorative effects of rutin against metabolic, biochemical and hormonal disturbances in polycystic ovary syndrome in rats. *J Ovarian Res*. 2016;9(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0295-y>.
64. Kim S, Seo S, Lee M-S, Jang E, Shin Y, Oh S, Kim Y. Rutin Reduces Body Weight with an Increase of Muscle Mitochondria Biogenesis and Activation of AMPK in Diet-induced Obese Rats. *FASEB J*. 2015;29(1):595.
65. Stoyanova N, Spasova M, Manolova N, Rashkov I, Georgieva A, Toshkova R. Quercetin- and Rutin-Containing Electrospun Cellulose Acetate and Polyethylene Glycol Fibers with Antioxidant and Anticancer Properties. *Polymers (Basel)*. 2022;14(24):5380. <https://doi.org/10.3390/polym14245380>.
66. Akimoto M, Iizuka M, Kanematsu R, Yoshida M, Takenaga K. Anticancer effect of ginger extract against pancreatic cancer cells mainly through reactive oxygen species-mediated autotic cell death. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126605>.
67. Li N, Xing Y, Sultan AH, Raeeszadeh M, Akbari A, Liu H. Zingiber officinale roscoe improves ethanol-induced reproductive dysfunction by enhancing steroidogenesis and inhibiting oxidative stress and inflammation. *Braz Arch Biol Technol*. 2021;64:24–26.

68. Yilmaz N, Seven B, Timur H, Yorgancı A, İnal HA, Kalem MN et al. Ginger (zingiber officinale) might improve female fertility: A rat model. *J Chin Med Assoc.* 2018;81(10):905–911. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.12.009>.
69. Usman AN, Raya I, Yasmin R, Aliyah, Dirpan A, Arsyad A et al. Ginger honey affects cortisol, estrogen and glutathione levels; preliminary study to target preconceptional women. *Gac Sanit.* 2021;35(2):251–253. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.07.018>.
70. Atashpour S, Kargar Jahromi H, Kargar Jahromi Z, Maleknasab M. Comparison of the effects of Ginger extract with clomiphene citrate on sex hormones in rats with polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Biomed.* 2017;15(9): 561–568. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29662964>.
71. Bonab SB. The effect of 12-week pilates training and ginger supplementation on polycystic ovary syndrome in women. *Studies Med Sci.* 2020;31:146–157.
72. Naveed M, Imran M, Khalid S, Qureshi I, Ahmad I, Inayat S, Imtiaz F. Comparative effect of ginger and vitamin E supplements on pain and quality of life among females with dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Pak Biomed J.* 2022;5:104–109.
73. Harjai K, Chand R. A study to assess the effectiveness of ginger for reducing pain in primary dysmenorrhea among adolescent girls in selected college of nursing at Dehradun. *Int J Res Cult Soc.* 2018;2:136–141.
74. Kim SD, Kwag EB, Yang MX, Yoo HS. Efficacy and Safety of Ginger on the Side Effects of Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11267. <https://doi.org/10.3390/ijms231911267>.
75. Kartini Piyaviriyakul S, Thongpraditchote S, Siripong P, Vallisuta O. Effects of *Plantago major* Extracts and Its Chemical Compounds on Proliferation of Cancer Cells and Cytokines Production of Lipopolysaccharide-activated THP-1 Macrophages. *Pharmacogn Mag.* 2017;13(51):393–399. <https://doi.org/10.4103/pm.pm.406.16>.
76. Lv PY, Feng H, Huang WH, Tian YY, Wang YQ, Qin YH et al. Aucubin and its hydrolytic derivative attenuate activation of hepatic stellate cells via modulation of TGF- β stimulation. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017;50:234–239. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.012>.
77. Zeng X, Guo F, Ouyang D. A review of the pharmacology and toxicology of aucubin. *Fitoterapia.* 2020;140:104443. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104443>.
78. Zhou Y, Li P, Duan JX, Liu T, Guan XX, Mei WX et al. Aucubin Alleviates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in a Mouse Model. *Inflammation.* 2017;40(6):2062–2073. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0646-x>.
79. Zhu Z, Xie Q, Huang Y, Zhang S, Chen Y. Aucubin suppresses Titanium particles-mediated apoptosis of MC3T3-E1 cells and facilitates osteogenesis by affecting the BMP2/Smads/RunX2 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2018;18(3):2561–2570. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9286>.
80. Wang H, Zhou XM, Wu LY, Liu GJ, Xu WD, Zhang XS et al. Aucubin alleviates oxidative stress and inflammation via Nrf2-mediated signaling activity in experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):188. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01863-9>.
81. Svoboda P, Doležel R, Kupka P, Rudiš J, Pohnán R. Penetrating abdominal trauma – selected case reports. *Rozhl Chir.* 2021;100(5):246–251. <https://doi.org/10.33699/Pis.2021.100.5.249-254>.
82. Шамина ИВ, Дудкова ГВ. Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек. Новые возможности применения фитопрепаратов. *Гинекология.* 2014;16(4):28–32. Режим доступа: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2014/gn2014_16_4/kompleksnyy-podkhod-k-problemam-stanovleniya-reproduktivnoy-funktsii-u-devochek-novye-vozmozhnosti-p.
83. Shamina IV, Dudkova GV. An integrated approach to the problems of the formation of reproductive function in girls. New possibilities of application of phytopreparations. *Gynecology.* 2014;16(4):28–32. (In Russ.) Available at: https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2014/gn2014_16_4/kompleksnyy-podkhod-k-problemam-stanovleniya-reproduktivnoy-funktsii-u-devochek-novye-vozmozhnosti-p.
84. Shayana A, Masoumi SZ, Shobeiri F, Tohidli A. Comparing the Effects of Agnugol and Metformin on Oligomenorrhea in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(12):QC13–QC16. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/22584.9040>.
85. Amarakoon D, Lee WJ, Tamia G, Lee SH. Indole-3-Carbinol: Occurrence, Health-Beneficial Properties, and Cellular/Molecular Mechanisms. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2023;14:347–366. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-060721-025531>.
86. Батищева ГА, Мубаракшина ОА, Дронова ЮМ, Мубаракшин ЭА, Прокудина ЕА. Новые возможности фармакологической коррекции нарушений менструального цикла. *Акушерство и гинекология.* 2015;10(1):125–129. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-farmakologicheskoi-korrekcii-narushenii-menstrualnogo-cikla.html>.
87. Batishcheva GA, Mubarakshina OA, Dronova YuM, Mubarakshin EA, Prokudina EA. New possibilities of pharmacological correction of menstrual disorders. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2015;10(1):125–129. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-farmakologicheskoi-korrekcii-narushenii-menstrualnogo-cikla.html>.
88. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0391-5>.
89. Bansal K, Sundram S, Malviya R. Herbal Components Inspiring Current Lifestyle Disease Treatment: Role of Nutraceuticals. *Curr Drug Res Rev.* 2024;16(2):111–127. <https://doi.org/10.2174/2589977515666230512142020>.
90. Lan X, Field MS, Stover PJ. Cell cycle regulation of folate-mediated one-carbon metabolism. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2018;10(6):e1426. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1426>.
91. Teixeira J, Oliveira C, Amorim R, Cagide F, Garrido J, Ribeiro JA et al. Development of hydroxybenzoic acid-based platforms as a solution to deliver dietary antioxidants to mitochondria. *Sci Rep.* 2017;7(1):6842. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07272-y>.
92. Татарова НА, Линде ВА, Айрапетян МС, Жигалова ЕВ. Гормономодулирующая и циклическая витаминотерапия нарушений менструального цикла и предменструального синдрома. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017;25(2):86–90. Режим доступа: https://wchjournal.com/articles/ginekologiya/Gormonomoduliruyushchaya_i_ciklicheskaya_vitaminoterapiya_narusheniy-menstrualnogo_cikla_i_predmenstrualnogo_sindroma.
93. Tatarova NA, Linde VA, Hayrapetyan MS, Zhigalova EV. Hormone modulating and cyclic vitamin therapy of menstrual disorders and premenstrual. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2017;25(2):86–90. (In Russ.) Available at: https://wchjournal.com/articles/ginekologiya/Gormonomoduliruyushchaya_i_ciklicheskaya_vitaminoterapiya_narusheniy-menstrualnogo_cikla_i_predmenstrualnogo_sindroma.
94. Ткаченко ЛВ, Хамад НР, Яхонтова МА. К проблеме реабилитации пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода. Тезисы II Научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков» (26–29 апреля 2016 г., Москва). Часть Г. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2016;3(3):53–54. Режим доступа: https://child-reprohealth.ru/ru/articles_repr/459.html?Ssr=320134ff2f13ffffff27c_07e9040f0d201c-f19.
95. Tkachenko LV, Hamad NP, Yakhontova MA. To the problem of rehabilitation of patients with uterine bleeding during puberty. In: Abstracts of the II Scientific and Practical Conference with international participation “National and international experience in the protection of reproductive health of children and adolescents” (April 26–29, 2016, Moscow). Part G. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2016;3(3):53–54. (In Russ.) Available at: https://child-reprohealth.ru/ru/articles_repr/459.html?Ssr=320134ff2f13ffffff27c_07e9040f0d201c-f19.
96. Наделеева ЯГ, Данусевич ИИ, Илькова ВФ, Воронова АР, Толстых АГ, Аслаева ЭЛ. Способ комплексного лечения дисфункции яичников при применении гормонального контрацептива имплантата «Импланона». Патент на изобретение RU 2595818 C1, 27.08.2016. Заявка №2015119734/15 от 25.05.2015.
97. Кузнецова ИВ, Хаджиева НХ. Применение биологически активных добавок при нарушениях менструального цикла. *Медицинский совет.* 2020;3(3):32–36. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-32-36>.
98. Kuznetsova IV, Khadzhiyeva NK. Use of biologically active food supplements for menstrual disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;3(3):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-32-36>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Информация об авторах:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе, ООО «Витбиомед+»; 109544, Россия, Москва, ул. Новорогожская, д. 8; ms.smith.ivk@gmail.com

Кочемасова Татьяна Владимировна, к.м.н.; Tatkoc@mail.ru

Information about the authors:

Irina V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General for Research and Development, LLC Vitbiomed+; 8, Novorogorskaya St., Moscow, 109544, Russia; ms.smith.ivk@gmail.com

Tatiana V. Kochemasova, Cand. Sci. (Med.); Tatkoc@mail.ru

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Особенности фармакокинетики и фармакологические преимущества липосомального железа для женского организма

О.В. Филиппова, <https://orcid.org/0000-0001-9470-6335>, ffiona@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Профилактика и лечение железодефицитных состояний, в том числе железодефицитной анемии (ЖДА), у женщин является актуальной проблемой во всем мире. Дефицит железа влияет не только на соматическое, но и на репродуктивное здоровье женщины, может привести к снижению фертильности. Особое значение имеет профилактика и лечение анемий у беременных женщин, поскольку дефицит железа может негативно сказаться как на состоянии матери, так и на здоровье будущего ребенка. В России анемия определяется у 35,5% беременных женщин. На рынке представлен широкий ассортимент препаратов железа. Профилактика и лечение железодефицитных состояний обычно начинается с перорального приема препаратов железа (двухвалентного или трехвалентного), поскольку это удобный, экономичный и эффективный вариант лечения. Эти препараты не всегда эффективны, всасывание железа может снижаться при заболеваниях кишечника, воспалительных заболеваниях. Кроме того, использование препаратов железа часто ограничивают нежелательные эффекты, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как боль в животе, диспепсия, тошнота, рвота, диарея или запор. Причинами поражения слизистой ЖКТ являются прямое токсическое воздействие ионов железа на энтероциты, усиление выработки активных форм кислорода в кишечнике, нарушение микробиоты кишечника. Препараты железа для внутривенного введения могут вызвать перегрузку железом, гипофосфатемию, имеются потенциальные риски повреждения почек и стимуляции развития атеросклероза. Перспективным направлением лечения ЖДА является использование липосомального железа. Липосомы обеспечивают поступление железа из просвета желудочно-кишечного тракта в М-клетки тонкого кишечника, затем в лимфатическую систему, что позволяет избежать контроля гепсидина за всасыванием. Липосомальное железо значительно менее токсично и хорошо переносится пациентами. Свойства липосом зависят от фосфолипидов, образующих липидный бислой, одним из многообещающих вариантов является использование лецитина подсолнечника.

Ключевые слова: анемия, железо, липосомы, подсолнечниковый лецитин, фосфолипиды

Для цитирования: Филиппова ОВ. Особенности фармакокинетики и фармакологические преимущества липосомального железа для женского организма. *Медицинский совет*. 2025;19(4):95–103. <https://doi.org/10.21518/ms2025-153>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Specific features of pharmacokinetics and pharmacological advantages of liposomal iron for women's health

Olga V. Filippova, <https://orcid.org/0000-0001-9470-6335>, ffiona@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Prevention and management of iron deficiency conditions, including iron deficiency anemia (IDA), in women is an important global health problem. Iron deficiency affects not only the somatic, but also the reproductive health of women, and may lead to decreased fertility. Prevention and management of anemia in pregnant women is essential, as iron deficiency can adversely affect the maternal and fetal well-being. In Russia, anemia is found in 35.5% of pregnant women. The market offers a wide range of iron supplements. Bi- and trivalent oral iron supplementation is often the first-line prevention and management for iron deficiency conditions, as it is an easy, affordable and effective therapy option. These supplements are not always effective; intestinal disorders and inflammatory diseases may reduce iron absorption. In addition, adverse effects, first of all gastrointestinal (GI) ones, such as abdominal pain, dyspepsia, nausea, vomiting, diarrhea or constipation often limit the use of iron supplements. The causes of GI mucosal injury include the direct toxic effect of iron ions on enterocytes, increased production of intestinal reactive oxygen species, and disruption of the gut microbiota. Intravenous iron therapy can cause iron overload, hypophosphatemia, potential risks of kidney injury and stimulation of atherosclerosis. Liposomal iron is a promising strategy for iron deficiency anemia management. Liposomes ensure absorption of iron from the intestinal lumen by the microfold cells (M cells) of the small intestine, and then by the lymphatic system, thus avoiding hepcidin control over absorption. Liposomal iron is significantly less toxic and is well tolerated by patients. Liposome properties are dependent on the phospholipids that form the lipid bilayer; sunflower lecithin is one of the promising alternatives.

Keywords: anemia, iron, liposomes, sunflower lecithin, phospholipids

For citation: Filippova OV. Specific features of pharmacokinetics and pharmacological advantages of liposomal iron for women's health. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-153>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитные состояния распространены во всем мире и вносят существенный вклад в глобальное бремя болезней, в том числе являясь ведущей причиной прожитых в состоянии нетрудоспособности у женщин лет [1, 2]. Дефицит железа определяется как состояние, при котором отсутствуют мобилизуемые запасы железа и при котором отмечаются признаки нарушения снабжения железом тканей [3]. Железодефицитная анемия (ЖДА) – это приобретенное заболевание, характеризующееся снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, развивается гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях [4]. Документально подтвержденная распространенность дефицита железа у женщин колеблется от 15 до 18% во всем мире. Женский организм может пострадать от недостатка железа во все периоды жизни, но наибольшие риски связаны с репродуктивным возрастом. Считается, что во всем мире анемией страдают 29% небеременных женщин и 38% беременных [1]. В РФ распространенность анемии, по данным различных авторов, в группе гинекологических пациенток около 40% (38% в Москве). Помимо общих причин (недостаток железа в пище, инфекционные заболевания, прием лекарств, кровотечения и донорство крови) дефициту железа и анемии у женщин репродуктивного возраста могут способствовать обильные менструальные кровотечения, аномальные маточные кровотечения, беременность, роды и лактация [1, 4, 5].

Во время беременности ЖДА часто возникает из-за увеличения объема материнской крови и потребностей растущего плода в питании. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) оценивает глобальную распространенность анемии во время беременности в 37% [6]. В России анемия (без уточнения этиологии) определяется у 35,5% беременных женщин [4]. При отсутствии лечения ЖДА связана с повышенной заболеваемостью и смертностью как для матери, так и для плода.

Материнские последствия ЖДА включают дисфункцию щитовидной железы, преждевременные роды (до 37 нед. беременности), отслойку плаценты, преэклампсию, эклампсию, родоразрешение с помощью кесарева сечения, послеродовое кровотечение, необходимость переливания крови, гистерэктомию и послеродовую депрессию. У женщин с дефицитом железа, страдающих анемией в первом триместре, был более высокий риск гестационного диабета. Тяжелая анемия, определяемая как уровень Hb <7,0 г/л во время беременности, связана с почти двукратным повышением

риска материнской смерти [1, 7–9]. Послеродовая анемия связана с послеродовой депрессией, переутомлением, нарушением когнитивных функций, трудностями с грудным вскармливанием и нарушением связи матери и ребенка. Кроме того, анемия увеличивает риск инфекционных заболеваний [8].

Дефицит железа у матери также был связан с повышенным риском неблагоприятных исходов у потомства, включая низкий вес при рождении (менее 2500 г), низкие баллы по шкале Апгар и младенческую смертность [9]. У женщин с дефицитом железа в первом триместре, не страдающих анемией, был более высокий риск мертворождения. Фактором риска низкого веса при рождении является анемия в первом, но не во втором или третьем триместре беременности [10, 11].

Потомство матерей с дефицитом железа подвержено повышенному риску дефицита железа в течение первого года жизни: 14% младенцев рождаются с концентрацией ферритина в сыворотке крови <30 мкг/л при рождении. Младенцы, рожденные от матерей с железодефицитной анемией легкой и средней степени тяжести, у которых при рождении обнаруживается достаточное количество железа, подвержены риску развития дефицита железа в течение первого года жизни. Дефицит железа может негативно сказаться на росте и функционировании множества основных систем органов, включая сердце, скелетные мышцы, мозг и желудочно-кишечный тракт. Потомство матерей, имевших ЖДА во время беременности, подвержено повышенному риску нарушения когнитивного развития в раннем детстве и неврологических расстройств [12].

С другой стороны, одним из последствий дефицита железа становится нарушение способности к оплодотворению [13]. В 1991 г. D.H. Rushton et al. описали взаимосвязь между дефицитом железа и бесплодием в качестве побочного результата. С тех пор были получены данные о связи сывороточного ферритина (с-ферритина) со способностью к зачатию. I. Holzer et al. обнаружили, что уровни ферритина <30 мкг/л были связаны с необъяснимым бесплодием [14]. В исследовании M. Georgsen et al. у женщин с рецидивирующими потерями беременности в анамнезе средний уровень с-ферритина был значительно ниже по сравнению с контрольной группой, что предполагает связь между низким уровнем с-ферритина (дефицит железа) и более высокой частотой выкидышей. В то же время связи уровня с-ферритина со способностью к зачатию или сроками беременности установить не удалось [15].

В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании была показана связь между дефицитом железа и результатами зачатия и исходами беременности

у женщин с бесплодием и дефицитом железа. Восполнение истощенных запасов железа было положительно связано с результатами зачатия (более высокое число беременностей) и исходами беременности (более высокий уровень живорождения и более низкий уровень выкидышей), независимо от используемого метода вспомогательных репродуктивных технологий [13].

С учетом последствий железодефицита контроль и коррекция статуса обмена железа необходима как во время беременности, так и при ее планировании. Исследования, проведенные среди населения Дании, показали, что примерно у 40% менструирующих небеременных женщин уровень с-ферритина составляет менее 30 мкг/л, и, следовательно, уровень железа в крови неблагоприятен в отношении предстоящей беременности [16].

Влияние состояния обмена железа на женский организм не ограничивается репродуктивной сферой. Симптомы железодефицита достаточно многообразны, что объясняется широким спектром метаболических реакций, в которых участвуют железосодержащие и железозависимые ферменты, а также разнообразными последствиями гипоксии тканей. Клиника ЖДА не ограничивается общеизвестными гипоксическим и сидеропеническим синдромами. Среди пациентов с ЖДА (данные 32 390 пациентов с периодом наблюдения 185 070 человеко-лет) был значительно повышен общий риск развития рака (желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, почек, печени и мочевого пузыря). Исследования, проведенные в Японии, США и Финляндии, выявили связь ЖД с повышенным риском развития рака пищевода, желудка и толстой кишки [16]. Модели на животных подтверждают, что дефицит железа ускоряет раннее развитие опухолей полости рта и печени и увеличивает частоту опухолей толстой кишки и двенадцатиперстной кишки. Учитывая измененный метаболизм железа в раковых клетках, можно сделать вывод, что железо способствует всем аспектам роста опухоли, включая инициацию опухоли, микроокружение и метастазирование [16, 17]. Это может быть вызвано изменением иммунной активности в результате дефицита железа / ЖДА.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Первой линией лечения железодефицитных состояний обычно является пероральный прием препаратов железа (двухвалентного или трехвалентного), поскольку это удобный, экономичный и эффективный вариант лечения стабильных пациентов. Прием препаратов железа внутрь рекомендуется использовать с целью возмещения дефицита железа в организме пациентам с ЖДА легкой или средней степени тяжести [4, 18]. Пероральные препараты железа могут быть использованы и при тяжелой симптоматической анемии, поскольку сообщалось о быстром и благоприятном ответе на пероральное введение железа даже при низкой концентрации циркулирующего гемоглобина [19].

На рынке представлено достаточно много препаратов железа для приема внутрь, отличающиеся как дозировками, так и наличием (или отсутствием) дополнительных компонентов, лекарственными формами, в том числе обеспечивающими быстрое или пролонгированное высвобождение. Железо, входящее в состав препарата, может быть двухвалентным (Fe^{2+}) и трехвалентным (Fe^{3+}).

Наиболее часто используемыми препаратами являются препараты двухвалентного железа благодаря их более высокой абсорбции в кишечнике. Это происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке и верхней части тощей кишки, а при ЖДА и в дистальном отделе. Всасывание двухвалентного железа энтероцитами происходит с помощью белка-переносчика DMT1. Попадая внутрь энтероцита, железо может накапливаться в виде ферритина или транспортироваться через базолатеральную мембрану ферропортином и поступать в кровоток. В настоящее время общепринято, что всасывание железа контролируется ферропортином, который позволяет или не позволяет железу из клеток слизистой оболочки попадать в плазму. Активность ферропортина регулируется гепсидином. Всасывание двухвалентного железа может снижаться из-за взаимодействия с пищей, в частности при одновременном приеме молочных продуктов, танина, фитиновых кислот.

Всасывание железа из препаратов трехвалентного железа происходит в основном благодаря активному (энергозависимому) транспорту с участием медьзависимых феррооксидаз. Количество белковых переносчиков и степень их насыщения регулируют скорость всасывания, в результате, чем больше дефицит железа, тем лучше происходит его всасывание. Препараты трехвалентного железа требуют более длительного применения, а в случае дефицита меди в организме могут оказаться неэффективными. Комплексы железа (III) стабильны, в физиологических условиях не высвобождают ионы железа и не обладают прооксидантными свойствами, присущими солям железа (II). Этими качествами объясняется меньшая частота побочных эффектов и более высокий уровень комплаенса препаратов на его основе. Как правило, компоненты пищи не снижают биодоступность железа (III) и их можно принимать с пищей [20].

Применение пероральных препаратов железа у ряда пациентов ограничено недостаточной эффективностью и плохой переносимостью. Биодоступность составляет 10–15% для препаратов двухвалентного железа (сульфат, глюконат, фумарат и т.д.), и она еще ниже для солей трехвалентного железа или комплексов трехвалентного железа (аминокислоты, полисахариды, ово-альбумин и т.д.). Фактором, ограничивающим эффективность приема железа внутрь, является повышенная экспрессия гепсидина, в результате чего биодоступность железа снижается на 35–45% на 2-й день после перорального приема препаратов железа. Также всасывание железа нарушается при различных заболеваниях кишечника [4, 21].

Нежелательные эффекты при приеме пероральных препаратов железа наблюдаются прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как боль в животе, диспепсия, тошнота, рвота, диарея или запор,

являются основной проблемой при приеме внутрь солей железа, поражая до 32% пациентов. Причинами поражения слизистой ЖКТ является прежде всего прямое токсическое воздействие ионов железа на энтероциты. Кроме того, свободное просветное железо, вероятно, приводит к усилению выработки активных форм кислорода в кишечнике, что приводит к окислительному повреждению кишечника. Одним из обсуждаемых нежелательных последствий применения пероральных форм железа является нарушение микробиоты кишечника, поскольку некоторые исследования показали, что обогащение железом может увеличить количество энтеробактерий, в т.ч. условно-патогенные виды *E. coli* и *Salmonella*, клостридий, и уменьшить количество лактобактерий и бифидобактерий, приводя к воспалению кишечника [22, 23]. Интересно, что микробиота в свою очередь может влиять на местную и системную регуляцию уровня железа, дополнительно регулируя уровни биодоступного железа [24].

Соединения железа следует принимать отдельно от приема пищи, чтобы обеспечить лучшее всасывание, но побочные эффекты могут быть менее выражены, если принимать железо на полный желудок. Также один из путей повышения переносимости препаратов двухвалентного железа – использование более низких доз с целью достижения равной или даже более высокой эффективности и меньшего количества побочных эффектов как у взрослых, так и у детей. Имеются доказательства, что можно использовать и альтернирующий режим (через день в течение месяца) для повышения эффективности и безопасности лечения [1, 19].

Альтернативой пероральным препаратам железа являются препараты для внутривенного введения. Назначение парентеральных препаратов железа показано пациентам с тяжелой ЖДА (концентрация гемоглобина менее 70 г/л), продолжающейся кровопотерей, а также в случаях неэффективности, плохой переносимости или наличия противопоказаний к применению препаратов железа в лекарственной форме для перорального применения. Внутривенное введение железа показано пациентам, которые не могут принимать препараты железа; в случаях, когда необходимо быстро компенсировать дефицит железа, в том числе при отказе от переливания компонентов крови. При определенных состояниях, таких как терминальная стадия заболевания почек, хроническая сердечная недостаточность и воспалительные заболевания кишечника, внутривенное введение железа стало методом лечения первой линии. Важным преимуществом внутривенного введения железа по сравнению с пероральным введением железа является то, что оно может обходить действие гепсидина путем прямой загрузки трансферрина и обеспечения доступности железа для макрофагов [6].

Внутривенное введение железа беременным рекомендуется при следующих сценариях: отсутствие эффекта или недостаточный эффект при приеме пероральных препаратов железа, тяжелая анемия, необходимость быстрого лечения анемии в третьем триместре беременности, женщинам с высоким риском массивных кровотечений (например, при вставлении плаценты) и женщинам, которые

отказываются от переливания донорских компонентов крови. Проведенный метаанализ, сравнивающий эффективность применения перорального препарата железа с внутривенным введением железа, показал, что использование внутривенного препарата железа способствовало снижению частоты осложнений у матерей на 21%, эффективно увеличению концентрации гемоглобина по сравнению с пероральными препаратами железа, но не влияло на частоту неонатальных осложнений. Несмотря на его преимущества по сравнению с пероральным введением железа, в настоящее время внутривенное введение железа рекомендуется назначать только со второго триместра беременности, т.к. отсутствуют данные о безопасности применения в течение первого триместра [6, 25].

В настоящее время в мире доступно несколько форм внутривенного введения железа, каждый препарат обладает своей уникальной фармакокинетикой и профилем безопасности, что делает их подходящими для различных клинических сценариев [26, 27].

Возможные побочные эффекты внутривенных препаратов железа включают анафилактические реакции (менее 1% пациентов), развитие перегрузки железом (при длительном и бесконтрольном применении парентеральных препаратов), а также токсические реакции, связанные с активацией ионами железа свободнорадикальных реакций биологического окисления (перекисное окисление липидов) [26, 27]. Некоторые препараты железа для внутривенного введения могут вызывать синдром потери фосфатов в почках. Этот синдром чаще связан с препаратами, содержащими карбоксималтозу, вероятно, из-за специфических химических характеристик углеводной части. Факторы риска включают повторные инфузии, тяжесть дефицита железа, сопутствующий дефицит витамина D, гиперпаратиреоз, а также нарушения выделительной функции [28]. При долгосрочном внутривенном введении железа имеются риски потенциального повреждения почек, снижения устойчивости к инфекциям, развития атеросклероза и других побочных реакций [26].

ЛИПОСОМЫ КАК СРЕДСТВО ДОСТАВКИ ЖЕЛЕЗА

Последние годы все более популярным становится липосомальное железо – форма, в которой молекулы соединений железа заключаются в микроскопические сферы, липосомы.

Термин «липосомы» в переводе с греческого означает «жировое тело». Липосомы были впервые открыты в 1960-х гг. A.D. Bangham. Первым клинически одобренным липосомным препаратом в США было противоопухолевое средство Доксил®, вышедшее на рынок в 1995 г. В настоящее время липосомы используются в качестве средства доставки для различных молекул, в том числе низкомолекулярных лекарств, белков, нуклеиновых кислот и средств визуализации, препаратов для лечения рака, обезболивания, вакцин и т.д. [29–31].

Как средства доставки липосомы обладают многими преимуществами. Они способны доставлять как гидрофильные, так и липофильные лекарственные средства,

обеспечить целевую доставку, а также контролируемое высвобождение и распределение вещества. При этом липосомы обладают тканевой совместимостью, низкой иммуногенностью, снижают токсичность и улучшают стабильность лекарственного средства [31, 32]. Липосомы образуют вокруг своего содержимого барьер, устойчивый к ферментам во рту и желудке, щелочным растворам, пищеварительным сокам, желчи и кишечной флоре, а также к кислороду и свободным радикалам. Таким образом, содержимое липосом защищено от окисления и деградации. Этот защитный фосфолипидный щит или барьер остается неповрежденным до тех пор, пока содержимое липосомы не будет доставлено точно в целевую железу, орган или систему, где это содержимое будет использовано [31]. К недостаткам липосом относятся низкая растворимость, возможная нестабильность фосфолипидов (иногда они вступают в химические реакции), утечка инкапсулированного вещества. Также некоторые исследователи отмечают такой недостаток, как относительно высокая стоимость [31].

Разработаны различные пути введения липосомных препаратов, такие как парентеральный, легочный, пероральный, трансдермальный, офтальмологический и назальный пути. Также имеется возможность создавать липосомы, чувствительные к pH среды и температуре, что может делать доставку лекарств более адресной. Липосомы отличаются по своей структуре (однослойные, многослойные), размеру, а также по химическому составу [33, 34]. Размер является важным фактором, который контролирует период полураспада липосом, циркулирующих в крови. Как размер, так и количество бислоев влияют на количество инкапсулированного лекарственного средства. Когда липосомы используются для доставки лекарств, желаемые везикулы обычно имеют длину от 50 до 150 нм. Большие однослойные везикулы характеризуются высокой эффективностью инкапсуляции и стабильностью [35]. Форма и размер образующихся в воде липосом зависят от множества факторов (кислотности среды, присутствия солей и т. д.). На размер частиц и эффективность инкапсуляции влияют профиль фосфолипидов и присутствие модификаторов поверхности (например, стеролов). Липидный состав также сильно влияет на такие характеристики липосом, как жесткость, текучесть, стабильность и электрический заряд [33–38].

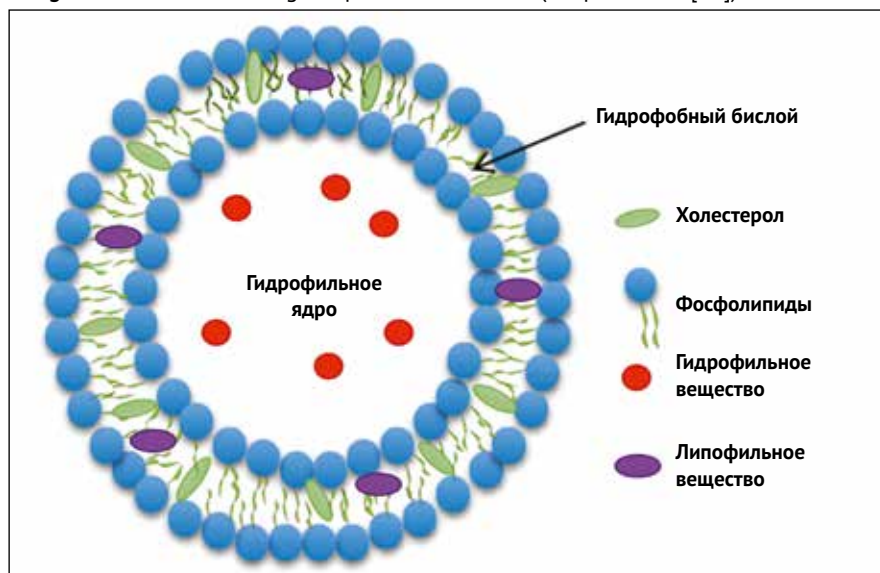
Основным компонентом липосом, формирующим их оболочку, являются фосфолипиды, амфифильные соединения, имеющие гидрофобный хвост и гидрофильную головку. Фосфолипиды обладают способностью самопроизвольно образовывать в воде бислои. Внутри липосомы находится так называемое

гидрофильное ядро – полость, заполненная водой [31, 36]. Липофильные вещества вводят в липидный бислой, а гидрофильные – в гидрофильное ядро (рисунок).

В качестве фосфолипидов могут быть использованы как индивидуальные фосфолипиды, так и их смеси, полученные синтетически, полусинтетически, из растительного, животного или биотехнологического сырья. Лецитины представляют собой комплексную смесь фосфолипидов и сопутствующих им веществ: триацилглицеринов, углеводов, жирных кислот и др. Лецитин может быть получен из растительных (например, из соевых бобов, семян подсолнечника и рапса) или животных (например, из яичного желтка, сырной сыворотки, рыбы) источников. Каждый растительный источник характеризуется определенным профилем фосфолипидов, на который влияют разнообразие растительного источника, географический регион и, следовательно, погодные условия и условия хранения [36–38]. Наиболее распространенным сырьем для липосом является соевый лецитин. Многообещающей альтернативой соевому лецитину является лецитин подсолнечника. Подсолнечниковый лецитин содержит в 1,5 раза больше фосфатидилхолинов (36%), чем лецитин соевый (24%), и имеет несколько иной профиль фосфолипидов: соотношение фосфатидилхолинов и фосфатидилэтаноламинов в составе (у соевого лецитина это соотношение равно 1,4 : 1,0, а у подсолнечного – 2,1 : 1,0), также в жирнокислотном составе преобладает олеиновая кислота. Благодаря этому фракционированный подсолнечниковый лецитин имеет более высокую эмульгирующую способность по сравнению с соевым. Подсолнечниковый лецитин содержит большее количество фитостерина по сравнению с соевым. В результате липосомы из подсолнечникового лецитина более стабильны. Кроме того, подсолнечниковый лецитин не содержит ГМО, что не создает дополнительных рисков для здоровья [31, 36].

При разработке липосомальных форм железа одна из проблем заключается в том, что ионы железа способны

● **Рисунок.** Схема строения липосомы (адаптировано из [31])
● **Figure.** Schematic drawing of liposomes structure (adapted from [31])



активировать образование свободных радикалов и стимулировать перекисное окисление липидов липосомальной оболочки. Из-за ненасыщенных жирных кислот, присутствующих в их молекулярной структуре, фосфолипиды склонны к окислению, которое может физически изменять мембрану липосом. Однако фосфолипиды также могут действовать как антиоксиданты путем хелатирования прооксидантных металлов, образования продуктов антиоксидантной реакции Майяра, изменения местоположения первичных антиоксидантов, регенерации первичных антиоксидантов или их комбинаций. Липосомы, обогащенные железом, оказывают антиоксидантное действие при высоком соотношении фосфолипидов к железу, но действуют как прооксиданты, когда это соотношение слишком низкое, скорее всего, в результате окисления самих фосфолипидов. Известен прооксидантный эффект двухвалентного железа, который более заметен при более низком pH. Трехвалентное железо, введенное в липосомы, не влияло на перекисное окисление в фосфолипидах [39]. Концентрация железа влияла на их окислительную стабильность: при 0,2 и 1 мМ сульфата железа липосомы были стабильными, тогда как при более высоких концентрациях (10 и 48 мМ) окисление фосфолипидов было значительно выше [40].

Липосомальное железо из просвета желудочно-кишечного тракта поступает в М-клетки тонкого кишечника, затем поступает в лимфатическую систему. С током лимфы липосомы попадают в печень, там железо высвобождается и, имея высокую тропность к трансферрину, связывается с ним и сразу включается в активный метаболизм [41–43]. Этот механизм обеспечивает большую абсорбцию по сравнению с солями железа и позволяет избежать химического взаимодействия со стенками ЖКТ, тем самым ограничивая побочные эффекты.

Липосомальное железо (в отличие от двух- и трехвалентного железа в традиционных препаратах) не взаимодействует с мембраной эритроцитов и ферментами переноса в ней (в т.ч. с ферропортином), и его всасывание не зависит от содержания гепсидина. Всасывание липосомального железа осуществляется на всем протяжении тонкой кишки, что обеспечивает почти 100% биодоступность. Это позволяет уменьшить разовую дозу до 30 мг и при этом обеспечить поступление в организм большего количества железа по сравнению со стандартными препаратами железа. Применение липосомального железа позволяет избежать типичных побочных эффектов традиционных препаратов солей двухвалентного железа и комплексов трехвалентного железа. Препараты липосомального железа, как правило, хорошо переносятся, отсутствует неблагоприятное воздействие на жизнеспособность слизистой оболочки кишечника и целостность барьера [44].

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ЖЕЛЕЗА

Высокая эффективность липосомального железа установлена у пациентов с ЖДА, связанной с хронической и острой кровопотерей, дефицитом железа в питании,

а также анемией хронических заболеваний, при которой лечение стандартными препаратами железа малоэффективно ввиду гиперпродукции гепсидина. В ряде исследований показана высокая эффективность липосомального железа у пациентов с болезнью Крона, пациентов после резекции желудка или кишечника. Получены хорошие результаты при лечении и профилактики ЖДА беременных. При лечении железодефицита у онкологических больных и пациентов с хронической болезнью почек липосомальное железо не уступало по эффективности препаратам внутривенного железа, при этом лучше переносилось, было безопасным и более экономичным. Липосомальное железо эффективно при лечении анемии любой степени тяжести и может применяться для лечения легкой и умеренной анемии, которая наиболее часто отмечается у амбулаторных пациентов. Препарат назначают 1 раз в день, что повышает приверженность лечению. Нежелательные эффекты (аллергические реакции, диспепсические явления) наблюдались редко или отсутствовали [42, 45, 46].

Влияние липосомального пирофосфата железа / аскорбиновой кислоты на клинические и психологические исходы у беременных женщин было изучено в исследовании S.G. Vitale et al. Препарат назначался женщинам на 11–13-й нед. беременности с ЖДА. После применения препарата у пациенток наблюдалось значительное положительное влияние на концентрацию гемоглобина, уровни ферритина, сидеремии и трансферрина по сравнению с исходными данными. Также наблюдалось значительное снижение уровней тревоги и депрессии, улучшение качества жизни. Вместе с тем авторы отметили необходимость дальнейшего исследования препаратов липосомального железа [47].

К сожалению, данные о применении препаратов липосомального железа в акушерской и гинекологической практике ограничены. В то же время накоплен большой опыт применения липосомального железа у детей.

В Индии провели рандомизированное контролируемое исследование для сравнения эффективности, комплаентности и побочных эффектов перорального липосомального пирофосфата железа (LFP) и сульфата железа (FS) в качестве периодической профилактики у детей в возрасте 6–59 мес. Сорок детей в каждой группе получали по 20 мг элементарного железа 2 раза в нед. в течение 3 мес. В группе LFP наблюдалось значительное улучшение концентрации гемоглобина, среднего уровня сывороточного железа, общего анализа крови. При последующем наблюдении в группе LFP наблюдалось большее повышение концентрации гемоглобина и среднего уровня сывороточного железа. В группе LFP наблюдалось меньше побочных эффектов и лучшая комплаентность (77% по сравнению с 68,9% введенных доз) [48].

В Турции в ретроспективное исследование был включен 371 ребенок в возрасте от 6 до 12 мес., которым была начата профилактика железом в 4-месячном возрасте. Включенные в исследование дети постоянно получали специальные препараты железа (сульфат железа – 60, гидроксид железа-полимальтозный комплекс – 137

- **Таблица.** Сравнительная характеристика препаратов железа
 ● **Table.** Comparative analysis of iron supplements

Характеристика	Вид железа			
	Двухвалентное	Трехвалентное	Липосомальное	Внутривенное
Начало действия	Быстрое	Медленное	Быстрое	Быстрое
Биодоступность	Средняя	Низкая	Высокая	Высокая
Желудочно-кишечные расстройства	Часто	Редко	Очень редко	Очень редко
Риск влияния на микробиоту кишечника	Высокий	Умеренный	Низкий	Отсутствует
Риск взаимодействия с пищей и другими ЛС	Высокий	Низкий	Низкий	Отсутствует
Риск передозировки	Высокий	Низкий	Низкий	Высокий

и липосомальный пирофосфат железа – 174 пациента). В течение 6–12 мес. у детей оценивали общий анализ крови и уровень ферритина в сыворотке крови. Средние концентрации гемоглобина (г/дЛ) были выше в группе двухвалентного железа [12,4 (0,8)] по сравнению с группой трехвалентного железа [11,9 (1,1)] и липосомального железа [12,0 (1,1)]; $p = 0,008$. Средний уровень сывороточного ферритина (мкг/л) был выше в группе, получавшей железо [30,1 (10,8)], по сравнению с младенцами, получавшими железо трехвалентное [17,6 (14,50)] и липосомальное железо [15,4 (12,1)] ($p < 0,001$). В данном исследовании двухвалентное железо продемонстрировало более высокую эффективность по сравнению с трехвалентным и липосомальным железом [49].

G. Russo et al. провели проспективное наблюдение за пероральной терапией железом у 107 детей с ЖДА в возрасте от 3 мес. до 12 лет, проходивших лечение в 15 центрах Итальянской ассоциации детской онкологии. В этом многоцентровом исследовании 13 пациентов с ЖДА легкой степени тяжести получали липосомальное введение железа. Ни один из них не сообщил о побочных эффектах со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота, боли в животе или запор. Однако липосомальное введение железа было менее эффективным в коррекции ЖДА через 2 и 8 нед. по сравнению с другими препаратами железа, такими как глюконат железа, сульфат железа, соли трехвалентного железа и бисглицинат железа [50].

Одним из видов липосомального железа является сахаросомальное железо, в котором пирофосфат железа защищен фосфолипидным бислоем, в основном из подсолнечникового лецитина, а также матриксом. Сравнение полимальтозного комплекса железа с липосомальным железом (сахаросомальным железом) проводили с участием 47 детей (в возрасте от 6 мес. до 15 лет). Оба препарата эффективно повышали уровень ферритина в сыворотке крови и концентрацию гемоглобина через 30 и 90 дней.

Между 2 группами не наблюдалось различий во времени в отношении сывороточного ферритина и гемоглобина. О побочных эффектах со стороны ЖКТ, таких как боль в животе, диарея и запор, сообщили 5 пациентов, 4 в группе с полимальтозным комплексом железа (17,4%) и 1 (4,2%) в группе липосомального ($p = 0,19$). Эта разница не была статистически значимой, но в более крупных исследованиях это может быть не так. Сравнение параметров влияния разных форм железа на организм представлены в *таблице*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеются убедительные клинические данные, свидетельствующие о том, что рутинный пероральный прием добавок железа может улучшить качество жизни пациентов во всем мире. Несмотря на широкий ассортимент пероральных препаратов железа, оптимальный выбор препаратов железа, режимов дозирования остается сложным. Перспективным направлением фармакотерапии является использование липосомального железа, обладающего оптимальным профилем эффективности / безопасности.

На российском рынке представлено липосомальное железо компании СУПРИМ ФАРМАТЕК. СУПРИМ ФАРМАТЕК применяет запатентованную липосомальную нанотехнологию. Сухие стабилизированные липосомы помогают защитить активное вещество от разрушения в ЖКТ, не оказывая токсического действия на печень и обладают повышенной биодоступностью.

Липосомальное железо значительно лучше переносится, чем классические препараты железа, что будет способствовать лучшему комплаенсу.



Поступила / Received 25.01.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2025
 Принята в печать / Accepted 03.03.2025

Список литературы / References

- Benson CS, Shah A, Stanworth SJ, Frise CJ, Spiby H, Lax SJ et al. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia*. 2021;76(S4):84–95. <https://doi.org/10.1111/anae.15405>.
- Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–39. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944>.
- Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci*. 2014;19(2):164–174. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3999603/>.
- Паровичникова ЕН, Лукина ЕА, Пономарев РВ, Латышев ВД, Цветаева НВ, Двирный ВН и др. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации.

- Москва, 2024. 56 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/14/1489_kr24D50D62MZ.pdf.
5. Iron deficiency anaemia – an ongoing challenge. *Lancet Haematol*. 2022;9(11):e797. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(22\)00325-8](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00325-8).
 6. Patel PB, Patel N, Hedges MA, Benson AE, Tomer A, Lo JO, Shatzel JJ. Hematologic Complications for Pregnancy. *Eur J Haematol*. 2025;114(4):596–614. <https://doi.org/10.1111/nejh.14372>.
 7. Karami M, Chalesghar M, Salari N, Akbari H, Mohammadi M. Global Prevalence of Anemia in Pregnant Women: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Matern Child Health J*. 2022;26(7):1473–1487. <https://doi.org/10.1007/s10995-022-03450-1>.
 8. Lower CA, Gleason EG, Toda A, Srinivas SK, Levine LD, Power ME, Hamm RF. Implementation of a Standardized Protocol for Postpartum Anemia: A Prospective Cohort Study. *Am J Perinatol*. 2025;42(5):660–665. <https://doi.org/10.1055/a-2414-1262>.
 9. Hamm RF, Wang EY, Levine LD, Speranza RJ, Srinivas SK. Implementation of a protocol for management of antepartum iron deficiency anemia: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(2):100533. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100533>.
 10. Hämmäläinen H, Hakkarainen K, Heinon S. Anaemia in the first but not in the second or third trimester is a risk factor for low birth weight. *Clin Nutr*. 2003;22(3):271–275. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(02\)00209-1](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(02)00209-1).
 11. Hansen R, Spangmose AL, Sommer VM, Holm C, Jørgensen FS, Krebs L, Pinborg A. Maternal first trimester iron status and its association with obstetric and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(4):1359–1371. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06401-x>.
 12. Benson AE, Shatzel JJ, Ryan KS, Hedges MA, Martens K, Aslan JE, Lo JO. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Eur J Haematol*. 2022;109(6):633–642. <https://doi.org/10.1111/nejh.13870>.
 13. Tulenheimo-Silfvast A, Ruokolainen-Pursiainen L, Simberg N. Association between iron deficiency and fertility. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2025;104(4):738–745. <https://doi.org/10.1111/aogs.15046>.
 14. Holzer I, Ott J, Beitzl K, Mayrhofer D, Heinzl F, Ebenbauer J, Parry JP. Iron status in women with infertility and controls: a case-control study. *Front Endocrinol*. 2023;14:1173100. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1173100>.
 15. Milman N. Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. *Int J Hematol*. 1996;63(2):103–135. [https://doi.org/10.1016/0925-5710\(95\)00426-2](https://doi.org/10.1016/0925-5710(95)00426-2).
 16. Hung N, Shen CC, Hu YW, Hu LY, Yeh CM, Teng CJ et al. Risk of cancer in patients with iron deficiency anemia: a nationwide population-based study. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0119647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119647>.
 17. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(5):342–355. <https://doi.org/10.1038/nrc3495>.
 18. Liberal A, Pinela J, Vivar-Quintana AM, Ferreira ICFR, Barros L. Fighting Iron-Deficiency Anemia: Innovations in Food Fortificants and Biofortification Strategies. *Foods*. 2020;9(12):1871. <https://doi.org/10.3390/foods9121871>.
 19. Moscheo C, Licciardello M, Samperi P, La Spina M, Di Cataldo A, Russo G. New Insights into Iron Deficiency Anemia in Children: A Practical Review. *Metabolites*. 2022;12(4):289. <https://doi.org/10.3390/metabo12040289>.
 20. Кирилук АА. Железосодержащие лекарственные средства: от клинической фармакологии до фармацевтической помощи (сообщение 1). *Вестник фармации*. 2020;(3):81–97. Режим доступа: <https://vestnik-pharm.vsmu.by/rezume/2020-3-81-97>.
 21. Kirilyuk AA. Iron-containing medicines: from clinical pharmacology to pharmaceutical assistance (report 1). *Vestnik Farmatsii*. 2020;(3):81–97. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-pharm.vsmu.by/rezume/2020-3-81-97>.
 22. Lo JO, Benson AE, Martens KL, Hedges MA, McMurtry HS, DeLoughery T, Aslan JE, Shatzel JJ. The role of oral iron in the treatment of adults with iron deficiency. *Eur J Haematol*. 2023;110(2):123–130. <https://doi.org/10.1111/nejh.13892>.
 23. Jaeggi T, Kortman GA, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015;64(5):731–742. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307720>.
 24. Zimmermann MB, Chassard C, Rohner F, Ngoran EK, Nindjin C, Dostal A et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1406–1415. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004564>.
 25. Huynh U, Zastrow ML. Metallobiology of Lactobacillaceae in the gut microbiome. *J Inorg Biochem*. 2023;238:112023. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.112023>.
 26. Butwick AJ, McDonnell N. Antepartum and postpartum anemia: a narrative review. *Int J Obstet Anesth*. 2021;47:102985. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2021.102985>.
 27. Bengelloun Zahr S, Allata Y, El Mansoury M, Chouhani BA, Kabbali N, El Bardai G, Sqalli Houssaini T. Oral Liposomal Iron Versus Injectable Iron Sucrose for Anemia Treatment in Non-dialysis Chronic Kidney Disease Patients: A Non-inferiority Study. *Cureus*. 2024;16(9):e70114. <https://doi.org/10.7759/cureus.70114>.
 28. Arastu AH, Elstrott BK, Martens KL, Cohen JL, Oakes MH, Rub ZT et al. Analysis of Adverse Events and Intravenous Iron Infusion Formulations in Adults With and Without Prior Infusion Reactions. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e224488. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.4488>.
 29. Strubbe M, David K, Peene B, Eeckhout B, Van der Schueren B, Decallonne B et al. No longer to be ignored: Hypophosphatemia following intravenous iron administration. *Rev Endocr Metab Disord*. 2025;26(1):125–135. <https://doi.org/10.1007/s11154-024-09926-5>.
 30. Liu P, Chen G, Zhang J. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules*. 2022;27(4):1372. <https://doi.org/10.3390/molecules27041372>.
 31. Li J, Wang X, Zhang T, Wang C, Huang Z, Luo X, Deng Y. A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems. *Asian J Pharmaceutical Sci*. 2015;10(2):81–98. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.09.004>.
 32. Nsairat H, Khater D, Sayed U, Odeh F, Al Bawab A, Alshaer W. Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*. 2022;8(5):e09394. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09394>.
 33. Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, Wu SY, Sood AK, Hua S. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Front Pharmacol*. 2015;6:286. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00286>.
 34. Забодалова ЛА, Чернявский ВА, Ищенко ТН, Скворцова НН. Получение липосом из соевого лецитина. *Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств»*. 2011;(2):75–81. Режим доступа: https://processes.ihtb.ifmo.ru/article/9246/article_9246.htm.
 35. Zabodalova LA, Chernjavskiy VA, Ishchenko TN, Skvortcova NN. Production of liposomes from soybean lecithin. *ITMO University's Scientific Journal Processes and Food Production Equipment*. 2011;(2):75–81. (In Russ.) Available at: https://processes.ihtb.ifmo.ru/article/9246/article_9246.htm.
 36. Jesorka A, Orwar O. Liposomes: technologies and analytical applications. *Annu Rev Anal Chem*. 2008;801–832. <https://doi.org/10.1146/annurev.anchem.1.031207.112747>.
 37. Desai KGH, Park J. Recent developments in microencapsulation of food ingredients. *Drying Tech*. 2005;23(7):1361–1394. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/DRT-200063478>.
 38. Лисовая ЕВ, Лисовой ВВ, Викторова ЕП, Марченко ЛА. Применение липосомальных систем, полученных из растительных лецитинов, в пищевых технологиях. *Новые технологии*. 2019;(3):51–60. <https://doi.org/10.24411/2072-0920-2019-10305>.
 39. Lisovaya EV, Lisovoy VV, Viktorova EP, Marchenko LA. Application of liposomal systems derived from vegetable lecithins in food technologies. *New Technologies*. 2019;(3):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2072-0920-2019-10305>.
 40. Жаркова ИМ, Рудаков ОБ, Полянский КК, Росляков ЮФ. Лецитины в технологиях продуктов питания. Воронеж: ВГУИТ; 2015. 256 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/umyxxf>.
 41. Giuotto EN, Tomás MC, Diehl BWK. 3 – Sunflower Lecithin. In: Ahmad MU, Xu X (Eds). *Polar Lipids*. Elsevier Inc.; 2015, pp. 57–75. <https://doi.org/10.1016/B978-1-63067-044-3.50007-8>.
 42. Singh RK, Barrand MA. Lipid peroxidation effects of a novel iron compound, ferric maltol. A comparison with ferrous sulphate. *J Pharm Pharmacol*. 1990;42(4):276–279. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1990.tb05407.x>.
 43. Cengiz A, Schroën K, Berton-Carabin C. Towards Oxidatively Stable Emulsions Containing Iron-Loaded Liposomes: The Key Role of Phospholipid-to-Iron Ratio. *Foods*. 2021;10(6):1293. <https://doi.org/10.3390/foods10061293>.
 44. Moscheo C, Licciardello M, Samperi P, La Spina M, Di Cataldo A, Russo G. New Insights into Iron Deficiency Anemia in Children: A Practical Review. *Metabolites*. 2022;12(4):289. <https://doi.org/10.3390/metabo12040289>.
 45. Жуковская ЕВ, Анисимов ВН, Сидоренко ЛВ. Эффективность и безопасность липосомальной формы железа при лечении железодефицитной анемии у детей раннего возраста. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2017;(2):48–55. Режим доступа: <https://elibrary.ru/yrpewv>.
 46. Zhukovskaya EV, Anisimov VN, Sidorenko LV. Efficacy and safety of liposomal form of iron in the treatment of iron deficiency anemia in young children. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2017;(2):48–55. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/yrpewv>.
 47. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo WS, Zarghami N, Nanifepour Y et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Res Lett*. 2013;8(1):102. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-102>.
 48. Pastore P, Rovero M, Tedesco E, Micheletto M, Mantovan E, Zanella M, Benetti F. Comparative Evaluation of Intestinal Absorption and Functional Value of Iron Dietary Supplements and Drug with Different Delivery Systems. *Molecules*. 2020;25(24):5989. <https://doi.org/10.3390/molecules25245989>.
 49. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):645–652. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu357>.

46. Cesarano D, Borrelli S, Campilongo G, D'Ambra A, Papadia F, Garofalo C, et al. Efficacy and Safety of Oral Supplementation with Liposomal Iron in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Iron Deficiency. *Nutrients*. 2024;16(9):1255. <https://doi.org/10.3390/nu16091255>.
47. Vitale SG, Fiore M, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Mazza G, Paratore M et al. Liposomal ferric pyrophosphate and ascorbic acid supplementation in pregnant women with iron deficiency anaemia: haematochemical, obstetric, neonatal and psychological outcomes in a prospective observational study. *Int J Food Sci Nutr*. 2022;73(2):221–229. <https://doi.org/10.1080/09637486.2021.1950129>.
48. Sharma A, Bellad RM, Charantimath US. Effectiveness and Safety of Liposomal Ferric Pyrophosphate vs. Ferrous Sulfate for Intermittent Iron Prophylaxis in Children Aged 6–59 months: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Pediatr*. 2025;92(4):423. <https://doi.org/10.1007/s12098-025-05436-7>.
49. Kiliç BO, Konuksever D, Özbek NY. Comparative Efficacy of Ferrous, Ferric and Liposomal Iron Preparations for Prophylaxis in Infants. *Indian Pediatr*. 2024;61(7):621–626. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38655891/>.
50. Russo G, Guardabasso V, Romano F, Corti P, Samperi P, Condorelli A et al. Monitoring oral iron therapy in children with iron deficiency anemia: an observational, prospective, multicenter study of AIEOP patients (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Ann Hematol*. 2020;99(3):413–420. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03906-w>.

Информация об авторе:

Филиппова Ольга Всеволодовна, д.м.н., профессор кафедры промышленной фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ffiona@mail.ru

Information about author:

Olga V. Filippova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Chair of Industrial Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ffiona@mail.ru

Уретральный синдром: причины и последствия

Е.В. Кульчавеня^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

Д.П. Холтобин^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>, urology-avicenna@mail.ru

С.Ю. Шевченко⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5013-2667>, shevchenko_s@list.ru

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7

³ Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

⁴ Городская больница №3; 630056, Россия, Новосибирск, ул. Мухачева, д. 5/4

Резюме

Введение. Синдром уретральной боли (СУБ) является малоизученной проблемой.

Цель. Определить роль внутриклеточных инфекций в этиологии СУБ и оценить эффективность азитромицина в лечении СУБ.

Материалы и методы. В исследование вошли 18 пациенток с СУБ. Помимо стандартных диагностических процедур, проводили пальпацию уретры и исследование ее отделяемого методом полимеразной цепной реакции. Пациентки заполняли анкету SF-36 для оценки качества жизни. Все пациентки наряду с патогенетическими препаратами получали антибактериальную терапию в виде азитромицина (Азитромицин Экспресс) по схеме: 1,0 однократно, затем по 500 мг в день в течение 3 дней (курсовая доза 2,5 г). Эффективность лечения оценивали по уменьшению интенсивности боли через 7 дней. Через 2 мес. после завершения терапии оценивали качество жизни, эрадикацию патогена и интенсивность боли. Также проанализированы 73 отечественные и зарубежные публикации, посвященные проблеме диагностики и лечения СУБ.

Результаты. В день обращения у 5 пациенток обнаружена *Chlamydia trachomatis*, у 12 – *Mycoplasma genitalium*. Число лейкоцитов мочи – в среднем $12,7 \pm 2,3$. У всех обнаружена бактериурия в титре $10^2 - 10^3$ КОЕ/мл. Интенсивность боли в среднем составила $7,2 \pm 0,8$ балла. Качество жизни по шкале SF-36 – $15,2 \pm 1,7$ балла. Через неделю интенсивность боли снизилась в среднем до $3,2 \pm 1,7$. При контрольном обследовании через 2 мес. *C. trachomatis* в соскобе уретры не определялась, ДНК *M. genitalium* была обнаружена только у 1 пациентки. Интенсивность боли в уретре составила в среднем $1,4 \pm 0,1$ балла. Качество жизни, соответственно, существенно возросло ($21,7 \pm 0,9$ балла).

Заключение. Назначение антибиотиков при СУБ обосновано. Считать СУБ неосложненной формой хламидиоза нельзя, поэтому мы не ограничились однократной дозой. Необходимы дальнейшие исследования для создания оптимальной схемы лечения, в том числе антибактериального, пациенток с СУБ.

Ключевые слова: уретрит, синдром болезненной уретры, цистит, тазовая боль, дизурия, азитромицин, диспергируемые антибиотики

Для цитирования: Кульчавеня ЕВ, Холтобин ДП, Шевченко СЮ. Уретральный синдром: причины и последствия. Медицинский совет. 2025;19(4):105–112. <https://doi.org/10.21518/ms2025-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Urethral syndrome: Causes and consequences

Ekaterina V. Kulchavenya^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru

Denis P. Kholtochin^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>, urology-avicenna@mail.ru

Sergey Yu. Shevchenko⁴, <https://orcid.org/0000-0001-5013-2667>, shevchenko_s@list.ru

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Clinical Hospital “Avicenna” of Group of Companies “Mother and Child”; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia

³ Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

⁴ City Hospital No. 3; 5/4, Mukhachev St., Novosibirsk, 630056, Russia

Abstract

Introduction. Urethral pain syndrome (UPS) is a little-studied issue.

Aim. To determine the role of intracellular infections in the UPS etiology and evaluate the efficacy of azithromycin in the treatment of UPS.

Materials and methods. A total of 18 female patients with UPS were included in the study. In addition to standard diagnostic procedures, urethra palpation and PCR examination of urethral discharge were performed. Quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire filled out by the patients. Along with pathogenetic drugs, all patients received antibacterial therapy in the form of azithromycin (Azithromycin Express) according to the following scheme: 1.0 g as a single dose on Day 1, followed by 500 mg once daily for three days (the cycle dose is 2.5 g). The efficacy of treatment was estimated as a decrease in pain intensity after 7 days. The quality of life, pathogen eradication and pain intensity were assessed 2 months after completion of therapy. In addition, 73 domestic and foreign publications devoted to the issue of diagnosis and treatment of UPS were reviewed.

Results. On the day of presentation, *Chlamydia trachomatis* was detected in 5 patients, and *Mycoplasma genitalium* was detected in 12 patients. The leukocyte counts in urine averaged 12.7 ± 2.3 . All patients had bacteriuria with a titer of $10^2 - 10^3$ CFU/ml. The total pain intensity score averaged 7.2 ± 0.8 . The quality of life scores measured by the SF-36 scale was 15.2 ± 1.7 . After a week, the pain intensity decreased on average to 3.2 ± 1.7 . During a follow-up examination after 2 months, *C. trachomatis* was not detected in the urethral scraping, and *M. genitalium* DNA was only detected in 1 patient. The pain intensity in the urethra averaged 1.4 ± 0.1 . Therefore, the quality of life increased significantly (21.7 ± 0.9 scores).

Conclusion. The antibiotic prescription in UTS is justified. UTS cannot be considered an uncomplicated chlamydia infection, so we prescribed more than a single dose. Further research is needed to develop an optimal treatment regimen, including antibacterial one, for patients with UTS.

Keywords: urethritis, urethral pain syndrome, cystitis, pelvic pain, dysuria, azithromycin, dispersible antibiotics

For citation: Kulchavenya EV, Kholobin DP, Shevchenko SYu. Urethral syndrome: Causes and consequences. *Meditinskiy Sovet.* 2025;19(4):105–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-145>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Около трети всего контингента амбулаторных урологических пациентов составляют больные острым и хроническим циститом [1]. Результаты лечения неутешительны. Анонимный опрос, в котором приняла участие 1 941 жительница Германии, Швеции, Польши, России и Италии, показал, что, несмотря на проводимую терапию, рекомендованную клиническими рекомендациями, 47,4% респонденток наблюдали как минимум 6 эпизодов инфекции мочевыводящих путей (ИМП) в течение года, у 14,4% было более 12 эпизодов ИМП, т. е. цистит обострялся практически ежемесячно [2]. Существуют принятые урологическим сообществом стандартные схемы лечения ИМП, закрепленные в национальных руководствах [3, 4]; в библиотеке eLibrary на момент написания статьи имелось 16 983 публикации по циститам, база данных PubMed включала 17 126 статей по этой теме, и, тем не менее, проблема далека от своего окончательного решения. Цистит, являясь доброкачественным заболеванием, склонным к самоизлечению, имеет прискорбную тенденцию к хронизации с частыми рецидивами.

Почему цистит рецидивирует? Причин этому несколько. Вот некоторые из них:

1. Неоптимальная антибактериальная терапия (АБТ): не учтена локальная резистентность уропатогенов к антимикробным препаратам [5, 6].

2. Нетипичный уропатоген, не определенный при рутинном микробиологическом исследовании [7].

3. Лечение ограничено только АБТ, без патогенетических препаратов. Показано, что фитотерапия и локальная цитокилотерапия существенно повышают результаты лечения при ИМП [7–11].

4. Неверно выставлен диагноз. Под маской ИМП может протекать урогенитальный туберкулез [12], гиперактивный мочевого пузыря [13, 14] или синдром болезненной уретры. Исследование, проведенное в Англии, показало, что около половины пациентов, посещающих врача общей практики по поводу дизурии, не имели клинически значимой бактериурии, хотя наблюдались с диагнозом «цистит» и получали соответствующее лечение [15].

Синдром уретральной боли (СУБ) – симптомокомплекс, включающий постоянное или рецидивирующее учащенное мочеиспускание днем и ночью и боль в области уретры, промежности, часто сопровождающийся вульводиспареунией и диспареунией [16, 17]. СУБ до сих пор остается большим белым пятном, его распространенность неизвестна из-за отсутствия консенсуса по диагностике и совпадению с другими заболеваниями [18, 19]. СУБ является

малоизученной проблемой, пока еще не разработаны стандарты по его выявлению и ведению.

Мы поставили **цель** определить роль внутриклеточных инфекций как этиологической причины СУБ и оценить эффективность препарата Азитромицин Экспресс в лечении СУБ, а также провели обзор отечественной и зарубежной литературы по этой проблеме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 18 пациенток в возрасте от 24 до 37 лет, которые в течение от 3 до 6 лет безуспешно лечились по поводу «обострений хронического цистита» и имели боль в области уретры в течение как минимум 3 мес. Помимо стандартных для цистита диагностических процедур, им проведены пальпация уретры и исследование ее отделяемого методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Всем выполняли посев мочи на флору, УЗИ мочевыводящих путей, осмотр на гинекологическом кресле наружного отверстия уретры, пальпацию уретры через переднюю стенку влагалища, пальпацию стенок влагалища, пробу О’Доннелла – Хиршхорна на гипермобильность уретры. Интенсивность боли оценивали по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Дополнительно все пациентки заполняли анкету SF-36 по оценке качества жизни, где им предлагалось по пятибалльной шкале оценить общее восприятие здоровья, межличностные взаимоотношения, физическую активность, социальную активность и сексуальную функцию (*таблица*).

● **Таблица.** Визуально-цифровая шкала оценки качества жизни SF-36

● **Table.** SF-36 quality of life assessment visual-numeric scale

Симптом/ балл	Очень плохо	Плохо	Удовлетво- рительно	Хорошо	Очень хорошо
	1	2	3	4	5
Общее восприятие здоровья					
Межличностные взаимоотношения					
Физическая активность					
Социальная активность					
Сексуальная функция					

Абсолютно здоровая счастливая женщина по этой шкале набирает 25 баллов.

Критерии включения:

1. Женский пол.
2. Возраст 18–50 лет.
3. Симптомы СУБ (жалобы на болезненное учащенное мочеиспускание, постоянная или спорадическая боль в области уретры и/или преддверия влагалища) в течение 3 мес. и более.

Критерии исключения:

1. Аномалия развития органов мочеполовой системы.
2. Пиурия (число лейкоцитов в моче 15 и более в поле зрения).
3. Значимая (10^5 КОЕ/мл и выше) бактериурия.
4. Инфекции, передающиеся половым путем (трихомоноз, гонорея, сифилис) на момент обращения или в анамнезе как у пациентки, так и у ее полового партнера.
5. Видимые патологические выделения из уретры и влагалища.
6. ВИЧ-инфекция.
7. Соматические заболевания в стадии декомпенсации.
8. Перенесенные операции на органах мочеполовой системы
9. Травма уретры и/или мочевого пузыря, в том числе во время родов.
10. Наркомания и алкоголизм.
11. Психические заболевания.

Все пациентки наряду с патогенетической терапией (комбилипен, галидор, кетопрофен, суперлимф) получали АБТ в виде препарата Азитромицин Экспресс по схеме: 1,0 однократно, затем по 500 мг один раз в день в течение 3 дней (курсовая доза 2,5 г).

Эффективность лечения оценивали через 7 дней по уменьшению интенсивности боли и суммарно через 2 мес. после завершения терапии – по качеству жизни, эрадикации патогена, интенсивности боли.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы Statistica v. 6.0, MS Excel 2007. Статистическую значимость выявленных различий определяли при помощи Т-критерия Вилкоксона и точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 18 пациенток в течение в среднем $3,2 \pm 0,7$ года (от 2 до 6 лет) наблюдались у врача по поводу хронического цистита с частыми обострениями, неоднократно получали курсы АБТ (фосфомицин, фуразидин, ципрофлоксацин) с неполным и/или кратковременным эффектом.

В день обращения пациентки предъявляли следующие жалобы: постоянная тупая ноющая боль в области уретры с периодическими «прострелами» острой боли; боль в преддверии влагалища, во время полового акта или сразу после него; частые позывы к мочеиспусканию, усиление боли в уретре во время мочеиспускания.

При обследовании на гинекологическом кресле патологических изменений влагалища обнаружено не было

ни у одной пациентки: слизистая влагалища была розовая, *flavus albus*, какие бы то ни было патологические выделения отсутствовали. Наружное отверстие уретры располагалось в типичном месте, уретро-гименальные спайки отсутствовали, проба Hirschhorn отрицательна. При пальпации через переднюю стенку влагалища: уретра плотная, утолщена, болезненная в дистальной части у всех пациенток.

УЗИ почек и мочевого пузыря: патологических изменений не найдено, остаточной мочи не было. При ПЦР соскоба уретры обнаружена *Chlamydia trachomatis* у 5 пациенток, *Mycoplasma genitalium* – у 12. В общем анализе мочи число лейкоцитов колебалось от 10 до 15, в среднем $12,7 \pm 2,3$ клетки в поле зрения. У всех пациенток обнаружена бактериурия в титре 10^2 – 10^5 КОЕ/мл: у 14 идентифицировали *E. coli*, у 2 – *Klebsiella pneumoniae*, еще у 2 – *Enterobacter cloacae*.

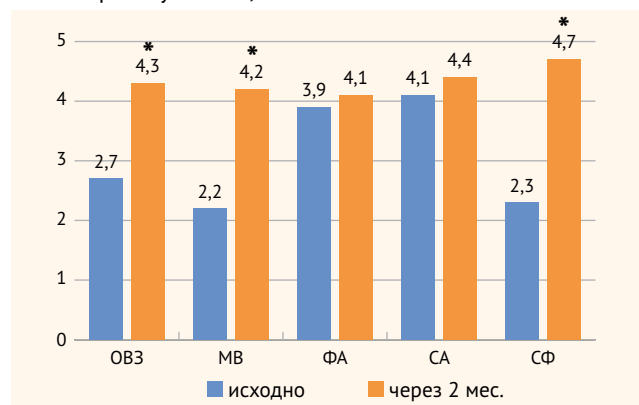
Интенсивность боли по шкале ВАШ варьировала от 6 до 8 баллов, в среднем составив $7,2 \pm 0,8$. Качество жизни по шкале SF-36 составило $15,2 \pm 1,7$ балла, причем наименьший балл получили домены «межличностные взаимоотношения», «сексуальная функция», «общее восприятие здоровья» ($2,2 \pm 0,4$, $2,3 \pm 0,2$ и $2,7 \pm 0,3$ балла соответственно).

Через неделю комплексной терапии все пациентки почувствовали улучшение: интенсивность боли снизилась в среднем до $3,2 \pm 1,7$ ($p = 0,04$). По данным опросника SF-36, у всех пациенток отмечено статистически значимое повышение качества жизни по доменам: «общее восприятие здоровья», «межличностные взаимоотношения», «сексуальная функция». Оценка физической и социальной активности не изменилась.

При контрольном обследовании через 2 мес. *C. trachomatis* в соскобе уретры не определялась, ДНК *M. genitalium* была обнаружена только у 1 пациентки. Бактериурия не определялась у 14 пациенток, у оставшихся 2 по-прежнему был получен рост кишечной палочки в низком титре. Интенсивность боли в уретре значительно снизилась и составила в среднем $1,4 \pm 0,1$. Качество жизни, по данным опросника SF-36, существенно возросло ($21,7 \pm 0,9$ балла). Динамика показателей по доменам опросника SF-36 представлена на рисунке.

● **Рисунок.** Результаты лечения пациенток с синдромом уретральной боли, $n = 18$

● **Figure.** The treatment outcomes of the patients with urethral pain syndrome, $n = 18$



* – различия статистически значимы, $p < 0,05$.

ОВЗ – общее восприятие здоровья; МВ – межличностные взаимоотношения; ФА – физическая активность; СА – социальная активность; СФ – сексуальная функция.

Значительно улучшились общее восприятие здоровья и межличностные взаимоотношения, но наиболее выражено – сексуальная функция. По остальным доменам значимых различий не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

СУБ в начале исследования этого патологического состояния называли уретральным синдромом [20] или уретритом [21]. В 2002 г. Международное общество по недержанию мочи изменило терминологию на «синдром уретральной боли» (СУБ) как часть «синдромов боли в половых органах» [22]. СУБ на самом деле не является редким состоянием: в США по поводу боли в уретре ежегодно обращаются к врачу до 5 млн пациентов [19, 23]. Предполагают, что СУБ встречается у 20–30% взрослых женщин, в трети случаев маскируясь сопутствующим циститом и оставаясь недиагностированным [19]. У половины женщин, имеющих субъективные симптомы острого цистита, не находят бактериурию. Среди многих «нециститных» причин дизурии называют вагинит, аллергию, туберкулез и уретральный синдром [24].

В Турции при целенаправленном обследовании СУБ выявили у 15% больных циститом женщин [25]. СУБ оказывает значимое влияние на качество жизни пациентов; исследование с клиническими интервью показало среди пациентов с СУБ более высокий уровень враждебности, раздражительности, тревожности, дисфории и депрессии, чем в контрольной группе [26, 27]. После первого рецидива начинает превалировать психосоматическая составляющая [28]. Не отрицая психоневрологическую составляющую СУБ, считают необходимым проведение АБТ [29].

СУБ не является гендерно-детерминированным, но все же чаще встречается у женщин. Точная этиология неизвестна, рассматриваются гипотезы хронической инфекции, нарушения микроциркуляции [30, 31], обсуждаются психогенные факторы, спазм уретры, ранний интерстициальный цистит, гипоэстрогенизм, плоскоклеточная метаплазия, дефицит эстрогена в слизистой оболочке уретры и гинекологические факторы риска [16, 19, 32].

СУБ может маскироваться камнями или опухолью мочевого пузыря, его гиперактивностью, стриктурой уретры, фибромиалгией и т. д. [33, 34]. Также в качестве возможной причины СУБ было предложено воспаление парауретральных желез («женский простатит»). До сих пор предметом дискуссий остается вопрос о существовании женской простаты [35, 36], к которой многие относят парауретральные железы Скина [19]. Существует мнение, что именно воспаление этих желез является причиной СУБ [32, 37].

Другим этиологическим фактором СУБ может быть спазм наружного сфинктера уретры, что объясняет терапевтический эффект от приема α -блокаторов [38]. Комплексное обследование 55 больных с СУБ показало расширение внутреннего просвета уретры в проксимальном отделе [39]. Компрессионная эластография выявила участки повышенной жесткости за счет сформировавшегося фиброза в уретральных и окружающих тканях. Проведенная оптическая томография выявила изменение структуры

тканей в большинстве случаев СУБ, преимущественно трофические изменения эпителия (гипертрофия или атрофия) и фиброз подлежащей соединительной ткани [39]. У пациентов с СУБ выраженный фиброз подэпителиальных структур и их утолщение зафиксированы в 48,2% наблюдений, истончение эпителиального слоя выявлено в 20,5% [40].

Полагают, что к формированию СУБ может привести персистирующая инфекция в низком титре (10^2 КОЕ/мл) [41]. Обследование пациентов с нерезко выраженной мочевого инфекцией позволило выявить СУБ у 8,5% из них [42]. Однако не все авторы признают внутриклеточные микроорганизмы (МО) этиологическим фактором СУБ [43].

Считается, что независимо от этиологии патофизиологический путь, лежащий в основе симптомов, един и заключается в дисфункции слизистого барьера, которая приводит к воспалительным изменениям. Эта гипотеза поддерживается несколькими исследованиями [16, 19, 44, 45]. Некоторые авторы считают СУБ начальной стадией интерстициального цистита [23, 46], подкрепляя эту точку зрения положительными результатами теста на чувствительность к калию у 55% больных СУБ [44]. Это спорный тезис, поскольку положительный калиевый тест можно объяснить повышенной проницаемостью уретерия, характерной как для интерстициального цистита, так и для СУБ [19]. Выявлены и принципиальные различия между этими двумя заболеваниями. Для СУБ характерна болезненность по ходу дистальной части уретры и отсутствие боли при пальпации ее проксимальной части, повышенная спастичность уретры, подтверждаемая данными профилометрии. При СУБ не формируются гуннеровы язвы, отсутствует кровоточивость слизистой мочевого пузыря при цистодистензии [32, 47, 48].

Близость уретры к внешней среде и влагалищу делает ее уникальным местом для микробной колонизации. Предположили, что токсическое воздействие калия в высокой концентрации в моче на мышцы и нервы ответственно за обеспечение богатого источника питания для микробов, которые в таких условиях усиленно размножаются. Богатая питательная среда может быть причиной того, что микробы, которые обычно являются комменсалами, становятся патогенными у пациентов с СУБ. Персистенция этих МО в подслизистом слое приводит к хронизации заболевания, усугубляя повреждения, вызванные избыточным содержанием калия [16].

СУБ является диагнозом исключения, поэтому пациентки, жалующиеся на боль в уретре, требуют повышенного внимания и более тщательного и полного обследования [49].

Поскольку этиология СУБ неизвестна, лечение остается эмпирическим. Было протестировано множество различных методов лечения, включая местные кортикостероиды, антибиотики, α -блокаторы, топический вагинальный эстроген, уретральную дилатацию, местные анестетики, средства защиты слизистой оболочки, иглоукалывание, антидепрессанты, тренировку мочевого пузыря и физиотерапию с различными результатами [16, 17, 19, 48, 50, 51]. Проводили электростимуляцию срамных нервов у пациенток с СУБ, выявив, что этот метод более эффективен, чем инстилляции гепарина [52]. Электростимуляцию

рекомендуют и другие авторы [53]. Проводили инстилляции клобетазола с лидокаином [50], назначали сертралин и габапентин [54], применяли коагуляцию уретерии (Nd):YAG-лазером у больных СУБ [55].

Множество изученных методов лечения пациенток с СУБ подтверждают, что, учитывая полиэтиологичность заболевания, любая монотерапия будет недостаточна [48]. Ни один метод не показал явного и безусловного преимущества. Авторы сходятся во мнении, что терапевтический подход должен быть комплексным с использованием концепции проб и ошибок: общее лечение включает анальгезию, антибиотики, блокаторы α -рецепторов и миорелаксанты, антимускариновую терапию, местный вагинальный эстроген, психологическую поддержку и физиотерапию. В случаях отсутствия ответа следует рассмотреть внутривульварную терапию и/или хирургическое вмешательство [16, 17, 48].

Сообщалось о разной успешности использования α -блокаторов или миорелаксантов в качестве лечения СУБ. При снижении или устранении спастичности в уретре генерация вихревых токов, которые могут привести к турбулентности во время мочеиспускания и физическому повреждению слизистой уретры, сводится к минимуму, давая организму время для регенерации слизистого барьера. Также получены обнадеживающие результаты применения локальной эстрогенотерапии у пациенток старшего возраста [56]. При тяжелом течении заболевания оправдано применение антидепрессантов [57]. Воспалительные изменения слизистой оболочки уретры были обнаружены у женщин с СУБ, и воспаление, как предполагается, является частью патофизиологии синдрома [45, 50]. В Швеции при СУБ наряду с АБТ популярно назначение кортикостероидов, что, впрочем, не значительно повысило эффективность терапии [18].

В силу полиэтиологичности и мозаичности патофизиологической картины лечение СУБ является мультимодальным, однако большинство исследователей на первое место ставит АБТ, поскольку, как правило, углубленное обследование выявляло патогенную микрофлору. Каждая вторая пациентка с СУБ имела значимую бактериурию [15, 26, 58]. При частых рецидивах СУБ рекомендуют АБТ длительными курсами [19]. Антибиотики широкого спектра действия, которые являются бактерицидными или бактериостатическими и которые выводятся почками, будут влиять на бактериальные колонии, имплантированные в область нижней уретры. Результаты АБТ зависят от правильности выбора антибактериального средства.

Некоторые авторы скептически относятся к назначению АБТ при отсутствии значимой бактериурии, верифицированной рутинными методами. Однако рутинные микробиологические исследования необходимо дополнять молекулярно-генетическими, иначе мы рискуем пропустить большую часть патогенных МО. В подтверждение этого положения можно привести результаты исследования [59]. Пациентам с СУБ и синдромом болезненного мочевого пузыря без значимой в традиционном понимании этого термина бактериурии была назначена АБТ. В исследовании приняли участие 210 женщин (66% из них находились в постменопаузе) и 11 мужчин; средний возраст пациентов составил 56 лет. После прекращения приема

антибиотиков 197 пациентов (90%, из них женщин – 188, мужчин – 9) сообщили об ухудшении. 11 пациентам потребовалась госпитализация в связи с рецидивом заболевания, включая острую ИМП и уросепсис. Состояние пациентов улучшилось при возобновлении АБТ ($p < 0,001$). Количество лейкоцитов в моче и уротелиальных клеток отражало симптоматические изменения. Результаты рутинного посева мочи по-прежнему были отрицательными. Авторы заключают, что в случае болезненных симптомов нижних мочевыводящих путей, включая СУБ, длительные курсы АБТ эффективны, несмотря на отрицательный результат посева мочи [59].

Глобальные исследования микробиома человека позволили опровергнуть факт стерильности мочи. С развитием диагностических технологий стало ясно, что рутинные микробиологические тесты не позволяют идентифицировать все разнообразие видов микробов, присутствующих в моче [60, 61]. Молекулярно-генетические методы доказали, что даже у здоровых людей в моче обязательно присутствуют те или иные МО и вирусы. Кроме микробиоты, в моче показано присутствие в небольшом проценте вириоты [60], причем микробиота здорового человека отличается от таковой при различных заболеваниях [62, 63]. Установили, что анаэробы могут персистировать в плотных мукопептидах слизистых оболочек урогенитального тракта [64].

В настоящем исследовании пациентки получали Азитромицин Экспресс (производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) в форме диспергируемых таблеток курсовой дозой 2,5 г. Азитромицин относится к группе макролидов-азалидов, обладает широким спектром антимикробного действия, в высоких концентрациях бактерициден, активен в отношении внутриклеточных МО. К азитромицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*; аэробные грамотрицательные бактерии, включая *Neisseria gonorrhoeae*; некоторые анаэробные МО, а также *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* [65]. Период полувыведения азитромицина – 50 ч, поэтому терапевтическая концентрация сохраняется до 7 дней после приема последней дозы. В перечне показаний к назначению препарата Азитромицин Экспресс указаны неосложненные инфекции мочеполовых путей, вызванные *C. trachomatis* (уретрит и/или цервицит).

При неосложненном уретрите/цервиците препарат назначают в дозе 1 г (2 таб. по 500 мг) однократно [66]. Эффективность разовой дозы азитромицина показана в ряде исследований [67–69]. Была доказана эффективность разовой дозы азитромицина у 97% больных урогенитальным хламидиозом [69]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [70] рекомендует для эрадикации *M. genitalium* назначать азитромицин по схеме: 500 мг в первый день, затем еще в течение 4 дней по 250 мг ежедневно. При выявлении *C. trachomatis* ВОЗ в качестве первой линии рекомендует 7-дневный курс доксицилина или однократный прием 1,0 азитромицина. Надо сказать, что ВОЗ придерживается тенденции рекомендовать субоптимальные дозы и в лечении других инфекций, в частности туберкулеза.

В 2021 г. рекомендуемое лечение хламидиоза было изменено на: доксицилин 100 мг перорально два раза в день в течение 7 дней для хламидиоза у небеременных [71]. Азитромицин 1 г перорально в виде однократной дозы является альтернативой, когда есть опасения, что пациент не сможет завершить лечение, но следует контролировать эффективность такого краткого курса АБТ. Во время беременности рекомендуемым лечением является азитромицин 1 г перорально в виде однократной дозы из-за тератогенности доксицилина [72].

Однако для эрадикации *M. genitalium* рекомендуется двухэтапный подход к лечению: доксицилин 100 мг два раза в день перорально в течение 7 дней, а затем азитромицин 2,5 г в течение 4 дней (1,0 г в первый день, затем по 500 мг в течение 3 дней) [71, 73]. На рынке РФ присутствует Доксицилин Экспресс и диспергируемая форма азитромицина – Азитромицин Экспресс. Диспергируемая форма показана, когда есть трудности с проглатыванием, склонность к тошноте и рвоте. Кроме того, за счет особенностей строения диспергируемых таблеток антибиотик обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами: повышается биодоступность лекарственного препарата, обеспечивается более полное и стабильное всасывание азитромицина, а частота развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта снижается, благодаря чему обеспечивается хорошая переносимость лечения и высокая комплаентность. Согласно инструкции, диспергируемую таблетку можно проглотить

целиком и запить водой, также можно растворить как минимум в 50 мл воды. Перед приемом следует тщательно перемешать полученную суспензию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СУБ, по-видимому, является результатом дисфункции слизистого барьера в дистальных двух третях уретры, что приводит к повышенной проницаемости эпителия, выходу солей калия в интерстиций. Калий присутствует в высоких концентрациях в моче, и в этой высокой концентрации он токсичен для мышц и нервов, присутствующих в интерстиции. Возникающие воспалительные изменения объясняют отраженную боль и спазмы, которые могут привести к задержке мочи у пациента. Кроме того, мертвые мышцы и нервы служат идеальной средой для поддержки и распространения микробов, что приведет к дальнейшим воспалительным изменениям и повреждению тканей, тем самым продлевая продолжительность болезни. Следовательно, назначение антибиотиков при СУБ обосновано. Считать СУБ неосложненной формой хламидиоза нельзя, поэтому мы не ограничились однократной дозой. Необходимы дальнейшие исследования для создания оптимальной схемы лечения, в том числе антибактериального, пациенток с СУБ.



Поступила / Received 03.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2025

Принята в печать / Accepted 12.03.2025

Список литературы / References

1. Кульчавеня ЕВ, Холтобин ДП, Шевченко СЮ, Потапов ВВ, Зулин АВ. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;(1):16–19. Режим доступа: <https://euro.ru/node/3354>.
2. Kulchavenya EV, Holtobin DP, Shevchenko SY, Potapov VV, Zulin AV. The frequency of the chronic prostatitis in the outpatient practice. *Experimental and Clinical Urology*. 2015;(1):16–19. (In Russ.) Available at: <https://euro.ru/node/3354>.
3. Wagenlehner F, Wulft B, Ballarini S, Zingg D, Naber KG. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(1):107–117. <https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1359543>.
4. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol*. 2024;86(1):27–41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.035>.
5. Перепанова ТС, Ходырева ЛА, Зайцев АВ. *Цистит у женщин: клинические рекомендации*. М.; 2024. 41 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/14_3.
6. Цапкова АА, Михайлова ЛВ, Рафальский ВВ, Коренев СВ, Крюкова НО. Возможность использования данных реальной клинической практики для мониторинга за антимикробной резистентностью возбудителей инфекций мочевыводящих путей. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(3):22–32. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-59>.
7. Tsarkova AA, Mikhailova LV, Rafalskiy VV, Korenev SV, Kryukova NO. Real-world data for monitoring antimicrobial resistance to urinary tract infection pathogens. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(3):22–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-59>.
8. Choe HS, Lee SJ, Cho YH, Çek M, Tandoğdu Z, Wagenlehner F, Bjerklund-Johansen TE, Naber K. Aspects of urinary tract infections and antimicrobial resistance in hospitalized urology patients in asia: 10-year results of the global prevalence study of infections in urology (GPIU). *J Infect Chemother*. 2018;24(4):278–283. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.11.013>.
9. Набока ЮЛ, Коган МИ, Гудима ИА, Черницкая МЛ, Ибишев ХС, Хасигов АВ, Митусова ЕВ. Роль неклостридиальных анаэробов в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем. *Урология*. 2013;(6):118–121. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/r/article/12848>.
10. Naboka YL, Kogan MI, Gudima IA, Chernitskaya ML, Ibishev KhS, Khasigov AV, Mitusova EV. Role of nonclostridial anaerobes in the development of infectious and inflammatory diseases of the urinary and reproductive systems. *Urologia*. 2013;(6):118–121. (In Russ.) Available at: <https://urologyjournal.ru/r/article/12848>.
11. Шатылко ТВ, Гамидов СИ, Попков ВМ, Королев АЮ, Гасанов НГ. Эффективность комбинированных схем лечения инфекций мочевыводящих путей у женщин с применением растительного лекарственного препарата Канефрон® Н. *Урология*. 2021;(6):51–56. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.6.51-56>.
12. Shatylo TV, Gamidov SI, Popkov VM, Korolev AYU, Gasanov NG. The efficiency of combined regimens for the treatment of urinary tract infections in women using the herbal drug Canephron® N. *Urologia*. 2021;(6):51–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.6.51-56>.
13. Кульчавеня ЕВ, Трейвиш ЛС, Телина ЕВ. Альтернативные виды терапии рецидивирующего цистита у женщин в менопаузе. *Медицинский совет*. 2022;16(14):164–170. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-164-170>.
14. Kulchavenya EV, Treyvish LS, Telina EV. Alternative therapies for recurrent cystitis in menopausal women. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-164-170>.
15. Кульчавеня ЕВ, Неймарк АИ, Цуканов АЮ, Неймарк АБ, Раздорская МВ. Хронический цистит: как продлить безрецидивный период? *Урология*. 2023;(2):34–41. <https://doi.org/10.18565/urology.2023.3.34-41>.
16. Kulchavenya EV, Neimark AI, Tsukanov AYU, Neimark AB, Razdorskaya MV. Chronic cystitis: how to prolong the relapse-free period? *Urologia*. 2023;(2):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2023.3.34-41>.
17. Давидов МИ, Бунова НЕ. Сравнительная оценка монотерапии препаратами Канефрон Н и ципрофлоксацин острого неосложненного цистита у женщин. *Урология*. 2018;(4):24–32. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.4.24-32>.
18. Davidov MI, Bunova NE. Comparative assessment of Canephron N and ciprofloxacin as monotherapy of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologia*. 2018;(4):24–32. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.18565/urology.2018.4.24-32>.
19. Кульчавеня ЕВ, Брижатюк ЕВ, Хомяков ВТ. Туберкулез экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2005;82(6):23–26. Режим доступа: <https://elibrary.ru/whbtbj>.
20. Kulchavenya EV, Brizhatyuk EV, Khomyakov VT. Tuberculosis of extrathoracic localizations in Siberia and the Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases Problems*. 2005;82(6):23–26. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/whbtbj>.
21. Кузьмин ИВ, Слесаревская МН, Ромих ВВ. Гиперактивный мочевой пузырь, воспаление и инфекция мочевыводящих путей: патогенетические параллели. *Урологические ведомости*. 2024;14(1):65–79. <https://doi.org/10.17816/uroved627461>.

- Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Romikh VV. Overactive bladder, inflammation and urinary tract infection: pathogenetic parallels. *Urology Reports (St Petersburg)*. 2024;14(1):65–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/uroved627461>.
14. Гаджиева ЗК. Инфекция мочевого пузыря и гиперреактивный мочевой пузырь. Есть ли связь? *Урология*. 2024;(1):153–161. <https://doi.org/10.18565/urology.2024.1.153-161>.
 - Gadzhieva ZK. Urinary tract infection and overactive bladder. Is there an association? *Urologiya*. 2024;(1):153–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2024.1.153-161>.
 15. Hamilton-Miller JM. The urethral syndrome and its management. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33(Suppl A):63–73. https://doi.org/10.1093/jac/33.suppl_a.63.
 16. Dreger NM, Degener S, Roth S, Brandt AS, Lazica DA. Urethral pain syndrome: fact or fiction – an update. *Urologe A*. 2015;54(9):1248–1255. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00120-015-3926-9>.
 17. Kaur H, Arunkalaivanan AS. Urethral pain syndrome and its management. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62(5):348–351. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000261645.12099.2a>.
 18. Ivarsson LB, Lindström BE, Olovsson M, Lindström AK. Treatment of Urethral Pain Syndrome (UPS) in Sweden. *PLoS ONE*. 2019;14(11):e0225404. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225404>.
 19. Phillip H, Okewole I, Chilaka V. Enigma of urethral pain syndrome: Why are there so many ascribed etiologies and therapeutic approaches? *Int J Urol*. 2014;21(6):544–548. <https://doi.org/10.1111/iju.12396>.
 20. Gallagher DJ, Montgomerie JZ, North JD. Acute Infections of the Urinary Tract and the Urethral Syndrome in General Practice. *Br Med J*. 1965;1(5435):622–626. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5435.622>.
 21. Youngblood VH, Tomlin EM, Davis JB. Senile urethritis in women. *J Urol*. 1957;78(2):150–152. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)66413-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)66413-9).
 22. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37–49. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02243-4](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02243-4).
 23. Parsons CL. Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling. *Urology*. 2003;62(6):976–982. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00774-x](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00774-x).
 24. Urethral syndrome. *Br Med J*. 1968;2(5599):192. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1985940/>.
 25. Gürel H, Gürel SA, Atilla MK. Urethral syndrome and associated risk factors related to obstetrics and gynecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;83(1):5–7. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(98\)00153-5](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(98)00153-5).
 26. Baldoni F, Baldaro B, Ercolani M, Emili E, Trombini G. Urethral syndrome: a study in psychosomatic urology. *Psychother Psychosom*. 1989;52(1-3):114–118. <https://doi.org/10.1159/000288310>.
 27. Summers D, Kelsey M, Chait I. Psychological aspects of lower urinary tract infections in women. *BMJ*. 1992;304(6818):17–19. <https://doi.org/10.1136/bmj.304.6818.17>.
 28. Baldoni F, Ercolani M, Baldaro B, Trombini G. Stressful events and psychological symptoms in patients with functional urinary disorders. *Percept Mot Skills*. 1995;80(2):605–606. <https://doi.org/10.2466/pms.1995.80.2.605>.
 29. Bodner DR. The urethral syndrome. *Urol Clin North Am*. 1988;15(4):699–704. Available at: [https://www.urologic.theclinics.com/article/S0094-0143\(21\)01785-7/abstract](https://www.urologic.theclinics.com/article/S0094-0143(21)01785-7/abstract).
 30. Tsukanov YT, Tsukanov AY, Levdanskiy EG. Secondary Varicose Small Pelvic Veins and Their Treatment with Micronized Purified Flavonoid Fraction. *Int J Angiol*. 2016;25(2):121–127. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570118>.
 31. Цуканов ЮТ, Цуканов АО, Левданский ЕГ. Поражение тазовых органов при вторичном варикозном расширении вен малого таза. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;21(2):94–100. Режим доступа: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2015/2/13.htm>.
Tsukanov YuT, Tsukanov AY, Levdanskiy EG. Lesion of pelvic organs in secondary varicose veins of the small pelvis. *Angiologiya i sosudista khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2015;21(2):94–100. (In Russ.) Available at: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2015/2/13.htm>.
 32. Gittes RF, Nakamura RM. Female urethral syndrome. A female prostatitis? *West J Med*. 1996;164(5):435–438. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC15303542/>.
 33. Delavie D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Symptomatic approach to chronic urethral pain. *Prog Urol*. 2010;20(12):954–957. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.purol.2010.08.068>.
 34. Russell U, Raphael KG. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability. *CNS Spectr*. 2008;13(3 Suppl. 5):6–11. <https://doi.org/10.1017/s1092852900026778>.
 35. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. I saw the “female prostate”. *Clin Imaging*. 2024;113:110227. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2024.110227>.
 36. Zhang D, Xu Z. Female prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004;10(7):547–548, 550. (In Chinese) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15354532/>.
 37. Heller DS. Lesions of Skene glands and periurethral region: a review. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(2):170–174. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000059>.
 38. Bernstein AM, Philips HC, Linden W, Fenster H. A psychophysiological evaluation of female urethral syndrome: evidence for a muscular abnormality. *J Behav Med*. 1992;15(3):299–312. <https://doi.org/10.1007/BF00845358>.
 39. Streltsova O, Kuyarov A, Molvi MSAM, Zubova S, Lazukin V, Tararova E, Kiseleva E. New Approaches in the Study of the Pathogenesis of Urethral Pain Syndrome. *Diagnostics*. 2020;10(11):860. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10110860>.
 40. Стрельцова ОС, Болдырева МН, Киселева ЕБ, Молви МА, Лазукин ВФ. Изучение структуры и микрофлоры тканей уретры при уретральном болевом синдроме. *Урология*. 2021;(5):41–49. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.5.41-49>.
 - Streltsova OS, Boldyreva MN, Kiseleva EB, Molvi MA, Lazukin VF. Study of the structure and microflora of urethral tissues in urethral pain syndrome. *Urologiya*. 2021;(5):41–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.5.41-49>.
 41. Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, Alexander ER, Turck M, Counts GW, Holmes KK. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med*. 1980;303(8):409–415. <https://doi.org/10.1056/NEJM198008213030801>.
 42. Brumfitt W, Smith GW, Hamilton-Miller JMT. Management of recurrent urinary infection; the place of a urinary infection clinic. In: Asscher AW, Brumfitt W (eds.). *Microbiological Diseases in Nephrology*. John Wiley, Chichester; 1986, pp. 291–308.
 43. Kyndel A, Elmer C, Källman O, Altman D. Mycoplasmatocae Colonizations in Women With Urethral Pain Syndrome: A Case-Control Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(3):272–274. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000216>.
 44. Parsons CL, Zupkas P, Parsons KJ. Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome. *Urology*. 2001;57(3):428–433. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)01110-9](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(00)01110-9).
 45. Parsons CL. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain. *BJU Int*. 2011;107(3):370–375. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09843.x>.
 46. Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *J Urol*. 2007;177(2):450–456. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.032>.
 47. Barbalis GA, Meares EM. Female urethral syndrome: clinical and urodynamic perspectives. *Urology*. 1984;23(2):208–212. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(84\)90024-4](https://doi.org/10.1016/0090-4295(84)90024-4).
 48. Yoon SM, Jung JK, Lee SB, Lee T. Treatment of female urethral syndrome refractory to antibiotics. *Yonsei Med J*. 2002;43(5):644–651. <https://doi.org/10.3349/ymj.2002.43.5.644>.
 49. Doggweiler R, Reitz A, Kirschner-Hermanns R. Urethral Syndrome and Urethral Pain: Do we Treat People or Diagnoses? *Aktuelle Urol*. 2016;47(4):315–320. (In German). <https://doi.org/10.1055/s-0042-106662>.
 50. Lindström BE, Hellberg D, Lindström AK. Urethral instillations of clobetasol propionate and lidocaine: a promising treatment of urethral pain syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(6):803–807. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29944227/>.
 51. Bazi T, Abou-Ghannam G, Khaili R. Female urethral dilation. *Int Urogynecol J*. 2013;24(9):1435–1444. <https://doi.org/10.1007/s00192-013-2055-5>.
 52. Li T, Feng XY, Feng XM, Lv JW, Lv TT, Wang SY. The short-term efficacy of electrical pudendal nerve stimulation versus intravesical instillation for the urethral pain syndrome: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2021;39(10):3993–3998. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03698-2>.
 53. Schmidt RA. The urethral syndrome. *Urol Clin North Am*. 1985;12(2):349–354. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3873129/>.
 54. Cakici ÖU, Hamidi N, Ürer E, Okulu E, Kayigil O. Efficacy of sertraline and gabapentin in the treatment of urethral pain syndrome: retrospective results of a single institutional cohort. *Cent European J Urol*. 2018;71(1):78–83. <https://doi.org/10.5173/cej.2018.1574>.
 55. Costantini E, Zucchi A, Del Zingaro M, Mainari L. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. *Urol Int*. 2006;76(2):134–138. <https://doi.org/10.1159/000090876>.
 56. Lambrinouaki I, Mili N, Augoulea A, Armeni E, Vakas P, Panoulis K et al. Lower Urinary Tract Symptoms in Greek Women After Menopause: The LADY Study. *Int Urogynecol J*. 2024;35(3):627–636. <https://doi.org/10.1007/s00192-024-05724-4>.
 57. Akiyama Y, Luo Y, Hanno PM, Maeda D, Homma Y. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: The evolving landscape, animal models and future perspectives. *Int J Urol*. 2020;27(6):491–503. <https://doi.org/10.1111/iju.14229>.
 58. Chowdhury ML J N, Ghoniem Gamal M. Urethral Pain Syndrome: A Systematic Review. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2019;14(4):75–82. <https://doi.org/10.1007/s11884-019-00509-8>.
 59. Swamy S, Kupelian AS, Khasriya R, Dharmasena D, Toteva H, Dehpour T et al. Cross-over data supporting long-term antibiotic treatment in patients with painful lower urinary tract symptoms, pyuria and negative urinalysis. *Int Urogynecol J*. 2019;30(3):409–414. <https://doi.org/10.1007/s00192-018-3846-5>.
 60. Набока ЮЛ, Гудима ИА, Морданов СВ, Крахоткин ДВ, Ильин АВ, Коган МИ и др. Вирусная инфекция как составляющая микробиоты мочи и ее значение для оценки состояния здоровья мочевого тракта: описательное клиническое исследование. *Урология*. 2020;(1):12–18. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.12-18>.
Naboka YuL, Gudima IA, Mordanov SV, Krakhotkin DV, Il'yash AV, Kogan MI et al. Virusuria as a component of the urine microbiota and its significance for assessing the health of the urinary tract: a descriptive clinical study. *Urologiya*. 2020;(1):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.12-18>.

61. Кадыров ЗА, Степанов ВН, Фаниев МВ, Рамишвили ШВ. Микробиота органов урогенитальной системы: обзор литературы. *Урология*. 2020;(1):116–120. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.116-120>. Kadyrov ZA, Stepanov VN, Faniev MV, Ramishvili SV. Microbiota of the urogenital organs. *Urologiya*. 2020;(1):116–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2020.1.116-120>.
62. Чередниченко АГ, Кульчавеня ЕВ, Евдокимова ЛС, Холтобин ДП. Микробиом уретры у мужчин, больных туберкулезом легких. *Урология*. 2021;(6):66–71. <https://doi.org/10.18565/urology.2021.6.66-71>. Cherednichenko AG, Kulchavenya EV, Evdokimova LS, Kholtochin DP. Urethral microbiome in patients with pulmonary tuberculosis. *Urologiya*. 2021;(6):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2021.6.66-71>.
63. Nickel JC. Prostatitis. *Can Urol Assoc J*. 2011;5(5):306–315. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3202001/>.
64. Осипов ГА, Родионов ГТ. Микроэкология человека в норме и патологии по данным масс-спектрометрии микробных маркеров. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2013;(2):43–53. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2013-0-2-43-53>. Osipov GA, Rodionov GG. Microenvironment in human health and disease by mass spectrometry of microbial markers. *Medico-Biological and Socio-Psychological Issues of Safety in Emergency Situations*. 2013;(2):43–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2013-0-2-43-53>.
65. Heidary M, Ebrahimi Samangani A, Kargari A, Kiani Nejad A, Yashmi I, Motahar M et al. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(6):e24427. <https://doi.org/10.1002/jcla.24427>.
66. Рахматулина МР, Соколовский ЕВ, Малова ИО, Аполихина ИА, Мелкумян АГ. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных хламидийной инфекцией*. М.; 2015. 17 с. Режим доступа: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/KHlamidijnaja_infektsija.pdf.
67. Lau A, Kong FYS, Fairley CK, Templeton DJ, Amin J, Phillips S et al. Azithromycin or Doxycycline for Asymptomatic Rectal *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2418–2427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031631>.
68. Peuchant O, Lhomme E, Krêt M, Ghezoul B, Roussillon C, Bébér C et al. Randomized, open-label, multicenter study of azithromycin compared with doxycycline for treating anorectal *Chlamydia trachomatis* infection concomitant to a vaginal infection (CHLAZIDOX study). *Medicine*. 2019;98(7):e14572. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014572>.
69. Geisler WM, Uniyal A, Lee JY, Lensing SY, Johnson S, Perry RC et al. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital *Chlamydia trachomatis* Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2512–2521. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502599>.
70. Abellanos-Tacan I, Abu-Raddad L, Adu-Sarkodie Y, Akolo C, Amato A, Betiu M et al. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572659/>.
71. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1–187; <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>.
72. Hufstetler K, Lla E, Miele K, Quilter LAS. Clinical Updates in Sexually Transmitted Infections, 2024. *J Womens Health*. 2024;33(6):827–837. <https://doi.org/10.1089/jwh.2024.0367>.
73. Horner P, Ingle SM, Garrett F, Blee K, Kong F, Muir P, Moi H. Which azithromycin regimen should be used for treating *Mycoplasma genitalium*? A meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2018;94(1):14–20. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2016-053060>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Кульчавеня**

Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Кульчавеня**

Написание текста – **Е.В. Кульчавеня**

Сбор и обработка материала – **С.Ю. Шевченко, Д.П. Холтобин**

Обзор литературы – **Д.П. Холтобин**

Анализ материала – **С.Ю. Шевченко, Д.П. Холтобин**

Статистическая обработка – **С.Ю. Шевченко**

Редактирование – **Е.В. Кульчавеня**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Кульчавеня**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ekaterina V. Kulchavenya**

Study concept and design – **Ekaterina V. Kulchavenya**

Text development – **Ekaterina V. Kulchavenya**

Collection and processing of material – **Sergey Yu. Shevchenko, Denis P. Kholtochin**

Literature review – **Denis P. Kholtochin**

Material analysis – **Sergey Yu. Shevchenko, Denis P. Kholtochin**

Statistical processing – **Sergey Yu. Shevchenko**

Editing – **Ekaterina V. Kulchavenya**

Approval of the final version of the article – **Ekaterina V. Kulchavenya**

Информация об авторах:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиопульмонологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; научный руководитель отдела урологии, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; urotub@yandex.ru

Холтобин Денис Петрович, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; заведующий урологическим отделением, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; urology-avicenna@mail.ru

Шевченко Сергей Юрьевич, заместитель главного врача, Городская больница №3; 630056, Россия, Новосибирск, ул. Мухачева, д. 5/4; shevchenko_s@list.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Kulchavenya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Phthysiopulmonology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Scientific Director of the Department of Urology, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; urotub@yandex.ru

Denis P. Kholtochin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Andrology with a Course of Additional Professional Training, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; Head of the Urology Department, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; urology-avicenna@mail.ru

Sergey Yu. Shevchenko, Deputy Chief Physician, City Hospital No. 3; 5/4, Mukhachev St., Novosibirsk, 630056, Russia; shevchenko_s@list.ru

Возможности локальной терапии смешанных неспецифических бактериально-грибковых вагинальных инфекций

И.О. Боровиков[✉], bio2302@mail.ru, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, А.С. Магай, А.В. Новиков, Л.А. Филиппова

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. В настоящее время все чаще наблюдаются смешанные формы вагинальных инфекций, представленные как анаэробной, так и аэробной патогенной и условно-патогенной микрофлорой, часто сочетающейся с кандидозной инфекцией.

Цель. Оценка клинической и микробиологической эффективности комплексного препарата, включающего клиндамицин и бутаконазол, при местной терапии пациенток со смешанными формами неспецифических бактериально-грибковых вагинальных инфекций.

Материалы и методы. 126 пациенток с подтвержденным диагнозом «смешанный неспецифический бактериально-грибковый вульвовагинит». Предлагаемая терапия – крем вагинальный, содержащий клиндамицина фосфат и бутаконазола нитрат (по 1 дозе (5,0 г) в течение 7 дней). Оценка клинической и микробиологической эффективности проводилась через 14 дней (22 ± 3 дня от начала терапии – стадия V2), 1 мес. (40 ± 3 дня от начала терапии – стадия V3) и 3 мес. (100 ± 3 дня от начала терапии – стадия V4) после окончания терапии.

Результаты. Местное применение препарата, содержащего антибиотик (клиндамицина фосфат) и антимикотик (бутаконазола нитрат) способствует нивелированию клинической симптоматики в виде зуда и диспареунии, соответственно, у 94,45 и 92,9% пациенток, патологических белей – у 91,3%, нормализации pH вагинального секрета – у 92,1%. Микробиологическая эффективность по окончании срока наблюдения составила 88,1% (1-я и 2-я степень по критериям Hay/Ison), 90,5% (оценка <3 по критериям Donders) и 86,5% по данным ПЦР-исследования.

Заключение. Клиническая и микробиологическая оценка применения препарата, содержащего антибиотик (клиндамицина фосфат) и антимикотик (бутаконазола нитрат) и обладающего широким спектром антибактериальной и антимикотической активности с хорошей переносимостью, в качестве семидневной терапии показала высокую эффективность в лечении пациенток с диагнозом «смешанный неспецифический бактериально-грибковый вульвовагинит», что позволяет его рекомендовать для лечения женщин с данной нозологией, а также предлагает безопасный и эффективный вариант эмпирической терапии различных вагинальных инфекций.

Ключевые слова: неспецифические вагинальные инфекции, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, анаэробный вагинит, клиндамицин, бутаконазол

Для цитирования: Боровиков ИО, Куценко ИИ, Боровикова ОИ, Магай АС, Новиков АВ, Филиппова ЛА. Возможности локальной терапии смешанных неспецифических бактериально-грибковых вагинальных инфекций. *Медицинский совет.* 2025;19(4):114–123. <https://doi.org/10.21518/ms2025-152>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of local therapy of mixed nonspecific bacterial-fungal vaginal infections

Igor O. Borovikov[✉], bio2302@mail.ru, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Anton S. Magay, Alexander V. Novikov, Lyudmila A. Filippova

Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. The consequences of these mixed nonspecific vaginitis are manifested in the aggravation of the course of the disease, the complexity of diagnosis and the choice of therapy.

Aim. Evaluation of the clinical and microbiological efficacy of a complex drug including clindamycin and butoconazole in local therapy of patients with mixed forms of nonspecific bacterial-fungal vaginal infections.

Material and methods. 126 patients with a confirmed diagnosis of “mixed nonspecific bacterial-fungal vulvovaginitis”. The proposed therapy is a vaginal cream containing clindamycin phosphate and butoconazole nitrate (1 dose (5.0 g) for 6 days). Clinical and microbiological efficacy was assessed at 14 days (22 ± 3 days from the start of therapy – stage V2), 1 month (40 ± 3 days from the start of therapy – stage V3) and 3 months (100 ± 3 days from the start of therapy – stage V4) after the end of therapy.

Results. Topical use of a drug containing an antibiotic (clindamycin phosphate) and an antimycotic (butoconazole nitrate) contributes to the leveling of clinical symptoms in the form of itching and dyspareunia, respectively, in 94.45% and 92.9%, pathological whites in 91.3% of women, normalization of the pH of vaginal secretions in 92.1% of patients. Microbiological efficacy at the end of the follow-up period was 88.1% (Hay/Ison Grade 1 and 2), 90.5% (Donders Grade <3) and 86.5% PCR.

Conclusion. Clinical and microbiological evaluation of the use of containing an antibiotic (clindamycin phosphate) and an antimycotic (butoconazole nitrate) as a seven-day therapy, having a wide range of antibacterial and antimycotic activity with good tolerability, has shown high efficacy in the treatment of patients diagnosed with mixed nonspecific bacterial-fungal vulvovaginitis, which allows it to be recommended for the treatment of women with This nosology, and also offers a safe and effective option for empirical therapy of various vaginal infections.

Keywords: nonspecific vaginal infections, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, anaerobic vaginitis, clindamycin, butoconazole

For citation: Borovikov IO, Kutsenko II, Borovikova OI, Magay AS, Novikov AV, Filippova LA. Possibilities of local therapy of mixed nonspecific bacterial-fungal vaginal infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(4):114–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-152>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вагинальные инфекции не только стали эпидемиологической и клинической проблемой, но и влекут за собой серьезные социальные и психологические последствия [1, 2]. На современном этапе развития медицины и исследования микробного «пейзажа» влагалища выявлено около 20 инфекций, связанных с нижними отделами полового тракта, вызванных бактериями, грибами, простейшими, микоплазмами и вирусами [2, 3]. Наибольшее количество инфекционно-воспалительных заболеваний женского репродуктивного тракта ограничиваются влагалищем и шейкой матки [4, 5]. К наиболее распространенным формам вагинита относятся анаэробный и аэробный (АВ) вагиниты, бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК) и трихомонадный вагинит (ТВ) [6].

Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища, или так называемый смешанный вагинит, характеризуются одновременным присутствием по крайней мере двух типов возбудителей, способствующих возникновению аномальной влагалищной среды и приводящих к воспалительной симптоматике [7, 8]. При этом клиническая картина данных вагинальных инфекций может быть достаточно разнообразной, в зависимости от преобладания того или иного возбудителя. Например, при доминировании грибов рода *Candida spp.* (ВВК) чаще всего имеют жалобы на «зуд вульвы» и «обильные творожистые выделения» [9, 10]. Но все же чаще всего такие пациентки обращаются с нетипичными для какого-либо конкретного заболевания жалобами, такими как «аномальные выделения из влагалища», «диспареунии» и «неприятный запах», которые могут возникать при любом виде вагинита [11, 12]. Основные признаки смешанных неспецифических инфекционных заболеваний влагалища до сих пор являются дискуссионными, как и возможные методы терапии [13–15].

Несмотря на достаточно высокий интерес исследователей к смешанным вульвовагинальным инфекциям, до сих пор не существует стандартных схем терапии данного заболевания. При этом как в отечественных клинических протоколах, так и рекомендациях CDC (Centers for Disease Control and Prevention) по лечению инфекций, передающихся половым путем (2021), в качестве препаратов первой линии рекомендованы метронидазол и клиндамицин [16, 17]. Клиндамицин также отмечен в качестве основного лечения БВ и АВ в руководстве Европейского

международного союза по борьбе с инфекциями, передающимися половым путем (IUSTI/BOЗ) [18].

В настоящее время на отечественном рынке представлено достаточное количество местных форм клиндамицина, рекомендуемых для лечения вагинальных инфекций, при этом не так давно появился препарат, содержащий не только клиндамицин, но и буюконазол (производное имидазола с фунгицидной активностью), что представляется достаточно интересным в плане лечения смешанных (бактериально-грибковых) вагинитов [19, 20].

Цель исследования – оценка клинической и микробиологической эффективности комплексного препарата, включающего клиндамицин и буюконазол, при местной терапии пациенток со смешанными формами неспецифических бактериально-грибковых вагинальных инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное нерандомизированное открытое неконтролируемое (с 01.10.2022 по 01.05.2024) исследование (выполнено согласно рекомендациям CONSORT – Consolidated Standards of Reporting Trials). Изначально к участию в исследовании привлекались 148 пациенток со смешанным неспецифическим бактериально-грибковым вульвовагинитом (шифр по МКБ-10: N89 – Другие невоспалительные заболевания влагалища). В последующем при отборе из исследования были исключены 17 женщин из-за несоответствия критериям: наличие сопутствующей патологии, планирование беременности, отказ от участия в исследовании. В результате была отобрана 131 пациентка, но в дальнейшем 5 женщин отказались от наблюдения. Пациенткам (n = 126) с подтвержденным диагнозом «смешанный неспецифический бактериально-грибковый вульвовагинит» проводилась местная (интравагинальная) терапия препаратом клиндамицина и буюконазола (рис. 1). Несмотря на рекомендованный производителем 3-дневный курс лечения, в нашем исследовании предлагается более длительная схема терапии, что обосновывается таксономическим разнообразием микрофлоры с разными жизненными циклами и различной устойчивостью к применяемым лекарственным средствам (ЛС).

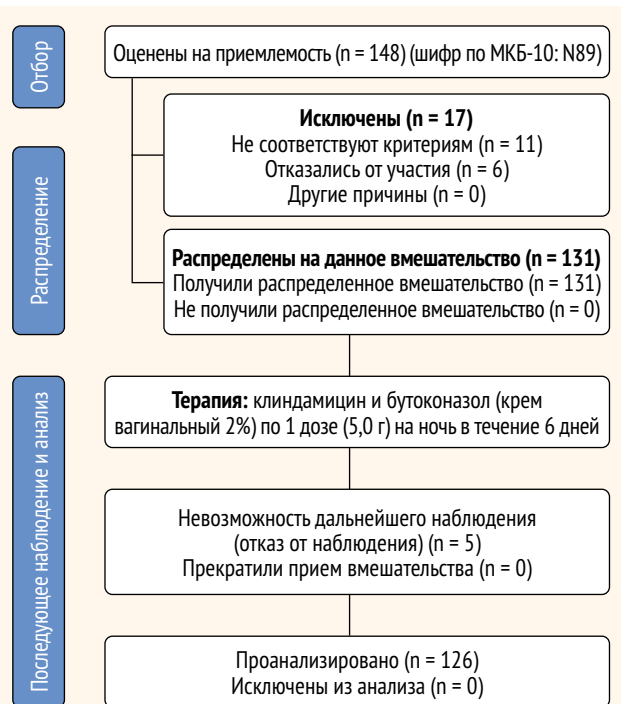
В ходе исследования соблюдались этические принципы, изложенные в Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.), требования Надлежащей клинической

практики (ICH GCP) и правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава России №200н от 01.04.2016). Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании, публикацию результатов в открытой печати. Исследование одобрено независимым этическим комитетом КубГМУ (протокол №32 от 14.09.2022).

Критерии включения: наличие смешанной (бактериально-грибковой) формы вульвовагинита, способность выполнять требования протокола, согласие на участие в исследовании (правила GCP).

Критерии не включения: возраст до 18 лет и старше 45 лет, беременность или планирование беременности в период приема предлагаемого ЛС, тяжелая соматическая и гинекологическая патология, отказ от мониторинга. В выборочную совокупность также не были включены пациентки, инфицированные хламидийной, трихомонадной и гонококковой инфекцией, ВИЧ/СПИД и сифилисом.

- **Рисунок 1.** Блок-схема дизайна исследования
- **Figure 1.** Schematic diagram of the research design



Блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

- **Таблица 1.** Расчет оценки аэробного вагинита [21]
- **Table 1.** Aerobic vaginitis score calculation [21]

Баллы	Степень лактобактериальной обсемененности	Количество лейкоцитов (в поле зрения)	Доля «токсичных» лейкоцитов*	Фоновая флора	Доля парабазальных клеток
0	I и IIa	≤10	отсутствуют или встречаются спорадически	без особенностей или цитолиз	нет или <1%
1	IIb	>10 и ≤10 эпителиальных клеток	≤50%	мелкая палочковая эшерихиоподобная	≤10%
2	III	>10 эпителиальных клеток	>50%	кокковая	>10%

Примечание. * – лейкоциты с токсичной грануляцией. Совокупная оценка аэробного вагинита: <3 – без признаков аэробного вагинита, 3–4 – «легкий» аэробный вагинит, 5–6 – «умеренный» аэробный вагинит, >6 – «тяжелый» аэробный вагинит [21].

Критерии исключения: гиперчувствительность к предлагаемому ЛС, отказ от вмешательства.

Условия проведения. Место проведения – клинические базы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» (КубГМУ) Минздрава России (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор И.И. Куценко): акушерско-гинекологическая клиника КубГМУ, женские консультации №4 и №5, а также Краевой перинатальный центр ГБУЗ ДККБ г. Краснодара.

Материал исследования: пациентки с подтвержденным диагнозом «смешанный неспецифический бактериально-грибковый вульвовагинит» (МКБ-10: N89). Обязательное условие: наличие медицинской документации (амбулаторная карта женской консультации), результатов проведенных исследований.

Методы исследования

Проведено общеклиническое исследование (жалобы, анамнестические данные, гинекологический осмотр); pH-метрия вагинального секрета – экспресс-тест FemExam с определением pH в диапазоне 3,0–7,0 (норма 3,8–4,4); цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса с интерпретацией результатов по классификации Папаниколау (Pap-test); кольпоскопия. Оценка вагинального микробиоценоза проводилась следующими методами: бактериоскопическое исследование мазков, окрашенных по Граму, с оценкой по критериям Hay/Ison и Donders, а также метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием системы АмплиПрайм® (РФ). Оценка по Donders проводилась у пациенток с преобладанием признаков АВ (табл. 1) [21].

Оценка эффективности терапии проводилась на основании анализа динамики показателей: нормализация вагинального pH и нормализация вагинального микробиоценоза. Клиническая и микробиологическая эффективность оценивалась через 14 дней (23 ± 3 дня от начала терапии – стадия V2), 1 мес. (40 ± 3 дня от начала терапии – стадия V3) и 3 мес. (100 ± 3 дня от начала терапии – стадия V4) после окончания терапии (табл. 2).

Во время каждого визита участницы проходили плановые лабораторные обследования, включавшие микроскопическое исследование вагинальных мазков (оценка по критериям Hay/Ison и Donders) и ПЦР-исследование для оценки нормализации вагинальной микрофлоры.

● **Таблица 2.** График исследований
● **Table 2.** Research schedule

Визит	1-й день	3–4-й день	14-й день после окончания терапии	1-й мес. после окончания терапии	3-й мес. после окончания терапии
	V1		V2	V3	V4
Информированное согласие, сбор анамнеза, обследование, забор биологического материала	+				
Верификация диагноза → оценка вагинальной микрофлоры → назначение лечения		+			
Контроль эффективности терапии и комплаенса			+	+	+

Женщинам, включенным в исследование, было рекомендовано пользоваться барьерными методами контрацепции (мужские презервативы) на протяжении всего периода наблюдения. Все участницы эксперимента были оценены на предмет соблюдения режима лечения. Также всех пациенток просили записывать любые побочные эффекты проводимой терапии.

Продолжительность исследования: 01.10.2022 – 01.05.2024. Продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 12 мес.

Медицинские вмешательства: пациенткам запланировано интравагинальное введение препарата клиндамицина и бутаконазола (2% крем) в течение 7 дней. Условием прекращения лечения являлись возможные аллергические реакции на данное ЛС или его непереносимость.

Основной исход исследования: отсутствие клинических проявлений смешанного вагинита в течение 12-месячного мониторинга, нормализация вагинальной микрофлоры.

Методы регистрации исходов: исходы исследования регистрировались на основании интерпретации результатов клинического и микробиологического исследования с помощью методов вариационной статистики.

Обеспечение анонимности данных: авторы исследования были информированы о протоколе эксперимента, проводимой терапии и личности участниц, однако доступ к этим данным был ограничен и использовался исключительно с целью контроля качества и безопасности исследования. Также каждая пациентка, принимающая участие в исследовании, была проинформирована о проводимом лично ей обследовании и терапии.

Статистический анализ

Исходная выборочная совокупность составляла 148 пациенток с диагнозом «смешанный неспецифический бактериально-грибковый вульвовагинит», отобранных на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии КубГМУ при обращении со специфическими жалобами, в связи с чем размер выборки предварительно не рассчитывался.

Для оценки нормальности распределения количественных показателей применялся критерий Колмогорова – Смирнова с последующим применением параметрических или непараметрических методов. В случае соответствия распределения выборки нормальному закону распределения первичных данных применяли описательную статистику в виде среднего арифметического

и стандартного отклонения – $M \pm SD$. Если распределения выборок не соответствовали нормальному закону распределения первичных данных, то применяли описательную статистику в виде медианы и первого (Q1, 25%) и третьего квартилей (Q3, 75%) – $Me (Q1; Q3)$, а сравнительный анализ проводили с помощью непараметрических методов (U-критерий Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса). В случае анализа качественных показателей в виде долей (процентов) применяли четырехпольные или многопольные таблицы сопряженности (Хи-квадрат Пирсона). Уровень статистической значимости $p \leq 0,05$ считали статистически значимым. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного пакета Excel 2019 (Microsoft Corporation, США). Полученные цифровые данные были обработаны методами математической статистики с использованием компьютерной программы IBM SPSS Statistics 26 Version (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Генеральной совокупностью данного исследования являются пациентки с диагнозом «смешанный неспецифический бактериально-грибковый вульвовагинит», проходящие обследование на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии КубГМУ (акушерско-гинекологическая клиника КубГМУ, женские консультации №4 и №5, Краевой перинатальный центр ГБУЗ ДККБ). В выборочную совокупность были отобраны 148 участниц исследования по принципу наличия смешанной бактериально-грибковой формы вульвовагинита (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследовании участвовали 126 пациенток с подтвержденным диагнозом «смешанный неспецифический бактериально-грибковый вульвовагинит». Средний возраст участниц составил $29,4 \pm 6,2$ года (95% ДИ 19; 44). Средний возраст полового дебюта в группе – $16,9 \pm 5,7$ года (95% ДИ 14; 26); интервал от возраста менархе до сексуального дебюта – $3,8 \pm 2,9$ года (95% ДИ 2; 16) (табл. 3).

Клиническая характеристика пациенток

Клиническая картина у женщин со смешанным вульвовагинитом в основном была представлена характерными симптомами: патологические бели различного характера – «молочные», «творожистые», слизисто-гноевидные

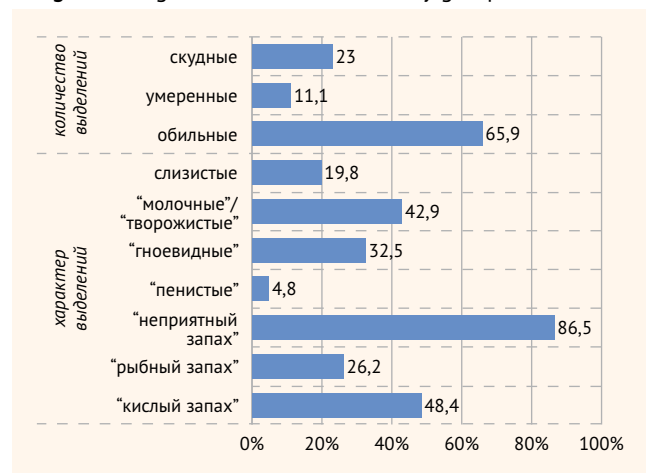
с неприятным запахом и др. отмечали все женщины (рис. 2). Причем часть пациенток отмечала вариабельность характера вагинальных выделений в зависимости от фазы менструального цикла. Также характерными симптомами были зуд в области вульвы (72,2%), дизурические расстройства (23,0%) и диспареуния (45,2%). Кроме клинических признаков неспецифического вульвовагинита, у большинства женщин отмечены клинико-кольпоскопические симптомы цервицита (69,0%) (табл. 3). По результатам расширенной кольпоскопии наличие признаков цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени (CIN I) выявлено у 16,7% женщин (более тяжелые формы цервикальных неоплазий были признаны критерием невключения).

Микробиологическая характеристика пациенток

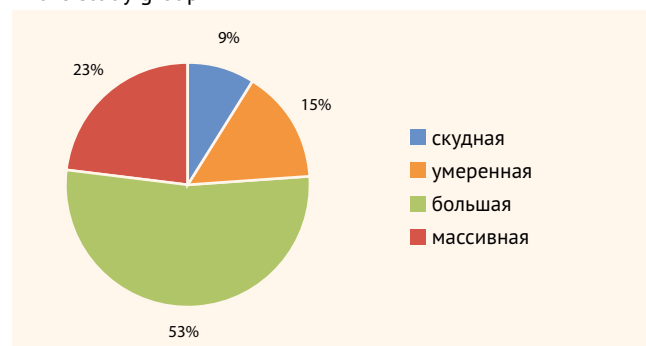
Оценка pH вагинального содержимого показала широкие пределы вариаций – $4,9 \pm 2,3$ (95% ДИ 3,6; 5,5).

При оценке вагинальных (окрашенных по Граму) мазков оценивалась лейкоцитарная реакция, общая микробная обсемененность (ОМО) и характер микрофлоры. Данные лейкоцитарной реакции во многом подтвердили современные представления о малой диагностической значимости этого показателя вагинального мазка: нормальное количество лейкоцитов (6–10 в поле зрения) выявлено у 38,9% (49/126) пациенток исследуемой группы, гиперэргическая

- **Рисунок 2.** Вагинальные бели в исследуемой группе
- **Figure 2.** Vaginal leukemia in the study group



- **Рисунок 3.** Общая микробная обсемененность вагинальных мазков в исследуемой группе
- **Figure 3.** Total microbial contamination of vaginal smears in the study group



лейкоцитарная реакция (свыше 10 в поле зрения) детектирована в 24,6% (31/126) мазков, менее 6 лейкоцитов в поле зрения наблюдалось в 36,5% (20/126) случаев. При оценке ОМО зарегистрировано превалирование большой и массивной ОМО – суммарно 76,2% (96/126) (рис. 3).

Определенным разнообразием (несмотря на присутствие во всех случаях дисбиоза) отличалась микроскопическая картина вагинальных мазков. Учитывая характер выборки, мицелий и клетки дрожжевых грибов были детектированы у всех (100%) пациенток, сопровождаясь в более чем половине (54,7%; 69/126) случаев снижением количества *Lactobacillus spp.* (менее 5 в поле зрения). У 34,9% (44/126) женщин визуализировались «ключевые клетки», у 25,4% (32/126) – *Mobiluncus* или *Leptotrichia*, а преобладание кокковой микрофлоры зарегистрировано в 32,5% (41/126) мазков. Преобладающими аэробными микроорганизмами являлись грамположительные – 21,4% (27/126) и грамотрицательные кокки – 11,1% (14/126).

Вагинальные мазки, отвечающие понятию «нормоценоз» (0-я и 1-я степень по критериям Hay/Ison), в исследуемой группе пациенток не наблюдались. 2-я (промежуточная) степень наблюдалась у 15,9% (20/126) пациенток, 3-я (БВ) и 4-я (АВ) степень выявлены у 32,5% (41/126) и 51,6% (65/126) соответственно. Совокупная оценка анаэробного вагинита Donders (табл. 1) в исследуемой группе дала следующее распределение: менее 3 баллов (отсутствие признаков АВ) выявлено у 21,4% пациенток (27/126), 3–4 балла («легкий» АВ) – у 33,3% (42/126), 5–6 баллов («умеренный» АВ) – у 45,3% (69/126); пациенток с оценкой свыше 6 баллов («тяжелый» АВ) в исследуемой группе не было.

- **Таблица 3.** Основные социальные факторы и клинические проявления в исследуемой группе
- **Table 3.** Main social factors and clinical manifestations in the study group

Параметры группы (n = 126)		
Социальные факторы	M	±SD, %
возраст (лет)	29,4	6,2
индекс массы тела (кг/м²)	28,9	5,1
возраст полового дебюта (лет)	16,9	5,7
интервал от возраста менархе до сексуального дебюта (лет)	3,8	2,9
курение (n, %)	28	22,2
Субъективные клинические проявления (жалобы)		
зуд вульвы	91	72,2
дизурические расстройства	29	23,0
диспареуния	57	45,2
патологические бели	126	100,0
Объективные клинические проявления (патологический процесс)		
вульвовагинит	126	100,0
цервицит	87	69,0
цервикальная интраэпителиальная неоплазия	21	16,7

- **Таблица 4.** Динамика клинических проявлений вульвовагинита в исследуемой группе (n = 126)
 ● **Table 4.** Clinical manifestations dynamics of vulvovaginitis in the study group (n = 126)

Признаки	Жалобы							
	зуд вульвы		дизурические расстройства		диспареуния		патологические бели	
Визиты	n	%	n	%	n	%	n	%
V1	91	72,2	29	23,0	57	45,2	126	100,0
V2	2	1,6	0	0,0	17	13,5	2	1,6
V3	5	4,0	1	0,8	11	8,7	6	4,8
V4	7	5,55	1	0,8	9	7,1	11	8,7

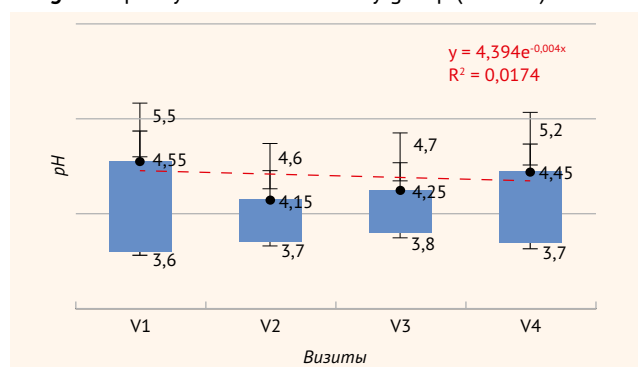
ПЦР-анализ вагинального микробиома показал преобладание факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов (более 10^4 ГЭ/мл): *Gardnerella vaginalis* (48,4%), *Prevotella bivia* (43,6%), *Atopobium vaginae* (38,9%), *Mobiluncus spp.* (35,4%), *Corynebacterium spp.* (24,6%), и *Bacteroides spp.* (22,2%); кокковая микрофлора (Грам +/-), представленная в основном семейством *Enterobacteriaceae* (35,7%), *Streptococcus spp.* (30,2%), *Staphylococcus spp.* (25,4%), обнаружена у 51,6% пациенток. Семейство грибов *Candida spp.* было идентифицировано во всех образцах. При этом лактобациллярная микрофлора в клинически значимом количестве (10^4 ГЭ/мл) детектирована у пациенток в 23,0% (29/126) случаев.

Клиническая эффективность. Через 14 дней (V2) после окончания местной терапии препаратом клиндамицина и бутаконазола (вагинальный крем) в исследуемой группе отмечено исчезновение субъективных и объективных симптомов вульвовагинита: зуд и патологические бели не наблюдались у 98,4% (124/126) женщин, диспареуния – у 86,5% (109/126), дизурические расстройства не были выявлены ни у одной пациентки. Через 1 и 3 мес. после окончания лечения (V3–4) вульвовагинальный дискомфорт в виде зуда и диспареунии отмечался, соответственно, у 5,55% (7/126) и 7,1% (9/126) женщин, а патологические бели различного характера – у 8,7% (11/126) (табл. 4).

Как отмечалось выше, среднее значение pH влагалищного секрета у пациенток было на уровне $4,9 \pm 2,3$ (95% ДИ 3,6; 5,5). Анализ результатов предлагаемой санации урогенитальной зоны выявил, что через 14 дней после окончания лечения среднее значение pH в группах составило $4,1 \pm 0,8$ (95% ДИ 3,7; 4,6), т. е. в большинстве случаев достигло значений нормы (3,8–4,4). На стадии V3–4 средние значения pH составили, соответственно, $4,2 \pm 1,1$ (95% ДИ 3,8; 4,7) и $4,1 \pm 1,1$ (95% ДИ 3,7; 5,2) (рис. 4).

Наиболее информативным в плане критериев эффективности терапии является микробиологический контроль (критерии Nau/Ison и Donders, ПЦР-исследование). На стадии исследования V2 (14-й день после окончания терапии препаратом клиндамицина и бутаконазола) критерии Nau/Ison, соответствующие понятию «норма» (1-я степень), наблюдались у 91,2% (115/126) пациенток. На стадиях V3–4 (1–3 мес. после окончания терапии) 1-я степень отмечена, соответственно, у 83,3 и 78,6% женщин. К концу периода наблюдения (стадия V4) 3-я степень (БВ) наблюдалась лишь у 5,5% (7/126) пациенток и 4-я степень (АВ) – у 6,3% (8/126) (табл. 5).

- **Рисунок 4.** Динамика pH в исследуемой группе (n = 126)
 ● **Figure 4.** pH dynamics in the study group (n = 126)



Кроме того, у большинства участниц исследования наблюдалось резкое снижение баллов по шкале Donders: на стадии V2 98,4% (124/126) пациенток были определены как АВ-отрицательные (у 2/126 (1,6%) определялись признаки «легкого» АВ).

На стадии V3 было зарегистрировано 96,0% (12/126) АВ-отрицательных женщин, на стадии V4 – 90,5% (114/126). При этом через 3 мес. после окончания лечения зарегистрировано 9,5% (12/126) пациенток с признаками АВ (7,9% – «легкого» и 1,6% – «умеренного») (табл. 6).

Результаты ПЦР-РВ исследования (АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз) показали следующие результаты: повышение количества лактобактерий на всех (V2–4) стадиях исследования: с $3,9 \pm 1,4$ ГЭ/мл (95% ДИ 1,6; 5,2) на V1 до $12,2 \pm 3,9$ ГЭ/мл (95% ДИ 9,4; 15,7) на V2 и $11,7 \pm 3,1$ ГЭ/мл (5% ДИ 9,7; 14,3) на V4 (табл. 7). Кроме этого, зарегистрировано снижение после терапии ДНК *Gardnerella vaginalis*, которое до лечения составляло $5,8 \pm 3,2$ ГЭ/мл (95% ДИ 2,6; 9,3), на стадии V2 – $0,9 \pm 0,9$ ГЭ/мл (95% ДИ 0,0; 1,9), V3 – $1,3 \pm 0,4$ ГЭ/мл (95% ДИ 0,9; 1,9) и V4 – $2,0 \pm 1,1$ ГЭ/мл (95% ДИ 0,9; 3,1). Соответствующая динамика наблюдалась и в отношении *Atopobium vaginae* и общего количества бактерий (*Bacteria*) (табл. 7).

Также с целью интерпретации полученных результатов ПЦР-исследования проведен расчет коэффициентов соотношений (KC1, KC2 и KC3): KC1 = $\lg [\text{ДНК Lac}] / \lg [\text{ДНК (Gv + Av)}]$ (показывает отношение концентраций *Lactobacillus spp.* (Lac) и анаэробных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* (Gv + Av)); KC2 = $\lg [\text{ДНК Bac}] / \lg [\text{ДНК Lac}]$ (*Bacteria* (Bac) и *Lactobacillus spp.* (Lac)); KC3 = $\lg [\text{ДНК Bac}] / \lg [\text{ДНК (Gv + Av)}]$ (*Bacteria* (Bac) и анаэробных микроорганизмов

● **Таблица 5.** Динамика изменений вагинального микробиоценоза (критерии Hay/Ison) в исследуемой группе в процессе терапии (n = 126)

● **Table 5.** Dynamics of changes in vaginal microbiocenosis (Hay/Ison criteria) in the study group during therapy (n = 126)

Признаки	Критерии Hay/Ison							
	1-я степень (норма)		2-я степень (промежуточная)		3-я степень (бактериальный вагиноз)		4-я степень (аэробный вагинит)	
Визиты	п	%	п	%	п	%	п	%
V1	0	0,0	20	15,9	41	32,5	65	51,6
V2	115	91,2	6	4,8	3	2,4	2	1,6
V3	105	83,3	9	7,1	7	5,5	5	4,0
V4	99	78,6	12	9,5	7	5,5	8	6,3

● **Таблица 6.** Динамика изменений микробиологической картины аэробного вагинита (критерии Donders) в исследуемой группе в процессе терапии (n = 126)

● **Table 6.** Dynamics of changes in the microbiological picture of aerobic vaginitis (Donders criteria) in the study group during therapy (n = 126)

Признаки	Критерии Donders							
	<3 нет АВ		3–4 «легкий» АВ		5–6 «умеренный» АВ		>6 «тяжелый» АВ	
Визиты	п	%	п	%	п	%	п	%
V1	27	21,4	42	33,3	69	45,3	0	0,0
V2	124	98,4	2	1,6	0	0,0	0	0,0
V3	121	96,0	5	4,0	0	0,0	0	0,0
V4	114	90,5	10	7,9	2	1,6	0	0,0

● **Таблица 7.** Динамика изменений вагинального микробиоценоза (АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз) в исследуемой группе в процессе терапии (Ig, ГЭ/мл)

● **Table 7.** Dynamics of changes in vaginal microbiocenosis (AmpliPrime® Florocenosis-Bacterial vaginosis) in the study group during therapy (Ig, GE/mL)

Признаки	Вагинальная микрофлора							
	<i>Lactobacillus spp.</i>		<i>Gardnerella vaginalis</i>		<i>Atopobium vaginae</i>		<i>Bacteria</i>	
Визиты	М	±SD	М	±SD	М	±SD	М	±SD
V1	3,9	1,4	5,8	3,2	5,5	3,6	7,3	1,7
V2	12,2	3,9	0,9	0,9	1,4	0,7	1,5	0,6
V3	13,8	2,7	1,3	0,4	1,7	0,4	1,6	0,4
V4	11,7	3,1	2,0	1,1	1,9	0,9	2,1	0,6

● **Таблица 8.** Динамика коэффициентов соотношений ДНК микроорганизмов (АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз) в исследуемой группе в процессе терапии

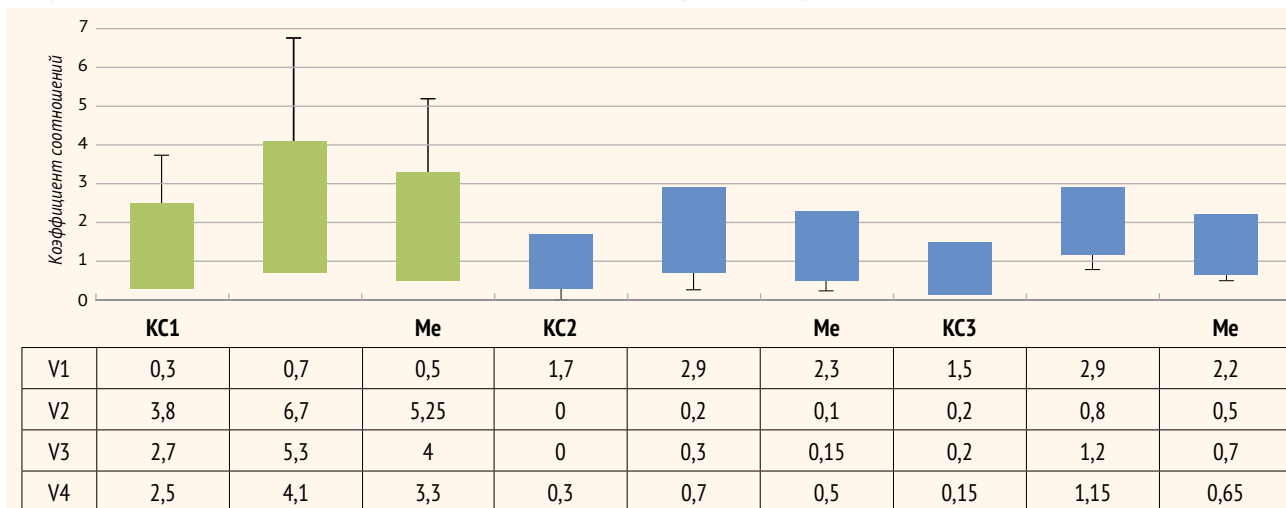
● **Table 8.** Dynamics of coefficients of DNA ratios of microorganisms (AmpliPrime® Florocenosis-Bacterial vaginosis) in the study group during therapy

Признаки	Коэффициенты соотношений					
	КС1		КС2		КС3	
Визиты	М	±SD	М	±SD	М	±SD
V1	0,5	0,2	2,3	0,6	2,1	0,7
V2	5,25	1,5	0,1	0,1	0,5	0,3
V3	4,0	1,3	0,2	0,1	0,7	0,5
V4	3,3	1,3	0,5	0,2	0,65	0,45

(Gv + Av)) [16]. Исходный КС1 в среднем соответствовал $0,5 \pm 0,2$ (95% ДИ 0,3; 0,7) (КС1 < 0,5 соответствует БВ); КС2 – $2,3 \pm 0,6$ (95% ДИ 1,7; 2,9), а КС3 – $2,1 \pm 0,7$ (95% ДИ 1,5; 2,9) (КС2 > 1, КС3 > 2 и любое значение КС1 соответствуют дисбиозу неуточненной этиологии). Полученные КС свидетельствуют о наличии смешанного неспецифического вагинита с характерным снижением лактофлоры и наличием подавляющего количества как анаэробной (в одних случаях), так и аэробной (в других случаях) условно-патогенной микрофлоры (табл. 8, рис. 5).

На стадии V2 КС1 у пациенток в среднем соответствовал $5,25 \pm 1,5$ (95% ДИ 3,8; 6,7) (КС1 > 1 – бактериальный вагиноз не установлен), КС2 – $0,1 \pm 0,1$ (95% ДИ 0,0; 0,2) (нормальное количество лактобактерий на фоне снижения условно-патогенной микрофлоры), КС3 – $0,5 \pm 0,3$ (95% ДИ 0,2; 0,8) (преобладание аэробных микроорганизмов над

● **Рисунок 5.** Динамика коэффициентов соотношений ДНК микроорганизмов в исследуемой группе в процессе терапии (n = 126)
 ● **Figure 5.** Dynamics of coefficients of DNA ratios of in the study group during therapy (n = 126)



другой условно-патогенной микрофлорой). На стадиях V3–4 KC1 снизился, но не вышел за пределы нормальных значений ($KC1 > 1$) и составил $4,0 \pm 1,3$ (95% ДИ 2,7; 5,3) и $3,3 \pm 1,3$ (95% ДИ 2,5; 4,1) соответственно. KC2 также незначительно, но увеличился – $0,7 \pm 0,5$ (95% ДИ 0,2; 1,2) и $0,65 \pm 0,45$ (95% ДИ 0,15; 1,15) соответственно.

Таким образом, расчет коэффициентов соотношений показал, что предлагаемая локальная терапия пациенток с диагнозом «смешанный неспецифический бактериально-грибковый вульвовагинит» интравагинальным кремом, содержащим клиндамицина фосфат и бутаконазола нитрат, была эффективной на всех сроках мониторинга.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений, вынуждающих пациенток выйти из исследования, при применении интравагинального крема, содержащего клиндамицина фосфат и бутаконазола нитрат, не было выявлено. У 2,4% (3/126) женщин отмечена умеренная гиперемия и зуд в области преддверия влагалища, исчезнувшие в течение суток после планового прекращения терапии без дополнительного вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения исследования

В исследовании были оценены статистические данные, собранные на основании наблюдения 126 пациенток на протяжении 3 мес. (100 ± 3 дня от начала терапии) мониторинга. Для более углубленного анализа необходимы дальнейшие исследования с расширением объема группы и увеличением срока мониторинга.

Экстраполяция

Результаты этого исследования могут распространяться и на другие виды или экспериментальные условия исследований. В частности, возможно проведение сравнительного рандомизированного исследования с другими комплексными ЛС той же направленности, а также отдельная оценка влияния данного ЛС на анаэробный вагиноз и АВ.

Резюме основного результата исследования

На основании проведенного исследования был сделан ряд выводов:

- основными клиническими проявлениями у женщин с диагнозом «смешанный неспецифический бактериально-грибковый вульвовагинит» были патологические бели различного характера, с достаточно частыми вариациями в зависимости от фазы менструального цикла, зуд в области вульвы, дизурические расстройства и диспареуния;
- при наблюдении пациенток со смешанным неспецифическим вульвовагинитом наиболее предпочтительно использовать, кроме оценки жалоб и влажного исследования, оценку вагинального pH и микробиологический контроль с оценкой по критериям Hay/Ison и Donders (при наличии признаков АВ), а также ПЦР-исследование с расчетом трех коэффициентов соотношений, при этом рутинная оценка окрашенного по Граму вагинального мазка в большинстве случаев не имеет клинического значения;
- результаты настоящего исследования показывают, что местная семидневная терапия пациенток со смешанным неспецифическим бактериально-грибковым вульвовагинитом интравагинальным кремом, содержащим клиндамицина фосфат и бутаконазола нитрат, является клинически эффективной и способствует восстановлению нормального микробиоценоза влагалища.

Обсуждение основного результата исследования

Вагинальные инфекции, такие как БВ, АВ, ВВК, существенно влияют на здоровье и качество жизни женщин, а также могут привести к хроническому рецидивирующему течению и неблагоприятным репродуктивным исходам [3, 6, 22]. В настоящее время увеличивается количество смешанных анаэробно-аэробных вагинитов, нередко сочетающихся с контаминацией грибковой флорой, что изменяет клиническую картину заболевания, утяжеляя его, усложняя диагностику и последующую терапию [5, 17, 23].

Несмотря на постоянный рост резистентной к антибиотикам микрофлоры, которая становится одной из самых существенных проблем современного здравоохранения,

до сих пор клиндамицина фосфат обладает высокой бактерицидной активностью и чувствителен как в отношении анаэробных микроорганизмов, так и стафилококковой и стрептококковой микрофлоры, что делает этот антибиотик наиболее популярным при лечении генитальных инфекций [18, 19, 24]. Как правило, в лечении гинекологических инфекций альтернативно (отдельно или в комбинации) используются пероральные и интравагинальные методы. По нашему мнению, применение вагинальных препаратов является клинически и фармакодинамически более целесообразным, с меньшим количеством системных побочных эффектов и более высоким комплаенсом.

В последнее время, несмотря на высокое внимание исследователей к влиянию пробиотиков на эффективность восстановления нормальной вагинальной микрофлоры, все больше публикаций доказывают спорность их применения. Так, проведенное рандомизированное контролируемое исследование показало, что дополнительное лечение пероральными пробиотиками, содержащими *Lactocaseibacillus rhamnosus* GR-1 и *Limosilactobacillus reuteri* RC-14, не меняло эффективность микробиологической санации пациенток с БВ по сравнению с монотерапией метронидазолом [25]. Еще один метаанализ показал, что пробиотики, используемые после антибактериальной терапии, эффективны только в краткосрочной перспективе: в лучшем случае они позволяют быстро восстановить флору влагалища, при этом их эффект нивелируется уже через 2–3 нед. [26].

В настоящем исследовании была дана клиническая и микробиологическая оценка применению препарата клиндамицина и буюконазола (вагинальный крем), содержащего антибиотик (клиндамицина фосфат) и антимикотик (буюконазола нитрат), показавшая высокую эффективность в лечении пациенток с диагнозом «смешанный неспецифический бактериально-грибковый вульвовагинит», что позволяет его рекомендовать для лечения женщин с данной нозологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показывает, что местное применение препарата, содержащего антибиотик (клиндамицина фосфат) и антимикотик (буюконазола нитрат), при наблюдении в течение 3 мес. способствует нивелированию клинической симптоматики в виде зуда и диспареунии, соответственно, у 94,45 и 92,9% женщин, патологических белей – у 91,3%, нормализации pH вагинального секрета – у 92,1%. Микробиологическая эффективность по окончании срока наблюдения составила 88,1% (1-я и 2-я степень по критериям Hay/Ison), 90,5% (оценка <3 по критериям Donders) и 86,5% по данным ПЦР-исследования.



Поступила / Received 28.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2025

Принята в печать / Accepted 27.02.2025

Список литературы / References

- Захарова ТВ, Волков ВГ. Опыт лечения бактериального вагиноза, ассоциированного с кандидозным вульвовагинитом. *Акушерство и гинекология*. 2016;(11):131–135. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.131-5>. Zakharova TV, Volkov VG. Experience in treating bacterial vaginosis associated with vulvovaginal candidiasis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(11):131–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.131-5>.
- Shang X, Bai H, Fan L, Zhang X, Zhao X, Liu Z. *In vitro* biofilm formation of *Gardnerella vaginalis* and *Escherichia coli* associated with bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1387414. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1387414>.
- Кира ЕФ, Халтурина ЮВ. Современные терапевтические возможности лечения бактериального вагиноза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(3):39–45. <https://doi.org/10.17816/JOWD69339-45>. Kira EF, Khalturina YV. Modern therapeutic options in the treatment of bacterial vaginosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(3):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD69339-45>.
- Aklilu A, Woldemariam M, Manilal A, Koira G, Alahmadi RM, Raman G et al. Aerobic vaginitis, bacterial vaginosis, and vaginal candidiasis among women of reproductive age in Arba Minch, southern Ethiopia. *Sci Rep*. 2024;14(1):9813. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58654-y>.
- Малова ИО, Афанасьева ИГ. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? *Медицинский совет*. 2019;(7):93–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-93-103>. Malova IO, Afanasyeva IG. Bacterial Vaginosis: Is there an alternative to traditional drugs? *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(7):93–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-93-103>.
- Ye L, Yu F, Hu Z, Wang X, Tang Y. Preliminary Study on the Identification of Aerobic Vaginitis by Artificial Intelligence Analysis System. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2024;55(2):461–468. <https://doi.org/10.12182/20240360504>.
- Maksimovic Celicanin M, Haahr T, Humaidan P, Skafte-Holm A. Vaginal dysbiosis – the association with reproductive outcomes in IVF patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2024;36(3):155–164. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000953>.
- Хисматулина ИМ, Лисовская СА, Герман ЯЭ, Мукминова ММ. Неспецифические вагинальные инфекции смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста: особенности микробного пейзажа и результаты местной комбинированной терапии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2024;(4):22–29. <https://doi.org/10.14427/jipai.2024.4.22>. Khismatulina IM, Lisovskaya SA, German IE, Mukminova MM. Nonspecific vaginal infections of mixed etiology in women of reproductive age: features of the microbial landscape and results of topical combination therapy. *Immunopathology, Allergology, Infectology* 2024;(4):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2024.4.22>.
- Zong X, Feng Y, Bai H, Wang H, Shang X, Fan L et al. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2023;58(3):191–197. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20221212-00754>.
- Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2022;86(4):e0018121. <https://doi.org/10.1128/mmb.00181-21>.
- Доброхотова ЮЭ, Казанцева ВД, Бондаренко КР. Бактериальный вагиноз: современные противорецидивные стратегии. *ПМЖ*. 2022;(8):61–65. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Bakterialnyy_vaginoz_sovremennye_protivorecidivnye_strategii. Dobrokhotova YuE, Kazantseva VD, Bondarenko KR. Bacterial vaginosis: modern anti-relapse treatment tactics. *PMJ*. 2022;(8):61–65. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Bakterialnyy_vaginoz_sovremennye_protivorecidivnye_strategii.
- Ncib K, Bahia W, Leban N, Mahdhi A, Trifa F, Mzoughi R et al. Microbial Diversity and Pathogenic Properties of Microbiota Associated with Aerobic Vaginitis in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Diagnostics*. 2022;12(10):2444. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102444>.
- Nunn KL, Clair GC, Adkins JN, Engbrecht K, Fillmore T, Forney LJ. Amylases in the Human Vagina. *mSphere*. 2020;5(6):e00943-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00943-20>.
- Nakama C, Thompson B, Szybala C, McBeth A, Dobner P, Zwickley H. The Continuum of Microbial Ecosystems along the Female Reproductive Tract: Implications for Health and Fertility. *Pathogens*. 2022;11(11):1244. <https://doi.org/10.3390/pathogens11111244>.
- France MT, Brown SE, Rimpalo AM, Brotman RM, Ravel J. Identification of shared bacterial strains in the vaginal microbiota of related and unrelated reproductive-age mothers and daughters using genome-resolved metagenomics. *PLoS ONE*. 2022;17(10):e0275908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275908>.
- Боровиков ИО, Куценко ИИ, Боровикова ОИ, Андреева АА, Филиппова ЛА, Авакимян ВА, Никогда ЮВ. Возможности локальной терапии рецидивирующего кандидоза на фоне смешанного вагинального дисбиоза. *Медицинский совет*. 2023;17(15):83–93. <https://doi.org/10.21518/ms2023-295>. Borovikov IO, Kutsenko II, Borovikova OI, Andreeva AA, Filippova LA, Avakimyan VA, Nikogda JV. Possibilities of local therapy of recurrent candidiasis against the background of mixed vaginal dysbiosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(15):83–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-295>.

17. Antoni Vives J, Cancelo MJ, Losada MÁ, Doménech A. Dequalinium chloride use in adult Spanish women with bacterial vaginosis: an observational study. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(1):103–109. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1867966>.
18. Тазина ТВ, Бебнева ТН, Алешкина ОС, Союнов МА. Эмпирическая терапия – первая линия в лечении вульвовагинальных инфекций. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022;21(1):129–135. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-1-129-135>.
Tazina TV, Bebnova TN, Aleshkina OS, Soyunov MA. Empirical therapy as first-line treatment for vulvovaginal infections. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2022;21(1):129–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-1-129-135>.
19. Сергиенко ГС, Тазина ТВ, Жучков МВ. Возможности вагинального крема, содержащего клиндамицин и бутаконазол, в уменьшении риска рецидива урогенитального кандидоза у коморбидных пациенток с бактериальным вагинозом. *Гинекология.* 2018;20(1):68–70. https://doi.org/10.26442/2079-5696_20.1.68-70.
Sergiyenko GS, Tazina TV, Zhuchkov MV. The possibilities of clindamycin and butoconazole containing vaginal cream in reducing the risk of recurrence of urogenital candidiasis in comorbid patients with bacterial vaginosis. *Gynecology.* 2018;20(1):68–70. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_20.1.68-70.
20. Li M, Zeng Z, Feng H, Cao Y, Zhang Q, Lv T et al. Accurate 16S Absolute Quantification Sequencing Revealed Vaginal Microecological Composition and Dynamics During Mixed Vaginitis Treatment With Fufang FuRong Effervescent Suppository. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:883798. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.883798>.
21. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol.* 2017;168(9–10):845–858. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004>.
22. Lin Y, He F, Wu L, Xu Y, Du Q. Matrine Exerts Pharmacological Effects Through Multiple Signaling Pathways: A Comprehensive Review. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:533–569. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S349678>.
23. Asghar S, Khan JA, Mahmood MS, Arshad MI. A Cross-sectional Study of Group B Streptococcus-Associated Sepsis, Coinfections, and Antibiotic Susceptibility Profile in Neonates in Pakistan. *Adv Neonatal Care.* 2020;20(4):E59–E69. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000701>.
24. Genovese C, D'Angeli F, Di Salvatore V, Tempera G, Nicolosi D. Streptococcus agalactiae in pregnant women: serotype and antimicrobial susceptibility patterns over five years in Eastern Sicily (Italy). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(12):2387–2396. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03992-8>.
25. Zhang Y, Lyu J, Ge L, Huang L, Peng Z, Liang Y et al. Probiotic *Lactocaseibacillus rhamnosus* GR-1 and *Limosilactobacillus reuteri* RC-14 as an Adjunctive Treatment for Bacterial Vaginosis Do Not Increase the Cure Rate in a Chinese Cohort: A Prospective, Parallel-Group, Randomized, Controlled Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:669901. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.669901>.
26. Wang Z, He Y, Zheng Y. Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(20):3859. <https://doi.org/10.3390/ijerph16203859>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.О. Боровиков, И.И. Куценко, О.И. Боровикова, Л.А. Филиппова

Написание текста – И.О. Боровиков

Сбор и обработка материала – И.И. Куценко, И.О. Боровиков, А.В. Новиков, О.И. Боровикова

Обзор литературы – А.С. Магай

Анализ материала – И.И. Куценко, И.О. Боровиков, А.С. Магай, А.В. Новиков, О.И. Боровикова

Статистическая обработка – Л.А. Филиппова, А.В. Новиков, И.О. Боровиков, А.С. Магай

Редактирование – И.И. Куценко, О.И. Боровикова, Л.А. Филиппова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.О. Боровиков, О.И. Боровикова, И.И. Куценко, А.С. Магай, А.В. Новиков, Л.А. Филиппова

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor O. Borovikov, Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Lyudmila A. Filippova

Text development – Igor O. Borovikov

Collection and processing of material – Irina I. Kutsenko, Igor O. Borovikov, Alexander V. Novikov, Olga I. Borovikova

Literature review – Anton S. Magay

Material analysis – Irina I. Kutsenko, Igor O. Borovikov, Anton S. Magay, Alexander V. Novikov, Olga I. Borovikova

Statistical processing – Lyudmila A. Filippova, Alexander V. Novikov, Igor O. Borovikov, Anton S. Magay

Editing – Irina I. Kutsenko, Olga I. Borovikova, Lyudmila A. Filippova

Approval of the final version of the article – Igor O. Borovikov, Olga I. Borovikova, Irina I. Kutsenko, Anton S. Magay, Alexander V. Novikov, Lyudmila A. Filippova

Информация об авторах:

Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>; bio2302@mail.ru

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>; luzum69@mail.ru

Боровикова Ольга Игоревна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>; borovikovaoi@oxy-center.ru

Магай Антон Сергеевич, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-2910-8798>; anton.magai@mail.ru

Новиков Александр Владимирович, студент лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0009-0003-2761-7561>; aleks_novikov_1995@mail.ru

Филиппова Людмила Аркадьевна, студент лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-1391-8203>; ludmilaf188@gmail.com

Information about the authors:

Igor O. Borovikov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>; bio2302@mail.ru

Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>; luzum69@mail.ru

Olga I. Borovikova, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>; borovikovaui@oxy-center.ru

Anton S. Magay, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2910-8798>; anton.magai@mail.ru

Alexander V. Novikov, Student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-2761-7561>; aleks_novikov_1995@mail.ru

Lyudmila A. Filippova, Student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1391-8203>; ludmilaf188@gmail.com

Анализ динамики ультразвуковой картины легких новорожденных в ходе ингаляционной профилактики бронхолегочной дисплазии препаратом сурфактанта: пилотное проспективное клиническое исследование

Е.В. Шестак^{1,2✉}, shestakev@yandex.ru, В.Ю. Старков^{1,2}, В.С. Макаров^{1,2}, Д.С. Додров¹, Д.В. Светлакова^{1,2}, Т.С. Адылов^{1,2}, М.В. Евдокимова¹

¹ Екатеринбургский клинический перинатальный центр; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Комсомольская, стр. 9

² Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Резюме

Введение. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это хроническое заболевание легких у детей, являющееся осложнением преждевременных родов, связанное с неблагоприятными неврологическими исходами, высокой частотой респираторной заболеваемости и смертностью. В настоящее время появился новый рекомендованный метод профилактики БЛД с помощью ингаляционного введения препарата легочного сурфактанта Сурфактант-БЛ (МНН таурактант).

Цель. Провести анализ динамики балльной оценки УЗИ-картины легких в процессе ингаляционного введения Сурфактанта-БЛ, назначенного с целью профилактики развития БЛД.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» в период с 27.01.2024 г. по 27.01.2025 г. Включено 14 детей со сроком гестации < 30 нед., которые к 8–14-м сут. жизни получали респираторную терапию методами назального СРАР или ИВЛ.

Результаты. В процессе проведенного нами исследования и анализа были отмечены случаи уменьшения интенсивности респираторной терапии, а именно: один ребенок экстубирован и переведен на назальный СРАР; двое детей, исходно находившихся на СРАР, были переведены на низкопоточные назальные канюли (НПК); один ребенок, исходно находившийся на СРАР, был переведен на подачу O₂ свободным потоком. Сравнительный анализ таких показателей, как частота ИВЛ, параметры P_{IP}, частота НПК, FiO₂, а также балльная оценка по УЗИ легких до 1-й и после 5-й дозы Сурфактанта-БЛ, не показал статистически значимых различий в основной выборке исследования (p > 0,05).

Выводы. Ингаляционное применение Сурфактанта-БЛ (МНН таурактант) с целью профилактики БЛД у недоношенных новорожденных является новым и перспективным методом, вероятно снижающим риск и тяжесть респираторного повреждения. Однако в настоящее время имеются ограниченные данные по использованию данной методики, и для определения ее эффективности и безопасности требуется проведение дополнительных исследований.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, легочные сурфактанты, Сурфактант-БЛ, таурактант, ингаляция, УЗИ легких

Для цитирования: Шестак ЕВ, Старков ВЮ, Макаров ВС, Додров ДС, Светлакова ДВ, Адылов ТС, Евдокимова МВ. Анализ динамики ультразвуковой картины легких новорожденных в ходе ингаляционной профилактики бронхолегочной дисплазии препаратом сурфактанта: пилотное проспективное клиническое исследование. *Медицинский совет.* 2025;19(4):124–134. <https://doi.org/10.21518/ms2025-090>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the dynamics of the ultrasound picture of the lungs of newborns during inhalation prophylaxis of bronchopulmonary dysplasia with the surfactant drug: Pilot prospective clinical study

Evgenii V. Shestak^{1,2✉}, shestakev@yandex.ru, Vadim Yu. Starkov^{1,2}, Vsevolod S. Makarov^{1,2}, Dmitry S. Dodrov¹, Daria V. Svetlakova^{1,2}, Teimur S. Adylov^{1,2}, Mariya V. Evdokimova¹

¹ Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Bldg. 9, Komsomolskaya St., Ekaterinburg, 620066, Russia

² Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

Abstract

Introduction. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease in children, which is a complication of premature birth, associated with adverse neurological outcomes, high incidence of respiratory morbidity and mortality. Currently, a new recommended method for the prevention of BPD has appeared using inhalation administration of the surfactant drug Tauractant.

Aim. Analyze the dynamics of the scoring of the ultrasound picture of the lungs during the inhalation administration of Tauractant, prescribed for the prevention of BPD.

Materials and methods. The study was conducted at the State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Yekaterinburg Clinical Perinatal Center” in the period from 27.01.2024 to 27.01.2025. Included 14 children with a gestational age of < 30 weeks, who received respiratory therapy by the methods of nasal CPAP or mechanical ventilation by the 8–14th day of life.

Results. During our study and analysis, we noted cases of decreasing the intensity of respiratory therapy, namely: one child was extubated and transferred to nasal CPAP; two children initially on CPAP were transferred to low-flow nasal cannulas (LFNC); one child initially on CPAP was transferred to free-flow O₂. Comparative analysis of such parameters as the frequency of mechanical ventilation, PiP parameters, LFNC frequency, FiO₂, as well as the score according to lung ultrasound before the 1st and after the 5th dose of Tauractant did not show statistically significant differences in the main study sample ($p > 0,05$).

Conclusion. Inhalation use of Tauractant for the prevention of BPD in premature infants is a new and promising method that probably reduces the risk and severity of respiratory injury. However, at present there are limited data on the use of this technique and additional studies are required to determine its effectiveness and safety.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, surfactant, Tauractant, inhalation, ultrasound of the lungs

For citation: Shestak EV, Starkov VYu, Makarov VS, Dodrov DS, Svetlakova DV, Adylov TS, Evdokimova MV. Analysis of the dynamics of the ultrasound picture of the lungs of newborns during inhalation prophylaxis of bronchopulmonary dysplasia with the surfactant drug: Pilot prospective clinical study. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):124–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-090>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это хроническое заболевание легких у детей, являющееся осложнением преждевременных родов, связанное с неблагоприятными неврологическими исходами, высокой частотой респираторной заболеваемости и смертностью [1].

Частота встречаемости случаев БЛД со временем растет. Это связано главным образом с развитием технологий выхаживания и увеличением выживаемости крайне недоношенных новорожденных [2]. Распространенность БЛД среди детей, рожденных на сроке менее 28 нед. гестации, составляет от 10 до 89% (10–73% в Европе, 18–89% в Северной Америке, 18–82% в Азии и 30–62% в Океании) [3]. Данные о распространенности БЛД по России в целом отсутствуют, однако в отдельных регионах частота случаев составляет от 0,13 до 0,28% среди всех новорожденных. Согласно отечественным и зарубежным исследованиям, среди недоношенных детей с гестационным возрастом менее 30 нед. и массой тела менее 1500 г частота БЛД достигает 20%, а при уменьшении гестационного возраста и массы тела при рождении риск развития БЛД существенно увеличивается [4, 5].

Для профилактики формирования БЛД в обновленных клинических рекомендациях 2024 г. описана методика ингаляционного введения легочного сурфактанта Сурфактант-БЛ (МНН таурактант) новорожденным, находящимся не менее 7 сут. на инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4]. Для оценки эффективности данной терапии на сегодняшний день используется изменение интенсивности респираторной поддержки, степени кислородной зависимости, а также рентгенографии грудной клетки. Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких считается новым, перспективным методом визуализации легких у новорожденных, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике различной легочной патологии [6]. Однако данные о применении УЗИ легких для анализа изменения состояния легочной ткани у новорожденных, получающих ингаляционную терапию сурфактантом с целью профилактики БЛД, отсутствуют. Данное исследование расширяет показания для использования УЗИ легких у новорожденных

и направлено на изучение изменения состояния легочной ткани до и после курса терапии Сурфактанта-БЛ.

Цель – провести анализ динамики балльной оценки УЗ-картины легких в процессе ингаляционного введения Сурфактанта-БЛ, назначенного с целью профилактики развития БЛД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное одноцентровое обсервационное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (ЕКПЦ) в период с 27.01.2024 г. по 27.01.2025 г. Получено одобрение локального этического комитета ЕКПЦ на проведение исследования №9 от 25.01.2024 г. Всеми законными представителями пациентов были подписаны информированные добровольные согласия на полный объем диагностических и лечебных мероприятий, включая использование информации в научных целях с сохранением конфиденциальности.

Критерии включения:

- пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) ЕКПЦ;
- гестационный возраст (ГВ) при рождении < 30 нед.;
- проведение инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или назальной СРАР-терапии (англ. Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) в возрасте включения в исследование – от 8 до 14 сут. жизни;
- отсутствие инфекционного заболевания или другой причины дыхательной недостаточности, кроме синдрома дыхательных расстройств у новорожденного (МКБ 10 – P22.0), на момент включения в исследование.

Критерии исключения:

- диагностированное во время проведения исследования инфекционное заболевание, влияющее на респираторную функцию;
- перевод в другую медицинскую организацию по причине хирургической или другой патологии в момент проведения исследования;

- любое другое условие, которое, по мнению исследователя, могло подвергнуть ребенка неоправданному риску;
- другие заболевания, которые могли бы значимо оказывать влияние на ход исследования;
- отказ законного представителя ребенка от проведения ингаляционной терапии Сурфактантом-БЛ или выполнения УЗИ легких.

Диагностические и терапевтические критерии

Показаниями для назначения ингаляционной терапии сурфактантом являлась зависимость от инвазивной или неинвазивной ИВЛ, сохраняющаяся не менее 7 дней у новорожденных с ГВ менее 30 нед. независимо от уровня кислородной зависимости, с отсутствием активного инфекционного процесса, влияющего на респираторную функцию.

Назначение антибактериальной терапии (АБТ), а также установление инфекционного диагноза происходило на основании стандартного определения случаев в соответствии с локальным протоколом ЕКПЦ «Протокол наблюдения, обследования и антибактериальной терапии новорожденных с подозреваемой и/или подтвержденной неонатальной инфекцией» (приказ №166 от 23.03.2022 г.) [7]. Инфекционный диагноз устанавливался как при наличии, так и отсутствии положительной культуры из очага инфекционного процесса, на основании совокупности клинических, инструментальных и лабораторных данных.

Методика проведения УЗИ легких

Перед началом исследования все врачи ОРИТН прошли интерактивный обучающий курс «УЗИ легких у новорожденных» на онлайн-платформе Skillspase.ru, который был разработан врачом ОРИТН ЕКПЦ В. Старковым. Затем с ними было проведено очное обучение по протоколу исследования. Исследование проводили врачи ОРИТН, которые ежедневно выполняют УЗИ легких в своей рутинной практике и выполнили не менее 50 самостоятельных исследований. Результаты балльной оценки фиксировались ассистентом – врачом или медицинской сестрой в специально разработанной индивидуальной регистрационной карте (ИРК) и после проверки на корректность врачом-исследователем переносились в электронную таблицу Excel (рис. 1, слева).

При соответствии критериям включения, отсутствию критериев исключения врач проводил УЗИ легких до введения ингаляционной дозы сурфактанта и через 30 мин после ингаляции ежедневно в течение всего курса. Оценка по УЗИ легких не принималась во внимание для коррекции курса или изменения тактики респираторной терапии.

Продольное и поперечное ультразвуковое сканирование грудной клетки осуществлялось в шести зонах на ультразвуковом аппарате Samsung HM70A (Samsung Medison, Южная Корея): передней верхней, передней нижней, боковой верхней, боковой нижней, задней верхней, задней нижней

области с двух сторон. В каждой зоне выставляется оценка от 0 до 3 баллов в соответствии со шкалой R. Brat [8], где:

- 0 баллов – А-линии, менее 3 – В-линии в одном межреберье;
- 1 балл – сливающиеся В-линии на фоне А-линий;
- 2 балла – компактные В-линии, «белое легкое», единичные субплевральные консолидации;
- 3 балла – массивные консолидации.

Для проведения исследования была разработана памятка исследователя с фотографиями ультразвуковых паттернов, хранящаяся на аппарате УЗИ (рис. 1, справа). Таким образом, максимальная оценка при исследовании могла достигать 36 баллов.

Методика проведения ингаляции Сурфактантом-БЛ (МНН таурактант)

Новорожденным с гестационным возрастом менее 30 нед., находящимся не менее 7 сут. жизни на инвазивной ИВЛ или на неинвазивной респираторной методом назального СРАР, вводился Сурфактант-БЛ (код АТХ R07AA) в разовой дозе 75 мг независимо от массы тела ингаляционным способом посредством аэрозольного ингалятора Aeroneb (Aerogen, Ирландия) без функции подогрева. Срок начала терапии – 8–14 сут. жизни. Курс состоял из пяти ингаляций. Ингаляционное введение проводилось согласно инструкции к препарату Сурфактант-БЛ. Если в процессе лечения ребенок отучался от СРАР, то ингаляционная терапия продолжалась с целью завершения курса, при этом на время ингаляции возобновлялась респираторная поддержка СРАР.

Подготовка суспензии для ингаляции проводилась в стерильных условиях при комнатной температуре. В шприц набиралось 2,5 мл 0,9%-ного раствора NaCl, который затем осторожно добавлялся во флакон с сухим сурфактантом для получения гомогенной суспензии. Для достижения однородности полученная смесь набиралась в шприц и затем выдавливалась обратно, не допуская образования пены. После получения готовой гомогенной суспензии она вновь набиралась в шприц и вводилась в аэрозольный ингалятор Aeroneb (Aerogen, Ирландия), который затем интегрировался в контур подачи газовой смеси с помощью Т-образного адаптера (рис. 2).

● **Рисунок 1.** Индивидуальная регистрационная карта (слева); памятка исследователя (справа)

● **Figure 1.** Case Report Form (left); Investigator's Leaflet (right)

УЗИ паттерн	Балл	Описание
	0	А-линии Горизонтальные линии Расположены параллельно плевре.
	0	В-линии единичные Вертикальные белые линии, идущие от плевральной линии вниз. Норма до 3х В-линий в одном межреберье
	1	Сливающиеся В-линии На фоне сливающихся В-линий еще видны А-линии. Есть тень от ребер
	2	Компактные В-линии «Белое легкое» Максимальная степень плотности В-линий Нет А-линий Исчезает тень от ребер
	3	Крупные консолидации Ателектаз участка легкого

- Рисунок 2. Приготовление суспензии и наполнение камеры ингалятора
- Figure 2. Preparing the suspension and introducing it into the inhaler chamber



Во время проведения ИВЛ с использованием биаксиального контура аппарата интеграция ингалятора производилась в контур вдоха после емкости увлажнителя, максимально близко к пациенту (рис. 3). На время ингаляции из контура удалялся проксимальный датчик потока с целью предотвращения его повреждения препаратом.

При использовании моноаксиального дыхательного контура CPAP интеграция ингалятора происходила в зоне присоединения гофрированного участка контура к генератору переменного потока CPAP (рис. 4).

После подключения электрического драйвера (блока питания) ингалятор запускался. Ингаляция проводилась до полного испарения сурфактанта и опустошения камеры ингалятора, что занимало 7–10 мин.

Респираторная терапия

ИВЛ проводилась аппаратами Avea (VIASYS Healthcare Inc., США) и Fabian Acutronic HFO (Acutronic Medical, Швейцария) с обязательным использованием проксимального датчика потока в режимах вспомогательной тайм-циклической вентиляции легких с управлением по давлению, без использования опции гарантированного дыхательного объема. Параметры ИВЛ устанавливались в соответствии с рекомендациями локального протокола респираторной терапии ГБУЗ СО «ЕКПЦ» (приказ №429 от 21.07.2022 г.). Фракция O_2 (FiO_2) во вдыхаемой смеси устанавливалась для поддержания целевой сатурации

- Рисунок 3. Подключение ингалятора к контуру ИВЛ
- Figure 3. Connecting the inhaler device to the ventilator circuit

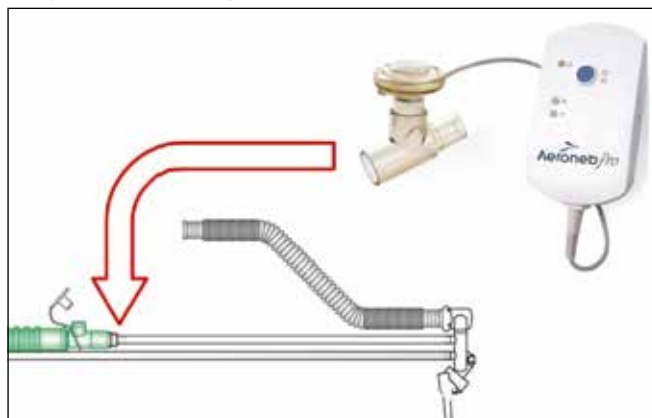


крови 91–95%, время вдоха равнялось постконцептуальному возрасту (ПКВ) в неделях (например, 0,3 с при ПКВ 30 нед.), положительное давление вдоха у всех пациентов в исследовании было 6 см H_2O . Пиковое давление (PiP) на вдохе устанавливалось для поддержания дыхательного объема на выдохе 4–6 мл/кг. Частота аппаратных вдохов на ИВЛ была от 20 до 40 с коррекцией по данным газового состава крови и респираторного драйва пациента. Назальная CPAP-терапия осуществлялась аппаратом Infant Flow Sipar (VIASYS Healthcare Inc. США) в двухфазном режиме с частотой 30 в минуту, временем вдоха 1,0 с, средним давлением в дыхательных путях (MAP) 5–7 см H_2O и разницей в уровнях давления 3 см H_2O . Решение об экстубации и отлучении от CPAP принималось коллегиально совместно с лечащим врачом и заведующим отделением на основании снижения параметров ИВЛ и CPAP, неврологического и респираторного статуса пациента.

Статистические методы

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы BioStat v 7.6.5.0 (разработчик AnalystSoft Inc., США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Учитывая, что большинство полученных данных не соответствовало закону нормального распределения, результаты представлены при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [$Q1$; $Q3$]. Для сравнения количественных показателей использовался U-критерий Манна – Уитни для двух независимых выборок. Также в отдельных случаях были приведены значения средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В случае когда частота встречаемости признака составляла меньше 10 использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, меньше 5 использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

- **Рисунок 4.** Подключение ингалятора к контуру и СРАР
- **Figure 4.** Connecting the inhaler device to the circuit and CPAP



РЕЗУЛЬТАТЫ

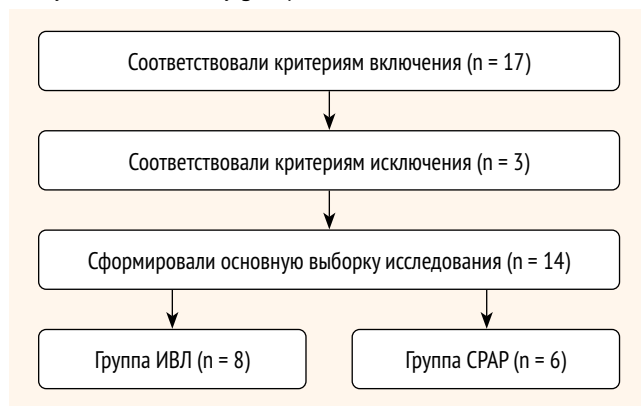
Критериям включения в исследование соответствовали 17 новорожденных, трое исключены по причине выявления пневмонии во время проведения курса ингаляций. Таким образом, основную выборку исследования составили 14 детей. Основная выборка разделена на группы по принципу оказываемой респираторной терапии на момент включения в исследование – группа ИВЛ ($n = 8$) и группа СРАР ($n = 6$), дизайн исследования представлен на *рис. 5*.

В *табл. 1* представлены основные показатели новорожденных детей на момент включения в исследование, описывающие анамнез беременности и родов, исходные характеристики пациентов, а также установленные диагнозы. Важно отметить, что на момент включения пациенты были в стадии реконвалесценции ранних неонатальных инфекций – врожденной пневмонии и инфекции, специфичной для перинатального периода (ИСПП).

Время включения детей в исследование (Me [Q1; Q3] (min-max)) равнялось 9,5 [8,25; 10,75] (8–14) суткам жизни. В *табл. 2* представлены характеристики респираторной терапии, а также балльной оценки по УЗИ легких в процессе исследования. Все показатели рассчитаны как до, так и после каждой ингаляции Сурфактантом-БЛ, следуя протоколу исследования. Пиковое давление (P_{IP}) до

- **Рисунок 5.** Схема формирования основной выборки и групп исследования

- **Figure 5.** Flow chart showing the formation of the primary analysis set and study groups



- **Таблица 1.** Основные характеристики новорожденных на момент вступления в исследование ($n = 14$)
- **Table 1.** Primary characteristics of newborns at the baseline ($n = 14$)

Показатели	абс. (%) / Me [Q1; Q3] (min-max)
Анамнез беременности и родов	
Сахарный диабет, в т. ч. гестационный (n)	4 (28,5)
Хориоамнионит (n)	3 (21,4)
Мать-носитель СГБ (n)	1 (7,1)
Длительный безводный период (n)	4 (28,5)
Стероидная профилактика, полный курс (n)	9 (64,2)
Стероидная профилактика, неполный курс (n)	4 (28,5)
Кесарево сечение (n)	13 (92,8)
Исходные характеристики пациентов	
Гестационный возраст (нед.)	26 [25,25; 27] (24–30)
Мужской пол (n)	7 (50,0)
Масса тела при рождении (г)	845 [750; 973,5] (600–1590)
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин (баллы)	5 [4,25; 5] (3–7)
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин (баллы)	7 [6,25; 7] (4–8)
Диагнозы новорожденных	
Врожденная пневмония (n)	11 (78,5)
ИСПП (n)	4 (28,5)
Пневмоторакс (n)	0 (0,0)
ВЖК 1-й степени (n)	4 (28,5)
ВЖК 2-й степени (n)	4 (28,5)
ВЖК 3-й степени (n)	1 (7,1)
Ишемия головного мозга легкой и средней степени тяжести (n)	9 (64,2)
Ишемия головного мозга тяжелой степени	5 (35,7)

и после ингаляции рассчитано для пациентов, находящихся на данном виде респираторной терапии в течение всего исследования, т. е. без экстубированного и переведенного на назальный СРАР ребенка.

Сравнительный анализ таких показателей, как частота ИВЛ, параметры РiР, частота НПК, FiO₂, а также балльная оценка по УЗИ легких до 1-й и после 5-й дозы Сурфактанта-БЛ, не показал статистически значимых различий (табл. 3).

Далее проведен сравнительный анализ балльной оценки УЗИ легких и FiO₂ до 1-й и после 5-й дозы Сурфактанта-БЛ у пациентов группы ИВЛ и группы СРАР, представленный в табл. 4. Обнаружена статистически значимо более низкая сумма баллов по УЗИ легких в конце курса ингаляций у пациентов группы СРАР (p = 0,024). По остальным показателям не выявлено статистически значимых различий.

Выводы по результатам исследования

В процессе проведенного нами исследования и анализа были отмечены случаи уменьшения интенсивности респираторной терапии, а именно:

- один ребенок экстубирован и переведен на назальный СРАР;
- двое детей, исходно находившихся на СРАР, были переведены на низкотоочные назальные канюли (НПК);
- один ребенок, исходно находившийся на СРАР, был переведен на подачу O₂ свободным потоком.

Сравнительный анализ таких показателей, как частота ИВЛ, параметры РiР, частота НПК, фракции O₂ во вдыхаемой смеси (FiO₂), а также балльная оценка по УЗИ легких до 1-й и после 5-й дозы Сурфактанта-БЛ, не показал статистически значимых различий в основной выборке исследования (p > 0,05). Несмотря на это, отмечена тенденция к снижению оценки в баллах по УЗИ легких и, напротив, увеличению пикового давления в дыхательных путях при ИВЛ. Анализ в группах показал статистически значимые различия относительно снижения балльной оценки по УЗИ легких в динамике от 1-го до 5-го дня курса Сурфактанта-БЛ в группе пациентов, исходно находящихся на СРАР (с 23 [20,5; 24] до 14,5 [12,2; 17,5] балла, p = 0,024). В группе пациентов, исходно находящихся на ИВЛ, не выявлено статистически значимых различий в показателях (p > 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

УЗИ легких все чаще используется в неонатальной практике как безопасный способ визуализации и оценки состояния легких, плевральной полости у новорожденных [6]. Внедрение данной методики служит хорошей альтернативой рентгенологической диагностике, снижая лучевую нагрузку на пациента [9]. В связи с этим УЗИ можно выполнять серийно, более детально определяя область

● **Таблица 2.** Характеристика респираторной терапии и оценки УЗИ легких в процессе исследования (n = 14)

● **Table 2.** Characteristics of the respiratory therapy and lung ultrasound scores (LUS) during the study (n = 14)

Показатели	1-я доза, абс. (%) Me [Q1; Q3] (min-max)	2-я доза, абс. (%) Me [Q1; Q3] (min-max)	3-я доза, абс. (%) Me [Q1; Q3] (min-max)	4-я доза, абс. (%) Me [Q1; Q3] (min-max)	5-я доза, абс. (%) Me [Q1; Q3] (min-max)
ИВЛ до (n)	8 (57,1)	7 (50,0)	7 (50,0)	7 (50,0)	7 (50,0)
РiР на ИВЛ до, включены дети, которые остались на ИВЛ в течение всего курса, n = 7 (см H ₂ O)	18 [17; 21] (14–23)	18 [16; 20,5] (16–23)	20 [17; 21] (16–23)	20 [18,5; 21,5] (15–23)	21 [19,5; 21,5] (16–25)
СРАР до (n)	6 (42,8)	7 (50,0)	6 (42,8)	6 (42,8)	4 (28,5)
НПК до (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	2 (14,2)
O ₂ воронка до (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
FiO ₂ до (%)	30 [25,5; 30] (21–45)	26,5 [25; 30] (21–45)	27 [25; 35] (21–40)	27 [23; 35] (21–40)	25 [21; 40] (21–50)
УЗИ до (баллы)	23 [22; 24] (13–36)	22 [19,5; 24] (6–35)	23 [19,25; 25,75] (6–36)	21 [17,25; 26] (6–36)	20,5 [14,5; 26,5] (4–36)
ИВЛ после (n)	8 (57,1)	7 (50,0)	7 (50,0)	7 (50,0)	7 (50,0)
РiР на ИВЛ после, включены дети, которые остались на ИВЛ в течение всего курса, n = 7 (см H ₂ O)	18 [17; 21] (14–23)	18 [16,5; 20,5] (16–23)	20 [17; 21,5] (16–23)	20 [17,5; 21] (16–23)	21 [18; 21,5] (16–25)
СРАР после (n)	6 (42,8)	6 (42,8)	6 (42,8)	6 (42,8)	4 (28,5)
НПК после (n)	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (7,1)	2 (14,2)
O ₂ воронка после (n)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)
FiO ₂ после (%)	30 [25,5; 30] (21–45)	25 [25; 30] (21–40)	27 [21; 35] (21–40)	30 [23,5; 35] (21–50)	28,5 [25; 35,25] (21–45)
УЗИ после (баллы)	23,5 [21,25; 24] (10–33)	22 [18,75; 23,5] (6–35)	22 [18,25; 26] (6–36)	21 [17,25; 26] (4–36)	20 [13,75; 26,75] (4–36)

● **Таблица 3.** Сравнительный анализ некоторых показателей до 1-й и после 5-й дозы Сурфактанта-БЛ (n = 14)
 ● **Table 3.** Comparative analysis of some parameters before dose 1 and after dose 5 of Surfactant-BL (n = 14)

Показатели	1-я доза до ингаляции, абс. (%) М (SD) Ме [Q1; Q3] (min-max)	5-я доза после ингаляции, абс. (%) М (SD) Ме [Q1; Q3] (min-max)	p
ИВЛ (n)	8 (57,1)	7 (50,0)	1,0*
PiP на ИВЛ до, включены дети, которые остались на ИВЛ в течение всего курса, n = 7 (см H ₂ O)	18,7 (3,3) 18 [17; 21] (14–23)	20,1 (3,2) 21 [18; 21,5] (16–25)	0,478
НПК (n)	0 (0,0)	2 (14,2)	0,240**
FiO ₂ (%)	29,1 (5,9) 30 [25,5; 30] (21–45)	29,7 (7,8) 28,5 [25; 35,25] (21–45)	0,905
УЗИ (баллы)	23,3 (5,9) 23 [22; 24] (13–36)	19,9 (9,6) 20 [13,75; 26,75] (4–36)	0,379

* Критерий χ^2 с поправкой Йейтса. ** Точный критерий Фишера. В остальных случаях использовался U-критерий Манна – Уитни.

● **Таблица 4.** Сравнительный анализ балльной оценки УЗИ легких и FiO₂ до 1-й и после 5-й дозы Сурфактанта-БЛ у пациентов группы ИВЛ (n = 8) и группы СРАР (n = 6)
 ● **Table 4.** Comparative analysis of lung ultrasound scores (LUS) and FiO₂ before dose 1 and after dose 5 of Surfactant-BL in patients of the ventilator group (n = 8) and the CPAP group (n = 6)

Показатели	1-я доза до ингаляции, абс. (%) М (SD) Ме [Q1; Q3] (min-max)	5-я доза после ингаляции, абс. (%) М (SD) Ме [Q1; Q3] (min-max)	p
Группы ИВЛ (n = 8) УЗИ (баллы)	24,5 (6,4) 23 [22; 25,5] (14–36)	24,7 (9,4) 26,5 [22,75; 30] (4–36)	0,457
Группы ИВЛ (n = 8) FiO ₂ (%)	30,7 (7,0) 30 [28,75; 31,25] (21–45)	33,1 (8,5) 33,5 [26,5; 40] (21–45)	0,630
Группы СРАР (n = 6) УЗИ (баллы)	22,1 (5,6) 23 [20,5; 24] (13–30)	13,5 (5,2) 14,5 [12,2; 17,5] (4–18)	0,024 *
Группы СРАР (n = 6) FiO ₂ (%)	27,1 (3,6) 28,5 [25,5; 30] (21–30)	25,3 (4,0) 25 [22; 28,75] (21–30)	0,619

* Различия статистически значимы; для расчета уровня значимости p во всех случаях использовался U-критерий Манна – Уитни.

и степень поражения легочной ткани [10]. Метод часто используется с прогностической и диагностической целью при различных заболеваниях новорожденных, таких как транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН), респираторный дистресс-синдром (РДСН), имеет широкое применение в области прогнозирования потребности в сурфактантной и стероидной терапии [11–17]. Наряду с этим, метод используется на ранних этапах для прогнозирования формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) [18, 19], но не применялся в качестве диагностики состояния легочной ткани на разных стадиях развития данного заболевания.

Наиболее известным заболеванием, возникающим из-за дефицита сурфактанта, является РДСН. Терапия сурфактантом – один из немногих методов, который кардинально улучшил клинические исходы у недоношенных новорожденных. Своевременное его использование позволяет снизить тяжесть течения РДСН, частоту развития БЛД, а также смертность [20, 21].

Легочный сурфактант представляет собой ассоциацию фосфолипидов и белков, которые синтезируются альвеолоцитами II типа. Его основная и наиболее важная функция – это снижение поверхностного натяжения на границе раздела «воздух – жидкость», что предотвращает альвеолярный коллапс в конце выдоха [22]. Сурфактанты как животного происхождения, так и новые синтетические сурфактанты одинаково эффективны в лечении РДСН [23].

Интра трахеальное введение сурфактанта остается основным методом лечения РДСН, однако альтернативные способы, такие как ингаляционное введение, набирают популярность, поскольку позволяют уменьшить риск инвазивных вмешательств [24]. Первые попытки ингаляционной доставки аэрозолей с целью терапии РДСН были предприняты еще в 1964 г., однако не были безуспешны [25]. Этот факт привел к разработке протоколов более эффективных интра трахеальных способов введения сурфактанта [26]. Классическое интра трахеальное введение предполагает методику интубации с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что считается важным фактором риска развития бронхолегочной дисплазии [27]. Чтобы снизить негативное воздействие ИВЛ, были разработаны альтернативные методики, такие как интубация-сурфактант-экстубация (InSurE) [28] и малоинвазивное введение сурфактанта (LISA) [29]. Однако эти протоколы также предполагают технологию интубации. Ингаляционное введение сурфактанта является полностью неинвазивным методом, который может повысить комфорт новорожденного и снизить уровень болевых ощущений во время терапии [30]. При проведении ингаляций с сурфактантом нет необходимости в проведении интубации, введении седативных и анальгезирующих средств.

Распыление сурфактанта проводится с использованием небулайзера, подключенного в дыхательный контур пациента, одновременно с проведением респираторной поддержки. Доставка распыляемых лекарственных средств новорожденному во время проведения неинвазивной респираторной поддержки имеет ряд ограничений. Поскольку недоношенные дети дышат через нос, имеют узкие дыхательные пути, высокую частоту дыхания, это приводит к осаждению части сурфактанта в верхних дыхательных путях и сокращает время нахождения аэрозольных частиц в легких [31]. Также определено, что критическое значение имеет и место размещения небулайзера: чем дальше он находится от интерфейса генератора положительного давления в дыхательных путях (СРАР), тем меньше сурфактанта достигает легких. Оптимальным является размещение небулайзера непосредственно перед интерфейсом, причем тип интерфейса не влияет на количество доставленного сурфактанта [32]. Для ингаляционного введения могут использоваться компрессорные или мембранные (меш-небулайзеры, электронно-сетчатые) небулайзеры [33]. При этом

наиболее эффективны меш-небулайзеры, которые генерируют аэрозоли с размером частиц менее 3 мкм, не добавляют воздушного потока в дыхательный контур и не нагревают лекарственное средство [34].

Несмотря на большой интерес к данной технологии, на сегодняшний день преимущество ингаляционного введения перед другими методами введения сурфактанта до конца не определено. Исследования аэрозольного введения сурфактанта на пороснятах и ягнятах с индуцированным РДСН показали неоднозначные результаты в виде отсутствия эффекта или эффекта, схожего с интратрахеальным введением [35, 36]. При исследовании на новорожденных детях также есть противоречивые результаты. При исследовании ингаляционного введения порактанта-альфа недоношенным новорожденным 28–33 нед. гестации была доказана безопасность применения данного метода, однако вмешательство не снизило вероятность дыхательной недостаточности в течение первых 72 ч жизни [37]. В то же время в другом рандомизированном исследовании ингаляционное введение показало эффективность в виде снижения потребности в ИВЛ в первые 72 ч жизни у новорожденных 29–32 нед. гестации, при этом не наблюдалось серьезных нежелательных явлений [24]. Метаанализ, сравнивающий эффективность и безопасность различных стратегий введения сурфактанта, показал безопасность и некоторые клинические преимущества ингаляционного метода доставки сурфактанта, однако для окончательного вывода не хватает высококачественных исследований [38].

В настоящее время активно продолжается внедрение в практику аэрозольного применения сурфактантов [24]. Метаанализ, включающий 9 исследований, показал снижение частоты интубации недоношенных новорожденных с РДСН через 72 ч после рождения при применении ингаляционного введения сурфактанта. Однако не было влияния на неонатальную заболеваемость и смертность, так же как и на количество выявленных осложнений [39].

В отечественной терапевтической практике широко используется ингаляционная терапия таким препаратом, как Сурфактант-БЛ (таурактант). Он представляет собой природный высокоочищенный сурфактант, изготовленный из легочной ткани крупного рогатого скота. Сурфактант-БЛ нашел применение при различных легочных патологиях у взрослых пациентов. На данный момент накоплен большой опыт в лечении острой дыхательной недостаточности при сепсисе, термоингаляционной травме, после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения [40–42]. Данный сурфактант улучшает газообмен, и даже при критической гипоксемии удается избежать перевода пациентов на инвазивную вентиляцию, а в некоторых случаях и на экстракорпоральную мембранную оксигенацию [43].

Многоцентровые неконтролируемые клинические исследования препарата Сурфактант-БЛ были проведены еще в 1998–2002 гг. Результаты показали, что ключевым фактором, определяющим эффективность данной терапии, является время начала первого введения препарата. Решающее значение для проявления терапевтического эффекта имеют первые сутки после развития симптомов острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

При таком подходе уже в течение 6–24 ч после начала введения Сурфактанта-БЛ наблюдалось увеличение отношения PaO_2/FiO_2 , снижение индекса повреждения легких, уменьшение площади поражения легочной ткани, сокращение времени пребывания пациентов на ИВЛ, а также значительное снижение летальности [44–46].

Применение данного препарата в неонатальной практике остается неоднозначным. Имеются данные, свидетельствующие о том, что Сурфактант-БЛ менее эффективен по сравнению с другими сурфактантными препаратами. В литературе опубликованы результаты ретроспективного анализа опыта применения порактанта-альфа и Сурфактанта-БЛ для РДС у недоношенных [47]. Через 3 и 24 ч после введения порактанта-альфа процент детей, у которых кислородозависимость составляла менее 40%, увеличился до 44,4 и 66,7% соответственно. В группе Сурфактанта-БЛ этот показатель в указанные сроки оставался значительно ниже – около 8% и практически не отличался от данных контрольной группы. Динамика параметров ИВЛ у новорожденных, получавших Сурфактант-БЛ, и детей контрольной группы достоверно не различалась. Применение порактанта-альфа привело к сокращению длительности ИВЛ, времени кислородной зависимости и сроков пребывания в палате интенсивной терапии по сравнению с остальными группами, между которыми значительных различий отмечено не было.

Однако применение Сурфактанта-БЛ ингаляционным методом демонстрирует положительный эффект. В одном из исследований была успешно проведена отсроченная терапия Сурфактантом-БЛ четверым новорожденным с экстремально низкой массой тела. Двое детей получили ингаляции Сурфактанта-БЛ, находясь на ИВЛ, тогда как двое других находились на пролонгированной назальной СРАР-терапии. Несмотря на то что у всех пациентов к концу первого месяца жизни отмечались симптомы бронхолегочной дисплазии (БЛД), проведенная терапия привела к полному исчезновению кислородной зависимости. В дальнейшем ни у одного из этих детей не было выявлено признаков БЛД [48].

По проекту клинических рекомендаций «Бронхолегочная дисплазия», разработанных ассоциациями РАСПМ и РОН и находящихся на утверждении Минздрава России, детям с высоким риском развития БЛД для улучшения газообмена, снижения потребности в кислороде, уменьшения длительности респираторной терапии рекомендуется селективная ингаляционная сурфактантная терапия. Новорожденным, находящимся не менее 7 сут. на инвазивной или неинвазивной ИВЛ, рекомендуется вводить Сурфактант-БЛ ингаляционным способом с помощью аэрозольного ингалятора. Доказано, что применение Сурфактанта-БЛ приводит к нормализации газового состава крови, увеличению альвеолярной вентиляции, улучшению вентиляционно-перфузионных отношений в легких [49].

Исследования по анализу изменения ультразвуковой (УЗ) картины у новорожденных, получающих ингаляционную терапию Сурфактантом-БЛ с целью профилактики БЛД, отсутствуют. В связи с этим является актуальной оценка эффективности курса аэрозольного сурфактанта с использованием современных методов визуализации.

В процессе проведенного нами исследования и анализа были отмечены случаи уменьшения интенсивности респираторной терапии, а именно:

- один ребенок экстубирован и переведен на назальный СРАР;
- двое детей, исходно находившихся на СРАР, были переведены на низкочастотные назальные канюли (НПК);
- один ребенок, исходно находившийся на СРАР, был переведен на подачу O_2 свободным потоком.

Сравнительный анализ таких показателей, как частота ИВЛ, параметры PiP , частота НПК, фракции O_2 во вдыхаемой смеси (FiO_2), а также балльная оценка по УЗИ легких до 1-й и после 5-й дозы Сурфактанта-БЛ, не показал статистически значимых различий в основной выборке исследования. Несмотря на это, отмечена тенденция к снижению оценки в баллах по УЗИ легких и, напротив, увеличение пикового давления в дыхательных путях при ИВЛ. Анализ в группах показал статистически значимые различия относительно снижения балльной оценки по УЗИ легких в группе пациентов, исходно находящихся на СРАР, а также отсутствие различий в показателях в группе ИВЛ. На основании полученных данных, вероятно, можно сделать вывод, что ингаляционное введение Сурфактанта-БЛ более эффективно в применении с профилактической целью у пациентов с риском развития БЛД, находящихся на

респираторной терапии методом назального СРАР. Однако важно обратить внимание, что малый объем выборки в исследовании не позволяет делать достоверные выводы относительно любых его результатов, и для подтверждения гипотез и описанных тенденций требуется проведение дополнительных исследований с включением большего числа пациентов. Нужно отметить, что наше исследование продолжается, а к представленным в настоящей статье данным стоит относиться как к поисковому исследованию с апробацией самого метода ингаляционного введения Сурфактанта-БЛ и методологии исследования.

ВЫВОДЫ

Ингаляционное применение Сурфактанта-БЛ (МНН таурактант) с целью профилактики БЛД у недоношенных новорожденных является новым и перспективным методом, вероятно снижающим риск и тяжесть респираторного повреждения. Однако в настоящее время имеются ограниченные данные по использованию данной методики, и для определения ее эффективности и безопасности требуется проведение дополнительных исследований.

Поступила / Received 27.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2025

Принята в печать / Accepted 17.02.2025

Список литературы / References

- Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2018;16(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1417-7>.
- Shukla VV, Ambalavanan N. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia. *Indian J Pediatr*. 2021;88(7):690–695. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03766-w>.
- Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(11):1721–1731. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1646240>.
- Алексеева АА, Балашова ЕН, Баранов АА, Басаргина МА, Батышева ТТ, Беляева ИА и др. *Бронхолегочная дисплазия: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2024/06/cr_bpd_final_2024.pdf.pdf.
- Овсянников ДЮ, Геппе НА, Малахов АБ, Дегтярев ДН (ред.). *Бронхолегочная дисплазия*. М.; 2020. Режим доступа: https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/BLD-Klin_Rukovod_2020_Nestle_BLOK_NEW.pdf.
- Raimondi F, Yousef N, Migliaro F, Capasso L, De Luca D. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications. *Pediatr Res*. 2021;90(3):524–531. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0114-9>.
- Шестак ЕВ, Ксенофонтова ОЛ, Ковтун ОП, Старков ВЮ. Протокол наблюдения, обследования и антибактериальной терапии новорожденных с подозреваемой и/или подтвержденной неонатальной инфекцией. *Российский педиатрический журнал*. 2024;5(2):95–107. <https://doi.org/10.15690/rpj.v5i2.2756>.
- Shestak EV, Ksenofontova OL, Kovtun OP, Starkov VYu. Protocol of observation, examination and antibacterial therapy of newborns with suspected and/or confirmed neonatal infection. *Russian Pediatric Journal*. 2024;5(2):94–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/rpj.v5i2.2756>.
- Brat R, Yousef N, Klifa R, Reynaud S, Shankar Aguilera S, De Luca D. Lung Ultrasonography Score to Evaluate Oxygenation and Surfactant Need in Neonates Treated With Continuous Positive Airway Pressure. *JAMA Pediatr*. 2015;169(8):e151797. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1797>.
- Escourrou G, De Luca D. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 2016;105(5):e237–e239. <https://doi.org/10.1111/apa.13369>.
- Alonso-Ojembarrena A, Aldecoa-Bilbao V, De Luca D. Imaging of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2023;47(6):151812. <https://doi.org/10.1016/j.semper.2023.151812>.
- Liu J, Chen XX, Li XW, Chen SW, Wang Y, Fu W. Lung Ultrasonography to Diagnose Transient Tachypnea of the Newborn. *Chest*. 2016;149(5):1269–1275. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.024>.
- Blank DA, Kamlin COF, Rogerson SR, Fox LM, Lorenz L, Kane SC et al. Lung ultrasound immediately after birth to describe normal neonatal transition: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F157–F162. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312818>.
- Liu J, Wang Y, Fu W, Yang CS, Huang JJ. Diagnosis of neonatal transient tachypnea and its differentiation from respiratory distress syndrome using lung ultrasound. *Medicine*. 2014;93(27):e197. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000197>.
- Sawires HK, Abdel Ghany EA, Hussein NF, Seif HM. Use of lung ultrasound in detection of complications of respiratory distress syndrome. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(9):2319–2325. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.04.024>.
- Singh P, Patnaik S, Verma A, Garegrat R, Maheshwari R, Suryawanshi P. Diagnostic utility of lung ultrasound in predicting the need for surfactant therapy in preterm neonates with respiratory distress. *Front Pediatr*. 2023;11:1307761. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1307761>.
- Старков ВЮ, Шестак ЕВ. Ультразвуковое исследование легких как инструмент диагностики и определения терапевтической стратегии при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных. Обзор литературы. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2024;12(4):84–96. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-4-84-96>.
- Starkov VYu, Shestak EV. Lung ultrasound as a diagnostic tool for determining the therapeutic strategy for respiratory distress syndrome in preterm neonates. Review of the literature. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2024;12(4):84–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-4-84-96>.
- Jensen EA, Watterberg KL. Postnatal Corticosteroids To Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Neoreviews*. 2023;24(11):e691–e703. <https://doi.org/10.1542/neo.24-11-e691>.
- Radulova P, Vakrilova L, Hitrova-Nikolova S, Dimitrova V. Lung ultrasound in premature infants as an early predictor of bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Ultrasound*. 2022;50(9):1322–1327. <https://doi.org/10.1002/jcu.23207>.
- Oulego-Erroz I, Alonso-Quintela P, Terroba-Seara S, Jiménez-González A, Rodríguez-Blanco S. Early assessment of lung aeration using an ultrasound score as a biomarker of developing bronchopulmonary dysplasia: a prospective observational study. *J Perinatol*. 2021;41(1):62–68. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0724-z>.
- Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000510. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000510>.
- Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156–163. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443>.

22. Perez-Gil J, Weaver TE. Pulmonary surfactant pathophysiology: current models and open questions. *Physiology*. 2010;25(3):132–141. <https://doi.org/10.1152/physiol.00006.2010>.
23. Jeon GW. Surfactant preparations for preterm infants with respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Korean J Pediatr*. 2019;62(5):155–161. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.07185>.
24. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ, CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(3):F313–F319. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315051>.
25. Robillard E, Alarie Y, Dagenais-Perusse P, Baril E, Guilbeault A. Microaerosol administration of synthetic beta-gamma-dipalmitoyl-L-alpha-lecithin in the respiratory distress syndrome: a preliminary report. *Can Med Assoc J*. 1964;90(2):55–57. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Microaerosol+administration+of+synthetic+beta-gamma-dipalmitoyl-L-alpha-lecithin+in+the+respiratory+distress+syndrome%3A+a+preliminary+report>.
26. Adams FH, Towers B, Osher AB, Ikegami M, Fujiwara T, Nozaki M. Effects of tracheal instillation of natural surfactant in premature lambs. I. Clinical and autopsy findings. *Pediatr Res*. 1978;12(8):841–848. <https://doi.org/10.1203/00006450-197808000-00008>.
27. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(6):611–624. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10708>.
28. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundström K, Jacobsen T. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(16):1051–1055. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410203311603>.
29. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(6):F655–F659. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316557>.
30. Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology*. 2012;101(4):337–344. <https://doi.org/10.1159/000337354>.
31. Mazela J, Merritt TA, Finer NN. Aerosolized surfactants. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):155–162. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32807fb013>.
32. Bianco F, Pasini E, Nutini M, Murgia X, Stoeckl C, Schlun M et al. In Vitro Performance of an Investigational Vibrating-Membrane Nebulizer with Surfactant under Simulated, Non-Invasive Neonatal Ventilation Conditions: Influence of Continuous Positive Airway Pressure Interface and Nebulizer Positioning on the Lung Dose. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):257. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030257>.
33. Köhler E, Jilg G, Avenarius S, Jorch G. Lung deposition after inhalation with various nebulisers in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(4):F275–F279. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.121285>.
34. Linner R, Perez-de-Sa V, Cunha-Goncalves D. Lung deposition of nebulized surfactant in newborn piglets. *Neonatology*. 2015;107(4):277–282. <https://doi.org/10.1159/000369955>.
35. Nord A, Linner R, Milesi I, Zannin E, di Castri M, Bianco F et al. A novel delivery system for supraglottic atomization allows increased lung deposition rates of pulmonary surfactant in newborn piglets. *Pediatr Res*. 2020;87(6):1019–1024. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0815-8>.
36. Milesi I, Tingay DG, Zannin E, Bianco F, Tagliabue P, Mosca F et al. Intratracheal atomized surfactant provides similar outcomes as bolus surfactant in preterm lambs with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 2016;80(1):92–100. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.95>.
37. Dani C, Talosi G, Piccinno A, Ginocchio VM, Balla G, Lavizzari A et al. A Randomized, Controlled Trial to Investigate the Efficacy of Nebulized Poractant Alfa in Premature Babies with Respiratory Distress Syndrome. *J Pediatr*. 2022;246:40–47.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.02.054>.
38. Liu S, Wang Y, Zhu X, Chen F, Shi Y. Comparative efficacy and safety of pulmonary surfactant delivery strategies in neonatal RDS: a network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):637. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03429-4>.
39. Gaertner VD, Thomann J, Bassler D, Rüegger CM. Surfactant Nebulization to Prevent Intubation in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021;148(5):e2021052504. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052504>.
40. Bautin A, Chubulava G, Kozlov I, Poptov V, Osovskikh V, Seiliev A et al. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery. *J Liposome Res*. 2006;16(3):265–272. <https://doi.org/10.1080/08982100600848777>.
41. Rosenberg OA, Bautin AE, Osovskikh VV, Tsubulkin EK, Gavrilin SV, Kozlov IA. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? *Eur Respir J*. 2001;18(Suppl. 38):153. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00215301>.
42. Vlasenko A, Osovskikh V, Tarasenko M, Rosenberg O. Efficiency of surfactant therapy for ALI/ARDS in homogenous nosologic groups of patients. *Eur Respir J*. 2005;26(Suppl. 49):90. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00009005>.
43. Баутин АЕ, Авдеев СН, Сейлиев АА, Швечкова МВ, Мерзоева ЗМ, Трушенко НВ и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
44. Розенберг ОА. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(1):50–65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>.
45. Баутин АЕ, Наумов АВ, Рубинчик ВЕ, Осовских ВВ, Этин ВЛ, Розенберг ОА. Применение препарата экзогенного сурфактанта в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга: от разработки методики к эволюции лечебной тактики. *Трансляционная медицина*. 2014;1(1):92–97. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2014-0-1-92-97>.
46. Мороз ВВ, Власенко АВ, Голубев АМ, Яковлев ВН, Алексеев ВГ, Булатов НН, Смелая ТВ. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология*. 2011;7(3):5. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-3-5>.
47. Карпова АЛ, Царева ТВ, Жерлицына ЛГ, Седова ГА, Лященко АЮ, Олендарь НВ. Ретроспективный анализ лечения недоношенных новорожденных кurosурфом и сурфактантом BL. *Интенсивная терапия*. 2006;(4). Режим доступа: <http://icj.ru/journal/number-4-2006/89-retrospektivnyy-analiz-lecheniya-nedonoshennyh-novorozhdennyhkurosufom-i-surfaktantom-bl.html>.
48. Антонов АГ, Рындин АЮ. Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2007;2(4):61–64. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrici/2007/tom-2-nomer-4/11391>.
49. Перепелица СА, Голубев АМ, Мороз ВВ. Влияние экзогенных сурфактантов на показатели газового состава крови у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология*. 2007;3(3):59. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-3-59>.
50. Перепелица СА, Голубев АМ, Мороз ВВ. Effects of Exogenous Surfactants on the Parameters of Blood Gas Composition in Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007;3(3):59. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-3-59>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Шестаков, В.Ю. Старков, В.С. Макаров, Д.С. Додров

Написание текста – Е.В. Шестаков, В.Ю. Старков, В.С. Макаров

Сбор и обработка материала – Д.В. Светлакова, Т.С. Адылов, М.В. Евдокимова

Обзор литературы – Е.В. Шестаков, В.Ю. Старков, В.С. Макаров, М.В. Евдокимова

Анализ материала – Е.В. Шестаков, В.Ю. Старков

Статистическая обработка – Е.В. Шестаков

Редактирование – Е.В. Шестаков, В.Ю. Старков

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Шестаков, В.Ю. Старков, В.С. Макаров, Д.С. Додров, Д.В. Светлакова

Contribution of authors:

Concept and design of the study – **Evgenii V. Shestak, Vadim Yu. Starkov, Vsevolod S. Makarov, Dmitry S. Dodrov**

Text writing – **Evgenii V. Shestak, Vadim Yu. Starkov, Vsevolod S. Makarov**

Collection and processing of material – **Daria V. Svetlakova, Teimur S. Adylov, Mariya V. Evdokimova**

Literature review – **Evgenii V. Shestak, Vadim Yu. Starkov, Vsevolod S. Makarov, Mariya V. Evdokimova**

Analysis of the material – **Evgenii V. Shestak, Vadim Yu. Starkov**

Statistical processing – **Evgenii V. Shestak**

Editing – **Evgenii V. Shestak, Vadim Yu. Starkov**

Approval of the final version of the article – **Evgenii V. Shestak, Vadim Yu. Starkov, Vsevolod S. Makarov, Dmitry S. Dodrov, Daria V. Svetlakova**

Информация об авторах:

Шестак Евгений Вячеславович, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории, Екатеринбургский клинический перинатальный центр; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Комсомольская, стр. 9; руководитель научной лаборатории, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>; SPIN-код: 1337-1492; shestakev@yandex.ru

Старков Вадим Юрьевич, врач анестезиолог-реаниматолог первой квалификационной категории отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Екатеринбургский клинический перинатальный центр; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Комсомольская, стр. 9; младший научный сотрудник научной лаборатории, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0113-0766>; v.u.starkov@gmail.com

Макаров Всеволод Сергеевич, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Екатеринбургский клинический перинатальный центр; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Комсомольская, стр. 9; младший научный сотрудник научной лаборатории, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0008-4211-8775>; severuccio@ya.ru

Додров Дмитрий Сергеевич, заместитель главного врача по педиатрии, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Екатеринбургский клинический перинатальный центр; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Комсомольская, стр. 9; <https://orcid.org/0000-0002-8268-4172>; dodrov78@mail.ru

Светлакова Дарья Викторовна, врач анестезиолог-реаниматолог первой квалификационной категории отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Екатеринбургский клинический перинатальный центр; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Комсомольская, стр. 9; младший научный сотрудник научной лаборатории, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0830-9929>; bagundaria@yandex.ru

Адылов Теймур Садиевич, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Екатеринбургский клинический перинатальный центр; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Комсомольская, стр. 9; младший научный сотрудник научной лаборатории, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0004-0489-810X>; teymur93@yandex.ru

Евдокимова Мария Вячеславовна, врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Екатеринбургский клинический перинатальный центр; 620066, Россия, Екатеринбург, ул. Комсомольская, стр. 9; <https://orcid.org/0000-0002-4399-2869>; maria.evdokimova99@mail.ru

Information about the authors:

Evgenii V. Shestak, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care for Newborns, Anesthesiologist-Resuscitator of the Highest Qualification Category, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Bldg. 9, Komsomolskaya St., Ekaterinburg, 620066, Russia; Head of the Scientific Laboratory, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>; shestakev@yandex.ru

Vadim Yu. Starkov, Anesthesiologist-Resuscitator of the First Qualification Category of the Department of Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Bldg. 9, Komsomolskaya St., Ekaterinburg, 620066, Russia; Junior Researcher of the Scientific Laboratory, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0113-0766>; v.u.starkov@gmail.com

Vsevolod S. Makarov, Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Bldg. 9, Komsomolskaya St., Ekaterinburg, 620066, Russia; Junior Researcher, Scientific Laboratory, Central Scientific Research Laboratory, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4211-8775>; severuccio@ya.ru

Dmitry S. Dodrov, Deputy Chief Physician for Pediatrics, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Resuscitation and Intensive Care for Newborns, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Bldg. 9, Komsomolskaya St., Ekaterinburg, 620066, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8268-4172>; dodrov78@mail.ru

Daria V. Svetlakova, Anesthesiologist-Resuscitator of the First Qualification Category of the ORITN, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Bldg. 9, Komsomolskaya St., Ekaterinburg, 620066, Russia; Junior Researcher of the Scientific Laboratory, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0830-9929>; bagundaria@yandex.ru

Teimur S. Adylov, Anesthesiologist-Resuscitator of the Department of Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Bldg. 9, Komsomolskaya St., Ekaterinburg, 620066, Russia; Junior Researcher, Scientific Laboratory, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-0489-810X>; teymur93@yandex.ru

Mariya V. Evdokimova, Neonatologist, Department of Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; Bldg. 9, Komsomolskaya St., Ekaterinburg, 620066, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4399-2869>; maria.evdokimova99@mail.ru

Латентный дефицит железа у беременных

Е.В. Шапошникова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8068-0699>, catrinaek@yandex.ru

М.И. Базина, <https://orcid.org/0000-0002-1971-632X>, sonya189@mail.ru

Д.Д. Долгих, <https://orcid.org/0009-0002-7765-9308>

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Резюме

Введение. Высокая распространенность железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста и, как следствие, в период беременности приводит к формированию гестационных осложнений, негативно влияющих на перинатальные исходы. Рутинный скрининг на выявление латентного дефицита железа (ЛДЖ) путем определения уровня ферритина позволяет сформировать группы риска с целью проведения своевременной коррекции.

Цель. Оценить частоту встречаемости и степень выраженности латентного дефицита железа у беременных в I триместре. **Материалы и методы.** Проведен анализ 401 амбулаторной карты беременных женщин, находившихся под наблюдением в период с января по июнь 2023 г. Основную группу составили 134 пациентки с диагнозом ЛДЖ – 33,4% от общего числа обследованных. Группу сравнения представлена 36 беременными с уровнем сывороточного ферритина 41–60 мкг/л.

Результаты. Средний возраст и срок беременности пациенток основной и контрольной групп составил 27,9 (6,1) и 28,7 (6,8) года и 10,7 (1,9) и 10,6 (1,8) нед. соответственно. Уровень сывороточного ферритина составил $20,57 \pm 8,83$ мкг/л у пациенток основной группы и был достоверно ниже в сравнении с группой контроля $49,74 \pm 6,96$ мкг/л ($p = 0,01$). Среди пациенток основной группы более 80% имели тяжелый абсолютный дефицит железа (концентрация СФ < 15 мкг/л), выявленный у 29,1% женщин (39/134) и абсолютный дефицит железа (концентрация СФ $\geq 15 - < 30$ мкг/л) – 52,9% случаев (71/134). Особенности дальнейшего наблюдения показали, что во II триместре беременности у пациенток с ЛДЖ диагноз ЖДА был выявлен в 2,6 раза чаще – в 31,3% случаев (42/134) по сравнению с группой контроля.

Выводы. Определение сывороточного ферритина позволяет выявить пациенток с ЛДЖ и своевременно назначить препараты железа в профилактических/лечебных дозах для снижения частоты перинатальных и материнских осложнений.

Ключевые слова: беременность, латентный дефицит железа, анемия, ферритин, гемоглобин

Для цитирования: Шапошникова ЕВ, Базина МИ, Долгих ДД. Латентный дефицит железа у беременных. *Медицинский совет.* 2025;19(4):137–143. <https://doi.org/10.21518/ms2025-131>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Iron deficiency in women during pregnancy

Ekaterina V. Shaposhnikova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8068-0699>, catrinaek@yandex.ru

Marina I. Bazina, <https://orcid.org/0000-0002-1971-632X>, sonya189@mail.ru

Daria D. Dolgih, <https://orcid.org/0009-0002-7765-9308>

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. In the context of iron deficiency states in women of reproductive age and, as a result during pregnancy, leads to the formation of the gestational complications and negatively perinatal outcomes. The routine screening for the detection of iron deficiency by determining the level of ferritin allows you to formed risk groups in order to carry out timely correction.

Aim. To estimate the level and rate of an iron deficiency state in pregnant women in the first trimester.

Materials and methods. The study included 401 pregnant women under surveillance in the period from January to June 2023. The main group was 134 patients with a diagnosis of iron deficiency – 33.4% of the total number of examined. The comparison group is represented by 36 pregnant women with the level of serum ferritin 41 – 60 ug/l.

Results. The mean age and gestation of patients in the main and control groups were 27.9 (6.1) and 28.7 (6.8) years and 10.7 (1.9) and 10.6 (1.8) weeks, respectively. The serum ferritin level was 20.57 ± 8.83 ug/l in the patients of the main group and was significantly lower compared to the control group 49.74 ± 6.96 ug/l ($p = 0.01$). Among the patients in the main group, more than 80% had severe absolute iron deficiency (SF concentration < 15 ug/l), detected in 29.1% of women (39/134) and absolute iron deficiency (SF concentration $\geq 15 - < 30$ ug/l) – 52.9% of cases (71/134). Features of the observation showed that in the 2nd trimester of pregnancy in patients with iron deficiency, the diagnosis of anemia was detected 2.6 times more often – 31.3% (42/134) compared to the control group.

Conclusions. Determination of serum ferritin allows to identify patients with iron deficiency and timely prescribe iron preparations in preventive/therapeutic doses to reduce the frequency of perinatal and maternal complications.

Keywords: pregnancy, iron deficiency, anemia, ferritin, hemoglobin

For citation: Shaposhnikova EV, Bazina MI, Dolgih DD. Iron deficiency in women during pregnancy. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(4):137–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-131>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из значимых проблем акушерства и перинатологии является распространенность железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста и, как следствие, формирование гестационных осложнений, негативного влияющих на перинатальные исходы [1–4]. Данные, представленные Министерством здравоохранения России, показали, что на протяжении последнего десятилетия анемия, осложняющая течение беременности, родов и послеродового периода, стабильно занимает лидирующие позиции и не имеет тенденции к снижению, составляя 32,6–34,6% (2015–2022 гг.)¹. Рост частоты гестационных железодефицитных состояний в настоящее время обусловлен как введением в практику клинических рекомендаций по рутинной диагностике дефицита железа у женщин в прегравидарном периоде и во время беременности, так и распространенностью среди пациенток репродуктивного возраста нарушений менструального цикла, в т. ч. аномальных маточных кровотечений, увеличением возраста женщин, вступающих в беременность, наличием хронических соматических заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта, неправильными пищевыми привычками и уменьшением интергенетического интервала в популяции в целом [5–9].

Клинические проявления железодефицитной анемии (ЖДА) – симптомы анемии и сидеропении, выявляемые по совокупности жалоб и клинического осмотра, обладают низкой диагностической ценностью и не позволяют уверенно поставить диагноз [10]. Изучение лабораторных параметров – следующий этап диагностического поиска анемии, основанный на определении гемоглобина, нормативное значение которого зависит от триместра беременности. Так, за допустимые значения в РФ считают уровень гемоглобина ≥ 110 г/л в I и III триместрах беременности и ≥ 105 г/л во II триместре [11]. При этом количество эритроцитов может быть в пределах референсных значений, а снижение эритроцитарных индексов: среднего объема эритроцитов (MCV) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), указывающих на дефицит железа, позволяет уточнить диагноз.

Доклиническая форма анемии – латентный дефицит железа (ЛДЖ) характеризуется истощением запасов данного микроэлемента в организме при нормальной концентрации гемоглобина. ЛДЖ, как правило, не сопровождается явными клиническими признаками, однако своевременное выявление данного этапа развития ЖДА позволяет определить концентрацию сывороточного ферритина, снижение которой отражает истощение тканевых запасов железа² [10]. Анализируя данные источников оте-

чественной и зарубежной литературы, Резолюция совета экспертов «Лечение и профилактика железодефицитных состояний на современном этапе в условиях реальной клинической практики» показала отсутствие точных сведений о распространенности ЛДЖ среди женщин репродуктивного возраста, обозначив, что латентный дефицит железа встречается в 2 раза чаще ЖДА и наиболее уязвимыми группами по развитию железодефицитных состояний (ЖДС) являются дети раннего возраста, подростки, женщины фертильного возраста и беременные, люди пожилого возраста [12].

Критерии, определяющие показания для назначения ферротерапии при ЛДЖ во время беременности, противоречивы. Так, за нормальный уровень ферритина (СФ), по данным ВОЗ, принята его концентрация в сыворотке крови ≥ 15 мкг/л². Современные отечественные и зарубежные рекомендации указывают на дефицит железа при уровне СФ < 30 мкг/л у женщин репродуктивного возраста и во время беременности и не исключают дефицит или истощение железа при уровне ≥ 30 мкг/л [10, 13]. Целевой показатель для восполнения тканевых запасов железа при лечении железодефицитных состояний должен составлять не менее 40 нг/мл [10]. Уровень СФ более 100 мкг/л рассматривается оптимальным по показателям обмена железа и, как правило, не требует назначения ферротерапии [14].

Высокая распространенность железодефицита у женщин репродуктивного возраста и, как следствие, в период беременности, положительные корреляционные связи с неблагоприятными перинатальными осложнениями легли в основу проведения рутинного скрининга на выявление ЖДА и ЛДЖ путем определения развернутого анализа крови. Обследование предопределено однократно на этапе планирования беременности, а также в каждом триместре беременности и после родов и уровня СФ в I триместре беременности или в любом сроке для исключения ЛДЖ [10, 11, 15].

Цель – оценить частоту встречаемости и степень выраженности латентного дефицита железа у беременных в I триместре.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное неинтервенционное исследование в параллельных группах.

Критерием включения беременных в исследование было наличие диагноза «латентный дефицит железа», выставленного в I триместре беременности. Уровень сывороточного ферритина для постановки диагноза был < 40 мкг/л, что отражало недостаток тканевых запасов железа [10].

Критерии исключения: наличие в анамнезе тяжелых хронических соматических заболеваний (в т. ч. болезни тонкого кишечника), перенесенных хирургических

¹ Здравоохранение в России. 2023. Росстат. М.; 2023. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru>.

² World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.

операций, приводящих к нарушению всасывания железа, острых воспалительных процессов, сопровождающихся повышением температуры тела на момент наблюдения, пациентки с отсутствием регулярного поступления мясной пищи, диагноз «железодефицитная анемия» на прегравидарном этапе или при постановке на учет в I триместре беременности, прием железосодержащих препаратов за 3 мес. до наступления беременности и в I триместре.

Проанализирована 401 амбулаторная карта беременных женщин, находившихся под наблюдением в период с января по июнь 2023 г. Основную группу составили 134 пациентки с диагнозом «латентный дефицит железа» – 33,4% от общего числа обследованных. Для сравнения методом сплошной выборки было отобрано 36 беременных с уровнем сывороточного ферритина 41–60 мкг/л.

Обследование беременных обеих групп включало: анализ данных анамнеза, объективное исследование органов и систем, консультацию терапевта (для выявления сопутствующей коморбидной патологии), оценку состояния плода (скрининг I триместра). Для выявления латентного дефицита железа проведено лабораторное тестирование: клинический анализ крови, включающий оценку концентрации гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), числа эритроцитов (RBC) и эритроцитарных индексов (средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина (MCH) в эритроците), сывороточный ферритин (СФ). Оценка уровня ферритина произведена биохимическим иммунотурбидиметрическим методом (анализатор Beckman Coulter) в центре лабораторных технологий «АБС», единицы измерения – микрограмм на литр (мкг/л).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США). При анализе количественных признаков проведена проверка на нормальность распределения, результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M (Mean) – среднее арифметическое значение, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При оценке качественных показателей вычисляли абсолютные и относительные (%) частоты наблюдений признака. Изучение взаимосвязи между парами качественных

признаков проводили путем анализа парных таблиц сопряженности с вычислением критерия Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст беременных основной и контрольной групп составил 27,9 (6,1) и 28,7 (6,8) года ($p = 0,93$) соответственно. Срок беременности пациенток обеих групп при включении в наблюдение был 10,7 (1,9) и 10,6 (1,8) нед. ($p = 0,96$).

При изучении гематологических показателей у беременных основной и контрольной групп (табл. 1) в I триместре беременности было отмечено, что уровень гемоглобина находился в пределах допустимой нормы (≥ 110 г/л) $124,06 \pm 9,02$ и $123,19 \pm 7,05$ соответственно ($p = 0,93$) при физиологических нормативных показателях MCV и MCH, что свидетельствовало об отсутствии железодефицитной анемии в исследуемых группах.

Уровень сывороточного ферритина (табл. 1) как основного маркера ЛДЖ составил $20,57 \pm 8,83$ мкг/л у пациенток основной группы и был достоверно ниже в сравнении с группой контроля $49,74 \pm 6,96$ мкг/л ($p = 0,01$). Интересным представляется факт степени выраженности латентного дефицита железа у беременных в I триместре [14]. Так, среди пациенток основной группы более 80% имели тяжелый абсолютный дефицит железа (концентрация СФ < 15 мкг/л), выявленный у 29,1% женщин (39/134), и абсолютный дефицит железа (концентрация СФ $\geq 15 - < 30$ мкг/л) – 52,9% случаев (71/134). Дефицит железа ниже целевых значений (концентрация СФ $\geq 30 - \leq 40$ мкг/л) встречался у 17,9% (24/134) обследуемых.

Статистически значимых различий показателей в группах сравнения по возрасту, образованию, социальному статусу, семейному положению выявлено не было (табл. 2). Изучение массо-ростовых параметров показало, что в основной и контрольной группах преобладали пациентки с повышенной массой тела и ожирением 43,3% (58/134) и 55,6% (20/36) ($p = 0,19$). При этом в группе женщин с латентным дефицитом железа количество пациенток с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в 1,9 раза превышало данный показатель в группе женщин с нормальным

● **Таблица 1.** Параметры гематологических показателей в группах ($n = 170$), I триместр

● **Table 1.** Parameters of haematological indices in the groups ($n = 170$), 1st trimester

Гематологические параметры	1-я ($n = 134$)	2-я ($n = 36$)	p (критерий χ^2 Пирсона)
Срок беременности	$10,7 \pm 1,9$	$10,6 \pm 1,8$	0,97
Гемоглобин (Hb), г/л	$124,06 \pm 9,02$	$123,19 \pm 7,05$	0,93
Эритроциты (RBC), $10 \times 12/\text{л}$	$4,34 \pm 0,42$	$4,05 \pm 0,82$	0,70
Средний объем эритроцита (MCV), фл	$88,44 \pm 7,55$	$89,99 \pm 5,85$	0,87
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	$29,24 \pm 5,66$	$29,33 \pm 2,4$	0,98
Гематокрит (Ht), %	$38,29 \pm 2,84$	$37,33 \pm 2,23$	0,79
Сывороточный ферритин, мкг/л	$20,57 \pm 8,83$	$49,74 \pm 6,96^*$	0,01

* Статистическая значимость различий между группами ($\chi^2 < 0,001$, $p < 0,05$).

уровнем сывороточного ферритина 15,7% (21/134) и 8,3% (3/36) соответственно при отсутствии значимости различий между группами ($p = 0,26$).

Средний возраст менархе в основной и контрольной группах составил в среднем 12,8 (1,6) и 11,9 (1,3) года. Параметры менструального цикла, такие как частота и продолжительность, показали, что в группе пациенток с ЛДЖ обильная менструальная кровопотеря диагностировалась у 47,7% беременных (64/134), в группе сравнения этот показатель составил 22,2% (8/36) ($p < 0,05$).

При анализе данных репродуктивного анамнеза (табл. 3) было отмечено, что среди пациенток с ЛДЖ чаще встречались повторнородящие женщины – 72,4% (97/134), паритет родов (≥ 3) и укорочение интергенетического

интервала (< 2 лет) диагностированы в 2,1 раза 11,9% (16/134) и в 2,6 раза 13,5% (18/134) чаще по сравнению с группой контроля: 5,6% (2/36) ($p = 0,27$) и 5,6% (2/36) соответственно ($p = 0,19$).

После изучения особенностей течения I триместра беременности (табл. 3), что наличие угрозы прерывания беременности имело место у 5,2% пациенток основной группы (7/134) и у 2,8% (1/36) группы контроля, диагноз субклинического гипотиреоза выставлен у 8,2 и 11,4% (11/134 и 4/36) женщин соответственно. Инфекции генитального тракта регистрировались в два раза чаще у пациенток с ЛДЖ (38/134) в сравнении с контрольной группой – 13,9% (3/36) при отсутствии статистической значимости различий между группами ($p = 0,07$).

● **Таблица 2.** Клинико-социальные характеристики беременных в группах ($n = 170$)

● **Table 2.** Clinical and social characteristics of pregnant patients in the groups ($n = 170$)

Характеристика	1-я ($n = 134$)		2-я ($n = 36$)		p (критерий χ^2 Пирсона)
	Абс.	%	Абс.	%	
Образование					
• высшее	15	11,2	4	11,1	0,98
• среднее и среднее специальное	97	72,4	26	72,2	0,98
• другое (в процессе обучения)	22	16,4	6	16,7	0,97
Социальный статус					
• работающая	84	62,7	17	47,2	0,09
• домохозяйка	50	37,3	19	52,8	0,09
Семейное положение					
• в браке	41	30,6	14	38,9	0,35
• в гражданском союзе	87	64,9	22	61,1	0,67
• одинокая	6	4,5	0	0	0,21
Массо-ростовые параметры:					
• нормальная масса тела (ИМТ < 25 кг/м ²)	76	56,7	16	44,5	0,19
• повышенная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м ²)	37	27,6	17	47,2*	0,03
• ожирение 1-й ст. (ИМТ 30–34,9 кг/м ²)	12	8,9	2	5,6	0,50
• ожирение 2-й ст. (ИМТ 35–39,9 кг/м ²)	6	4,5	1	2,8	0,64
• ожирение 3-й ст. (ИМТ ≥ 40 кг/м ²)	3	2,2	0	0	0,36

ИМТ – индекс массы тела. * Статистическая значимость различий между группами ($\chi^2 < 0,001$, $p < 0,05$).

● **Таблица 3.** Репродуктивный анамнез беременных в группах ($n = 170$)

● **Table 3.** Reproductive histories of pregnant patients in the groups ($n = 170$)

Характеристика	1-я ($n = 134$)		2-я ($n = 36$)		p (критерий χ^2 Пирсона)
	Абс.	%	Абс.	%	
Первородящие	37	27,6	15	41,7	0,11
Повторнородящие, из них:					
• паритет родов (≥ 3)	97	72,4	21	58,3	0,11
• интергенетический интервал < 1 года	16	11,9	2	5,6	0,27
• интергенетический интервал $\geq 1 - < 2$ года	6	4,5	1	2,8	0,64
• интергенетический интервал $\geq 1 - < 2$ года	12	9,0	1	2,8	0,27
Аборты в анамнезе	37	27,6	7	19,4	0,32
Самопроизвольный аборт (в т. ч. неразвивающаяся беременность)	27	20,2	10	27,8	0,33
Внематочная беременность	3	2,2	0	0	0,37
Осложнения настоящей беременности					
• угроза прерывания в I триместре	7	5,2	1	2,8	0,54
• бессимптомная бактериурия	4	3,0	2	5,6	0,46
• вульвовагинит	38	28,4	5	13,9	0,07
• гипотиреоз (субклинический)	11	8,2	4	11,1	0,57
• гестационный СД	1	0,8	0	0	0,60

Особенности дальнейшего наблюдения за беременными показали, что при исследовании гематологических показателей во II триместре беременности у пациенток с ЛДЖ диагноз ЖДА был выявлен в 2,6 раза чаще – в 31,3% случаев (42/134) по сравнению с группой контроля, где число пациенток с низким уровнем гемоглобина составило 13,9% (5/36) ($p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время железодефицитная анемия рассматривается как полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит дефицит железа в организме из-за нарушения поступления, усвоения или повышенных потерь данного микроэлемента [8–10]. Анализ литературных данных свидетельствует, что ЖДА осложняет примерно 30–60% беременностей во всем мире, вследствие увеличения дефицита железа на протяжении всей беременности до 75% женщин имеют дефицит железа или ЖДА к III триместру гестации [16–22]. Данные официальной статистики МЗ РФ показывают сходные показатели, регистрируя 30–35% беременностей, осложненных анемией³. Железодефицитная анемия чаще всего – это хроническое состояние, формированию которого предшествует доклиническая стадия – латентный дефицит железа, диагностируемый по уровню ферритина [23]. К сожалению, отечественные эпидемиологические данные, посвященные распространенности ЛДЖ в различных группах пациентов, в настоящее время малочисленны, поскольку исследование ферритина не входило в рутинную клиническую практику, в т. ч. и во время беременности. Так, данные, полученные Н. Стуковым и соавт. [14] у первичных пациенток амбулаторного звена ($n = 1\,640$) с подозрением на ЛДЖ при исследовании ферритина сыворотки, выявили уровень СФ ≤ 40 мкг/л у 81,6% (1 338/1 640) женщин в возрасте 20–49 лет. Авторы отметили, что чем младше возраст представительниц данной группы, тем более низкие значения запасов железа определяются в депо (линия тренда $R^2 = 0,4$). Исследование С. Хабарова [24] по оценке уровня и частоты железодефицитного состояния у беременных женщин в I триместре беременности ($n = 487$) выявило у 42,4% ЛДЖ и у 22,2% лабораторные признаки ЖДА. Систематический обзор 23 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 3\,525$) по изучению распространенности дефицита железа при отсутствии анемии и использования железосодержащих препаратов оценивается в диапазоне от 28 до 65,1% [25]. Полученные собственные результаты показывают сопоставимые данные: диагноз «латентный дефицит железа» был выявлен у 33,4% беременных, обследованных в I триместре,

при этом каждая третья пациентка имела концентрации СФ < 15 мкг/л (29,1%).

Женщины репродуктивного возраста являются уязвимым звеном ввиду наличия обильных менструальных кровотечений, беременности, паритета родов и лактации [10]. Исследование по изучению распространенности и влияния обильных менструальных кровотечений на качество жизни показало, что в 63% случаев у пациенток диагностировались дефицит железа или железодефицитная анемия [26]. В исследовании Т. Соколовой и соавт. отмечено, что самой частой причиной ЛДЖ и ЖДА у женщин репродуктивного возраста являются ОМК [27]. Так, 38,2% обследованных имели в анамнезе ЖДА или ЛДЖ, при этом только 46,2% получали терапию препаратами железа. Данные, полученные в ходе исследования, подтверждают тесную взаимосвязь между анамнезом по наличию ОМК и развитию железодефицита в ранние сроки беременности – 47,7% пациенток.

Изучение взаимосвязи между наличием ЖДА и материнскими и перинатальными исходами продемонстрировано в систематическом обзоре ($n = 272$) и метаанализе ($n = 95$) [28]. Низкий уровень материнского гемоглобина (< 110 г/л) на любом сроке беременности был связан с повышенным риском задержки роста плода (ОШ (95% ДИ); 1,72 (1,31–2,26), повышенными шансами преждевременных родов (ОР (95% ДИ); 1,36 (1,26–1,46)), мертворождением, (ОР (95% ДИ); 1,49 (1,15–1,92)) и повышенными шансами неонатальной смертности (ОР (95% ДИ); 1,49 (1,19–1,87)). В исследовании М. Nair показано ($n = 14\,001$), что на каждые 10 г/л увеличения гемоглобина в I триместре риск мертворождения снижался на 32% [29]. В ходе исследования отмечено, что в группе женщин с ЛДЖ в I триместре беременности диагноз ЖДА был выявлен в 2,6 раза чаще в сравнении с пациентками с нормальным уровнем ферритина.

ВЫВОДЫ

Железодефицитная анемия – распространенное осложнение беременности и послеродового периода – чаще всего вызвана дефицитом железа. Преимущество сывороточного ферритина заключается в том, что он является специфическим маркером низких запасов железа. Комплексный системный подход и рутинное использование в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов, терапевтов клинических рекомендаций по принципам раннего скрининга железодефицитных состояний позволяют своевременно назначить препараты железа в профилактических/лечебных дозах для снижения частоты перинатальных и материнских осложнений.



Поступила / Received 25.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 19.02.2025

Принята в печать / Accepted 19.02.2025

³ *Здравоохранение в России*. 2023. Росстат. М.; 2023. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru>.

Список литературы / References

1. Jung J, Rahman MM, Rahman MS, Swe KT, Islam MR, Rahman MO, Akter S. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):69–82. <https://doi.org/10.1111/nyas.14112>.
2. Young MF, Oaks BM, Rogers HP, Tandon S, Martorell R, Dewey KG, Wendt AS. Maternal low and high hemoglobin concentrations and associations with

adverse maternal and infant health outcomes: an updated global systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):264. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05489-6>.

3. Доброхотова ЮЭ, Романовская ВВ, Нариманова МР. Новые подходы в лечении и профилактике анемии беременных. *РМЖ. Мать и дитя*. 2024;7(1):26–34. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-1-4>.

- Dobrokhotova YuE, Romanovskaya VV, Narimanova MR. New methods for the treatment and prevention of anemia during pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(1):26–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-1-4>.
4. Sun Y, Shen ZZ, Huang FL, Jiang Y, Wang YW, Zhang SH et al. Association of gestational anemia with pregnancy conditions and outcomes: A nested case-control study. *World J Clin Cases*. 2021;9(27):8008–8019. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i27.8008>.
5. Джобава ЭМ, Кнышева ИГ, Артизанова ДП. Дефицит железа во время беременности: эффективность терапии и ключевые точки клинической практики. *Акушерство и гинекология*. 2023;(3):109–112. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.64>.
Dzhobava EM, Knyшева IG, Artizanova DP. Iron deficiency during pregnancy: effectiveness of therapy and key points for clinical practice. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;(3):109–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.64>.
6. Adugna DG, Mengstie MA, Admasu FT, Teshome MG, Aragie H, Dejenie TA. Multilevel analysis of anemia and associated factors among women of reproductive age (15–49 years) in Liberia: Evidence from the 2019/20 Liberia demographic and health survey data. *PLoS ONE*. 2024;19(4):e0296747. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296747>.
7. Белоцерковцева ЛД, Коваленко ЛВ, Зинин ВН, Иванников СЕ, Кельдасова МР. Железодифицитная анемия у беременных. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):140–149. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-140-149>.
Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Zinin VN, Ivannikov SE, Keldasova MR. Iron deficiency anemia in pregnant women. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):141–149. (In Russ.) <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-141-149>.
8. Gebremedhin S, Asefa A. Association between type of contraceptive use and haemoglobin status among women of reproductive age in 24 sub-Saharan Africa countries. *BMJ Sex Reprod Health*. 2018;bmjsrh-2018-200178. <https://doi.org/10.1136/bmjsrh-2018-200178>.
9. Shah T, Warsi J, Laghari Z. Anemia and its association with parity. *Professional Med J*. 2020;27(5):968–972. <https://doi.org/10.29309/TPMJ/2020.27.05.3959>.
10. Паровичникова ЕН, Лукина ЕА, Пономарев РВ, Латышев ВД, Цветаева НВ, Двирный ВН и др. Железодифицитная анемия: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/669_2.
11. Долгушина НВ, Шамаков РГ, Баранов ИИ, Баев ОГ, Павлович СВ, Прялухин ИА и др. *Нормальная беременность: клинические рекомендации*. М.; 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/288_2.
12. Драпкина ОМ, Балан ВЕ, Баранов ИИ, Волкова СА, Громова ОА, Куяева ТА и др. Резолюция совета экспертов «Лечение и профилактика железодифицитных состояний на современном этапе в условиях реальной клинической практики. Место комбинированных лекарственных препаратов железа в сочетании с фолиевой кислотой при лечении железодифицитной анемии и дефицита железа». *Акушерство и гинекология*. 2023;(3):155–162. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.3.155-162>.
Drapkina OM, Balan VE, Baranov II, Volkova SA, Gromova OA, Kuniyayeva TA et al. The resolution of the Expert Council "Prevention and treatment of iron deficiency conditions at the present stage in real clinical practice. The place of combined iron preparations in combination with folic acid in the treatment of iron deficiency anemia and iron deficiency". *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;(3):155–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.3.155-162>.
13. Pavord S, Daru J, Prasanna N, Robinson S, Stanworth S, Girling J. BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020;188(6):819–830. <https://doi.org/10.1111/bjh.16221>.
14. Стуклов НИ, Ковальчук МС, Гуркина АА, Кислый НД. Эпидемиология дефицита железа в России: показатели ферритина сыворотки в зависимости от пола и возраста. *Клиническая медицина*. 2023;101(6):308–314. <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-6-308-314>.
- Stuklov NI, Kovalchuk MS, Gurkina AA, Kislyy ND. Epidemiology of iron deficiency in Russia: serum ferritin values depending on sex and age. *Clinical Medicine*. 2023;101(6):308–314. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-6-308-314>.
15. Kaserer A, Castellucci C, Henckert D, Breymann C, Spahn DR. Patient Blood Management in Pregnancy. *Transfus Med Hemother*. 2023;50(3):245–255. <https://doi.org/10.1159/000528390>.
16. Daru J, Allotey J, Peña-Rosas JP, Khan KS. Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review. *Transfus Med*. 2017;27(3):167–174. <https://doi.org/10.1111/tme.12408>.
17. Benson AE, Shatzel JJ, Ryan KS, Hedges MA, Martens K, Aslan JE, Lo JO. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Eur J Haematol*. 2022;109(6):633–642. <https://doi.org/10.1111/ejh.13870>.
18. Tang G, Lausman A, Abdulrehman J, Petrucci J, Nisenbaum R, Hicks L, Sholzberg M. Prevalence of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia during Pregnancy: A Single Centre Canadian Study. *Blood*. 2019;134:3389–3389. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-127602>.
19. Saragih ID, Dimog EF, Saragih IS, Lin CJ. Adherence to Iron and Folic Acid Supplementation (IFAS) intake among pregnant women: A systematic review meta-analysis. *Midwifery*. 2022;104:103185. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2021.103185>.
20. Yefet E, Yossef A, Nachum Z. Prediction of anemia at delivery. *Sci Rep*. 2021;11(1):6309. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85622-7>.
21. Abneh AA, Kassie TD, Gelaw SS. The magnitude and associated factors of immediate postpartum anemia among women who gave birth in Ethiopia: systematic review and meta-analysis, 2023. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):317. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06495-y>.
22. Меньшикова ЛВ, Бабанская ЕБ, Бачюрина СМ. Перинатальные исходы и клиническая характеристика беременных с отягощенным акушерским анамнезом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(4):46–52. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-4-46-52>.
Menshikova LV, Babanskaya EB, Bachurina SM. Perinatal terminations and clinical characteristics of pregnant women with compromised obstetric history. *Siberian Medical Review*. 2018;(4):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-4-46-52>.
23. Рукавицын ОА, Павлов АД, Демидов ВГ. *Анемии*. М.; 2016. 256 с.
24. Хабаров СВ. Коррекция железодифицитного состояния у женщин в период беременности. *Акушерство и гинекология*. 2023;(6):115–122. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.146>.
Khabarov SV. Correction of an iron-deficiency state in women during pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;(6):115–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.146>.
25. Daru J, Cooper NA, Khan KS. Systematic review of randomized trials of the effect of iron supplementation on iron stores and oxygen carrying capacity in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(3):270–279. <https://doi.org/10.1111/aogs.12812>.
26. Fraser IS, Mansour D, Breymann C, Hoffman C, Mezzacasa A, Petraglia F. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;128(3):196–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.09.027>.
27. Соколова ТМ, Маринкин ИЮ, Кулешов ВМ, Макаров КЮ. Латентный дефицит железа и железодифицитная анемия у женщин с обильными менструациями. *Акушерство и гинекология*. 2023;(4):171–176. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.99>.
Sokolova TM, Marinkin IO, Kuleshov VM, Makarov KYu. Latent iron deficiency and iron-deficiency anemia in women with heavy menstruations. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;(4):171–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.99>.
28. Young MF, Oaks BM, Tandon S, Martorell R, Dewey KG, Wendt AS. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):47–68. <https://doi.org/10.1111/nyas.14093>.
29. Nair M, Churchill D, Robinson S, Nelson-Piercy C, Stanworth SJ, Knight M. Association between maternal haemoglobin and stillbirth: A cohort study among a multi-ethnic population in England. *Br J Haematol*. 2017;179:829–837. <https://doi.org/10.1111/bjh.14961>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Шапошникова, М.И. Базина

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Шапошникова, М.И. Базина

Написание текста – Е.В. Шапошникова, М.И. Базина

Сбор и обработка материала – Е.В. Шапошникова, Д.Д. Долгих

Обзор литературы – Е.В. Шапошникова

Анализ материала – Е.В. Шапошникова, М.И. Базина, Д.Д. Долгих

Статистическая обработка – Е.В. Шапошникова, М.И. Базина

Редактирование – Е.В. Шапошникова, М.И. Базина

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Шапошникова, М.И. Базина, Д.Д. Долгих

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ekaterina V. Shaposhnikova, Marina I. Bazina**

Study concept and design – **Ekaterina V. Shaposhnikova, Marina I. Bazina**

Text development – **Ekaterina V. Shaposhnikova, Marina I. Bazina**

Collection and processing of material – **Ekaterina V. Shaposhnikova, Daria D. Dolgih**

Literature review – **Ekaterina V. Shaposhnikova**

Material analysis – **Ekaterina V. Shaposhnikova, Marina I. Bazina, Daria D. Dolgih**

Statistical processing – **Ekaterina V. Shaposhnikova, Marina I. Bazina**

Editing – **Ekaterina V. Shaposhnikova, Marina I. Bazina**

Approval of the final version of the article – **Ekaterina V. Shaposhnikova, Marina I. Bazina, Daria D. Dolgih**

Информация об авторах:

Шапошникова Екатерина Викторовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; catrinaek@yandex.ru

Базина Марина Ивановна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; sonya189@mail.ru

Долгих Дарья Дмитриевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Information about the authors:

Ekaterina V. Shaposhnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Post-Graduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; catrinaek@yandex.ru

Marina I. Bazina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Post-Graduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sonya189@mail.ru

Daria D. Dolgih, Clinical Resident of Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Post-Graduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Опыт применения микронизированного эстриола в предоперационном периоде у пациенток с пролапсом тазовых органов в постменопаузе

Л.В. Ткаченко✉, <https://orcid.org/0000-0002-1935-4277>, tkachenko.fuv@mail.ru

Н.И. Свиридова, <https://orcid.org/0000-0002-3175-4847>, n.i.sviridova@yandex.ru

И.А. Гриценко, <https://orcid.org/0000-0001-6761-2990>, irina-gritsenko@yandex.ru

Л.В. Исаева, <https://orcid.org/0009-0000-7932-5673>, Isaeva-Larisa@bk.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

Резюме

Введение. По данным международных исследований, до 53% женщин любого возраста имеют проявления несостоятельности тазового дна. Мультифакторность причин патологии требует междисциплинарного подхода и разработки методов ранней диагностики и лечения.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения микронизированного эстриола в предоперационном периоде у пациенток с пролапсом тазовых органов в постменопаузе.

Материалы и методы. Было проведено наблюдательное исследование, которое включало ретроспективный анализ первичной медицинской документации пациенток, оперированных по поводу генитального пролапса в постменопаузе без предоперационной подготовки локальными эстрогенсодержащими препаратами (группа РЕТРО, n = 70), и проспективное обследование женщин с данной патологией, которым проводилась предоперационная подготовка локальными эстрогенами (группа ПРО, n = 34). С этой целью применялся микронизированный эстриол для вагинального введения, зарегистрированный в России для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе.

Результаты. Применение микронизированного эстриола Овестин на этапе предоперационной подготовки у изучаемой когорты пациенток позволило получить быстрый клинический эффект со значительным улучшением состояния слизистой влагалища и уменьшением проявлений вульвовагинальной атрофии уже в конце первой недели применения. Побочных и нежелательных явлений на фоне применения используемого препарата выявлено не было.

Заключение. Предоперационная подготовка с применением микронизированного эстриола Овестин в форме вагинального крема у пациенток с генитальным пролапсом в постменопаузе способствует улучшению структуры эпителия влагалища и, как следствие, снижению риска развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: постменопауза, генитальный пролапс, предоперационная подготовка, микронизированный эстриол

Для цитирования: Ткаченко ЛВ, Свиридова НИ, Гриценко ИА, Исаева ЛВ. Опыт применения микронизированного эстриола в предоперационном периоде у пациенток с пролапсом тазовых органов в постменопаузе. *Медицинский совет.* 2025;19(4):144–149. <https://doi.org/10.21518/ms2025-088>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The experience of using micronized estradiol in the preoperative period in patients with postmenopausal genital prolapse

Liudmila V. Tkachenko✉, <https://orcid.org/0000-0002-1935-4277>, tkachenko.fuv@mail.ru

Natalia I. Sviridova, <https://orcid.org/0000-0002-3175-4847>, n.i.sviridova@yandex.ru

Irina A. Gritsenko, <https://orcid.org/0000-0001-6761-2990>, irina-gritsenko@yandex.ru

Larisa V. Isaeva, <https://orcid.org/0009-0000-7932-5673>, Isaeva-Larisa@bk.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Introduction. The aim is to evaluate the efficacy and safety of the use of micronized estradiol produced in the form of a vaginal cream in the preoperative period in patients with pelvic floor muscle failure in postmenopause.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the use of micronized estradiol in the preoperative period in patients with pelvic organ prolapse (POP) in postmenopause.

Results. The effectiveness of therapy with the studied drug made it possible to obtain a rapid clinical effect with a significant improvement in the condition of the mucous membranes and a decrease in the manifestation of IVA in patients already at the end of the first week of use. No side effects or adverse events were detected against the background of Ovestin use.

Conclusion. The experience of preoperative preparation using Ovestin (Aspen Bad Oldesloe GmbH, Germany), in the form of a vaginal cream (1 mg/g, 15 g, with a calibrated applicator) in patients with genital prolapse in postmenopausal provides restoration of the structure and elasticity of the vaginal mucosa, which contributes to the uncomplicated course of the postoperative period.

Keywords: postmenopause, genital prolapse, preoperative preparation, micronized estriolm, Ovestin

For citation: Tkachenko LV, Sviridova NI, Gritsenko IA, Isaeva LV. The experience of using micronized estradiol in the preoperative period in patients with postmenopausal genital prolapse. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):144–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-088>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным отечественных авторов в настоящее время каждая третья гинекологическая пациентка Российской Федерации оперируется по поводу пролапса тазовых органов (ПТО). Данная патология занимает 3-е место в структуре плановых показаний для оперативного лечения [1–3]. Международные исследования свидетельствуют о том, что до 53% женщин любого возраста имеют проявления несостоятельности тазового дна. Однако пролапс органов малого таза чаще выявляется у женщин в возрасте 60–65 лет, а пик хирургической активности приходится на возраст 71–73 года (4,3 на 1000 женщин) [3, 4].

Мультифакториальность этиологических факторов и типичные проявления дисфункции тазового дна, объединяющей ПТО и недержание мочи, у пациенток пожилого возраста укладываются в понятие «герiatricкий синдром», характеризующийся наличием различных форм мочевого инконтиненции, дискомфорта в области гениталий и выраженного снижения качества жизни [4, 5]. При наличии несостоятельности мышц тазового дна и опущения стенок влагалища могут применяться различные доступы, однако выполнение влагалищных и лапароскопических методов коррекции генитального пролапса сопряжено с меньшим риском возникновения осложнений и более ранней активизацией в послеоперационном периоде по сравнению с абдоминальным доступом [6, 7].

В гинекологическом отделении Клиники №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ежегодно в структуре оперативных вмешательств влагалищные операции составляют не менее 7–10% (табл. 1).

Пациентки с недержанием мочи, генитальным пролапсом подвержены не только дисбиотическим изменениям влагалищной микрофлоры, но и высокому риску инфекций мочевого тракта [8, 9]. Инфекционные осложнения мочевыводящих путей составляют около 40% госпитальных инфекций, и примерно 80% из них связаны с катетеризационными процедурами [4, 10].

Несостоятельность мышц тазового дна является прогрессирующим с возрастом состоянием, обусловленным нарастающим эстрогенным дефицитом. Снижение выработки эстрогенов замедляет пролиферативные процессы в эпителии влагалищной стенки, что приводит к истончению слоев многослойного плоского эпителия, что влечет за собой развитие генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) с последующим высоким риском возникновения вторичных воспалительных процессов и рецидивирующих инфекций влагалища [2, 10].

Кроме того, дефицит эстрогенов, а в постменопаузе и их полное отсутствие, приводит к ухудшению кровообращения в органах малого таза и, как следствие,

- **Таблица 1.** Структура оперативных вмешательств за 2018–2023 гг.
- **Table 1.** Surgical intervention patterns over the period of 2018–2023

Виды оперативных вмешательств	2018	2019	2020 Covid	2021 Covid	2022	2023
Всего больных за 1 год	1948	1890	1233	1726	1517	1396
Число всех операций	2007	1913	1687	2639	2218	2510
Оперировано больных	1678	1587	970	1328	1268	1307
Операции, выполненные лапаротомическим доступом (всего)	163	83	157	202	157	143
Операции, выполненные лапароскопическим доступом (всего)	209	323	175	235	245	261
Влагалищные операции (всего)	135	143	119	135	162	144
Влагалищная экстирпация матки	4	6	8	12	11	15
Задняя кольпоперинеорафия	62	66	56	76	77	121
Передняя кольпорафия	63	64	53	69	72	114
Резекция шейки матки	6	7	7	15	11	17
Проведение операций с использованием сетчатых имплантов в рамках клинической апробации	-	-	31	59	29	16

к ишемии тканей мочеполовой системы. В данных условиях репарация тканей, особенно после оперативного вмешательства составляет определенные трудности, особенно у женщин в постменопаузе [4, 6, 7].

Цель – оценка эффективности и безопасности применения микронизированного эстриола в предоперационном периоде у пациенток с пролапсом тазовых органов в постменопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проведено наблюдательное исследование, которое включало ретроспективный анализ первичной медицинской документации пациенток, оперированных по поводу генитального пролапса в постменопаузе без предоперационной подготовки локальными эстрогенсодержащими препаратами (группа РЕТРО, $n = 70$) и проспективное обследование женщин с данной патологией, которым проводилась предоперационная подготовка локальными эстрогенами (группа ПРО, $n = 34$).

С этой целью мы применяли микронизированный эстриол для вагинального введения, зарегистрированный в России для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе, Овестин (Aspen Bad Oldesloe GmbH, Германия), выпускаемый в форме вагинального крема (1 мг/г, 15 г, с калиброванным аппликатором).

Достоинством данного препарата является наличие в составе основы для суппозиторий «Твердого жира с добавками», которая по качественному и количественному составу вспомогательного вещества соответствует «Витепсолу S58» и имеет более низкую температуру плавления по сравнению с некоторыми другими основами, что может свидетельствовать о более выраженных биоадгезивных свойствах «Твердого жира с добавками» и его способности быстрее плавиться с высвобождением активных веществ. Преимуществом Овестина в форме вагинального крема является отсутствие во вспомогательных веществах этилового спирта, который может усугублять атрофические изменения стенки влагалища.

Эстриол при интравагинальном использовании оказывает множество воздействий на ткани и органы, страдающие от дефицита эстрогенов в различные возрастные периоды женщины:

- активизация процессов обновления клеток эпителия влагалища и уретры;
- созревание эпителия, нормализация pH за счет активности собственной микрофлоры;
- увеличение содержания коллагена в соединительной ткани влагалища и уретры.

Применение вагинального эстриола характеризуется:

- возможностью назначения женщинам в возрасте старше 60 лет;
- отсутствием ограничений для перерывов и возобновления применения этих препаратов;
- совместимостью гормональных препаратов с лубрикантами и другими средствами;

■ доказанным положительным эффектом локальной гормонотерапии при комплексе симптомов ГУМС, а также при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии.

Эстриол является конечным продуктом метаболизма и не преобразуется в более активные эстрогены, такие как эстрадиол или эстрон. Терапия эстриолом не требует дополнительного назначения гестагена, поскольку не оказывает пролиферативное действие на эндометрий [6, 11]. В двух крупномасштабных многолетних наблюдательных исследованиях не зафиксировано повышение риска рака эндометрия, яичников и молочных желез [11, 12].

Европейский протокол 2020 г. признает эстрогены золотым стандартом терапии ГУМС в менопаузе, а также при умеренной и тяжелой вульвовагинальной атрофии (ВВА) у женщин в постменопаузе. Преимущество интравагинально вводимого эстриола (применения местных форм эстрогенов) отражено в следующих клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации [10, 13]:

«Менопауза и климактерическое состояние у женщины»: рекомендуется назначение локальной/системной МГТ женщинам для купирования проявлений ГУМС;

«Недержание мочи»: рекомендуется для уменьшения выраженности недержания мочи назначать пациенткам постменопаузального возраста вагинальную терапию эстриолом (в виде лекарственных форм для местного применения) при наличии симптомов ВВА;

«Цистит у женщин»: при рецидивирующем (хроническом) цистите у женщин в постменопаузе рекомендуется назначение вагинальной эстроген-заместительной терапии для уменьшения выраженности симптомов и повышения качества жизни в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата;

«Выпадение женских половых органов»: всем пациенткам с пролапсом тазовых органов и атрофией слизистой влагалища рекомендовано использование локальных форм эстрогенов для улучшения трофики и кровообращения, репаративно-регенеративных свойств слизистой влагалища.

Критерии включения:

- возраст старше 60 лет;
- клиника пролапса гениталий разной степени выраженности;
- отсутствие противопоказаний для местной гормональной терапии;
- наличие информированного согласия на оперативное лечение и участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст менее 60 лет;
- наличие экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации;
- наличие кардиостимулятора;
- отказ от выполнения рекомендаций.

Статистический анализ данных проведен с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 10). Рассчитывали следующие показатели: среднее арифметическое и стандартное отклонение; коэффициент вариации; асимметрию

и эксцесс с оценкой их репрезентативности по критерию Стьюдента (t); коэффициент корреляции (r); степень вероятности возможной ошибки (p). При оценке значимости различий между средними величинами вычисляли коэффициент достоверности по критериям Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различий 95,0% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил в группе РЕТРО $69,5 \pm 7,6$ года, группы ПРО $68,7 \pm 6,8$.

Учитывая, что течение послеоперационного периода зависит от общесоматического статуса, мы изучили экстрагенитальную патологию пациенток обеих групп (табл. 2).

Таким образом, группы были сопоставимы по возрасту и соматической патологии.

Клинические проявления эстрогенного дефицита у обследуемых пациенток представлены в табл. 3.

В результате оценки выраженности клинических симптомов легкую степень проявления имели незначительное количество женщин в обеих группах, в то время как подавляющее большинство пациенток имели клинические проявления умеренной и выраженной степени тяжести (табл. 3).

Оценка степени пролапса была проведена в соответствии с принятой классификацией по Baden Walker в обеих группах.

● **Таблица 2.** Структура экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток

● **Table 2.** Extragenital pathology patterns in the examined patients

Заболевания	Группа РЕТРО (n = 70)	Группа ПРО (n = 34)
Сердечно-сосудистая система	17 (24,3%)	8 (23,5%)
Органы дыхания	10 (14,30%)	6 (17,6%)
Органы желудочно-кишечного тракта	33 (47,1%)	17 (50,0%)
Системные заболевания соединительной ткани	19 (27,1%)	9 (26,4%)

● **Таблица 3.** Оценка клинических симптомов эстрогенного дефицита у обследованных пациенток до лечения

● **Table 3.** Evaluation of clinical symptoms of estrogen deficiency in the examined patients before treatment

Симптомы	1 балл (легкая выраженность)		2 балла (умеренные проявления)		3 балла (тяжелая степень проявления)	
	Группа РЕТРО	Группа ПРО	Группа РЕТРО	Группа ПРО	Группа РЕТРО	Группа ПРО
Выделения из влагалища с неприятным запахом, иногда кровянистые	4 (5,7%)	2 (5,9%)	19 (27,1%)	10 (29,4%)	6 (8,6%)	3 (8,8%)
Гиперемия, раздражение и отечность в области вульвы	8 (11,4%)	4 (11,8%)	33 (47,1%)	17 (50,0%)	16 (22,9%)	7 (20,6%)
Гиперемия, сухость стенок влагалища, мацерация	5 (7,1%)	3 (8,8%)	24 (34,3%)	11 (32,3%)	17 (24,2%)	8 (23,5%)
Запах мочи	2 (2,9%)	1 (2,9%)	6 (8,6%)	3 (8,8%)	11 (15,7%)	5 (14,7%)

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР (АВГУСТ 2023 Г.)

Пациентка К., 73 года (группа «ПРО»), жительница села. Жалобы на недержание мочи и выпадение матки при физической нагрузке в течение последних 5 лет. Данные симптомы прогрессируют с возрастом. Ввиду наличия семейных обстоятельств (муж парализован), к врачам не обращалась. При осмотре (рисунок): полное выпадение матки, цистоцеле, ректоцеле, ВВА тяжелой степени. Степень пролапса по Baden Walker – IV. Слизистая стенок влагалища сухая с трещинами, при осмотре легко травмируется, кровоточит. На передней задней губе шейки матки и частично на задней стенке влагалища декубитальная язва.

УЗИ органов малого таза: тело матки $34 \times 38 \times 32$ мм. Эндометрий 2 мм, линейный без патологии, яичники и маточные трубы без патологии.

Диагноз: «Полное выпадение матки и стенок влагалища. Ректоцеле, цистоцеле, ВВА тяжелой степени, декубитальная язва».

Заключение: показано оперативное лечение – влагалищная экстирпация матки с придатками, передняя кольпорафия, задняя кольпоперинеорафия с леваторопластикой.

Учитывая ВВА тяжелой степени, с целью улучшения репаративных процессов в послеоперационном периоде проведено местное лечение микронизированным эстриолом Овестин в форме крема в течение 2 нед. в режиме: 1 аппликация (0,5 мг эстриола) интравагинально ежедневно.

Операция 6.10.2023 выполнена в полном объеме, без осложнений. Течение послеоперационного периода без осложнений. Заживление всех швов первичное. Мочеиспускание и акт дефекации без особенностей. Выписана 12.10.2023 (на 6-е сут.) в удовлетворительном состоянии. В послеоперационном периоде рекомендовано продолжить поддерживающую терапию Овестин 2 раза в нед. в течение 1 мес. с целью предотвращения рецидива ВВА, а затем продлить поддерживающую терапию Овестин 1 раз в нед. для профилактики ГУМС у пациенток в постменопаузе.

Всем пациенткам группы ПРО проведена предоперационная подготовка с использованием микронизированного

● **Таблица 4.** Степень пролапса обследованных пациенток по классификации Baden Walker

● **Table 4.** POP grades in the examined patients according to the Baden-Walker classification

Степень пролапса	Группа РЕТРО	Группа ПРО
III	39 (56%)	20 (59%)
IV	31 (44%)	14 (41%)

● **Рисунок.** Пациентка К. (фото из архива Гриценко И.А.)

● **Figure.** Patient K. (photo from I.A. Gritsenko's archive)



эстриола Овестин в форме крема по вышеуказанной данной схеме. Отмечен быстрый клинический эффект со значительным улучшением состояния слизистой влагалища и уменьшением проявлений вульвовагинальной атрофии. Ослож-

нений в послеоперационном периоде выявлено не было. Заживление – первичным натяжением. Даны рекомендации продолжить применение Овестина в режиме: 1 аппликация (0,5 мг эстриола) 2 раза в нед. При применении Овестина ухушений экстрагенитальной патологии не наблюдалось.

В отличие от пациенток группы РЕТРО, у которых течение послеоперационного периода осложнилось катетерозависимым циститом в 22,9% случаев, задержкой мочи – у каждой пятой пациентки (18,6%), заживлением швов вторичным натяжением (7,1%), а также развитием послеоперационных гематом у 8 (11,4%) пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный опыт предоперационной подготовки с применением Овестина (Aspen Bad Oldesloe GmbH, Германия) в форме вагинального крема (1 мг/г, 15 г, с калиброванным аппликатором) у пациенток с генитальным пролапсом в постменопаузе обеспечивает:

- комфортные условия при выполнении хирургического вмешательства: хорошее сопоставление тканей при наложении швов ввиду восстановления структуры эпителия влагалища;
- отсутствие паренхиматозного кровотечения;
- отсутствие послеоперационных осложнений.



Поступила / Received 20.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2025

Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Список литературы / References

1. Балан ВЕ, Ковалева ЛА, Тихомирова ЕВ. ГенитоурINARY или урогенитальный синдром возможности длительной терапии. *Медицинский совет*. 2016;(12):98–101. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-98-101>.
Balan VE, Kovaleva LA, Tikhomirova EV. Genitourinary or urogenital syndrome: possibilities of long-term therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(12):98–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-98-101>.
2. Аполихина ИА, Юренина СВ, Малышкина ДА. ГенитоурINARY менопаузальный синдром: современные подходы к диагностике и лечению. *Акушерство и гинекология*. 2020;12(прил.):4–8. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/GENITOURINARY-MENOPAUZALNYI-SINDROM-SOVREMENNYE-PODHOBY-K-DIAGNOSTIKE-I-LECHENIU.html>.
Apolikhina IA, Yureneva SV, Malysheva DA. Genitourinary syndrome of menopause: contemporary approaches to diagnosis and management. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;12(Suppl.):4–8. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/GENITOURINARY-MENOPAUZALNYI-SINDROM-SOVREMENNYE-PODHOBY-K-DIAGNOSTIKE-I-LECHENIU.html>.
3. Khullar V, Anding R, Robinson D, Castro-Diaz D, Dmochowski R, Cardozo L. Under what circumstances should stress incontinence surgery be performed at the same time as prolapse surgery? *ICI-RS 20. Neurourology and Urodynamics*. 2017;36(4):909–914. <https://doi.org/10.1002/nau.23245>.
4. Чухов ЮВ, Кузнецова ИВ, Ищенко АИ. Роль местного использования эстриола в оптимизации исходов оперативного лечения опущения половых органов у пациенток в пери- и постменопаузе. *Эффективная фармакология*. 2015;19(1-2):24–28. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/rol_mestnogo_ispolzovaniya_estriola_v_optimizatsii_iskhodov_operativnogo_lecheniya_opushcheniya_polo.html.
Chushkov YuV, Kuznetsova IV, Ishchenko AI. A role for topical administration of estradiol in optimizing outcome of surgical treatment in peri- and postmenopausal patients with female genital prolapse. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;19(1-2):24–28. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/rol_mestnogo_ispolzovaniya_estriola_v_optimizatsii_iskhodov_operativnogo_lecheniya_opushcheniya_polo.html.
5. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286–291. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>.
6. Mension E, Alonso I, Tortajada M, Matas I, Gomes S, Ribera L et al. Genitourinary syndrome of menopause assessment tools. *J Midlife Health*. 2021;12(2):99–102. https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_93_21.
7. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артыук НВ, Белокрыницкая ТЕ, Беженарь ВФ, Гвоздев МЮ. Клинические рекомендации. *Выпадение женских половых органов*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. С. 49. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr647.pdf>.
8. Мудраковская ЭВ, Горелик СГ, Колпакова НА, Журавлева ЯВ. Актуальная проблема женщин в постменопаузе – урогенитальные расстройства. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012;(10-1):111–116. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rbwbr>.
9. Mudrakovskaya EV, Gorelik SG, Kolpakova NA, Zhuravleva IAV. Actual problem of women in a postmenopause – urogenital disorders. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2012;(10-1):111–116. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rbwbr>.
10. Gliniewicz K, Schneider GM, Ridenhour BJ, Williams CJ, Song Y, Farage MA et al. Comparison of the vaginal microbiomes of premenopausal and postmenopausal women. *Front Microbiol*. 2019;10:193. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00193>.
11. Перпанова ТС, Синякова ЛА, Локшин КЛ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ, Ермакова ЕИ. *Цистит у женщин: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 28 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1014_kr21N30mz.pdf.
12. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артыук НВ. *Менопауза и климатическое состояние у женщины: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. 85 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1199_kr21N95MZ.pdf.
13. Ali ES, Mangold C, Peiris AN. Estradiol: emerging clinical benefits. *Menopause*. 2017;24(9):1081–1085. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000855>.
14. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286–291. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Ткаченко Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; tkachenko.fuv@mail.ru

Свиридова Наталия Ивановна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; n.i.sviridova@yandex.ru.ru

Гриценко Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; irina-gritsenko@yandex.ru

Исаева Лариса Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; Isaeva-Larisa@bk.ru

Information about the authors:

Liudmila V. Tkachenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; tkachenko.fuv@mail.ru

Natalia I. Sviridova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Professor, Head of the Department of obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; n.i.sviridova@yandex.ru.ru

Irina A. Gritsenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; irina-gritsenko@yandex.ru

Larisa V. Isaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; Isaeva-Larisa@bk.ru

Отягощенный онкологический анамнез и климактерические расстройства: помочь нельзя мириться

О.В. Якушевская✉, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

В.Г. Аверкова, <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>, buch1202@mail.ru

С.В. Юренина, <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>, syureneva@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Приблизительно у каждого пятого человека в течение жизни развивается какое-либо злокачественное новообразование (ЗНО). Примерно 1 из 9 мужчин и 1 из 12 женщин умирают от рака. На две трети всех новых случаев онкологических заболеваний приходится 10 основных типов рака. В настоящее время мы можем свидетельствовать смену обезличенного характера оценки эффективности лечения на персонализированный подход, включающий анализ качества жизни онкологического больного, его возраста, коморбидности, стадии и иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик опухолевого процесса. Несмотря на революционные прорывы в понимании молекулярной биологии опухолей, новаторские технологии в разработке циторедуктивного и противоопухолевого лечения, рак остается одной из самых серьезных угроз для здоровья и основной причиной смерти во всем мире. Трудности диагностики рака на ранних стадиях, отсутствие четких маркеров «готовности» тканей к опухолевому росту, несовершенство принципа персонифицированности противоопухолевой терапии и ряд других вопросов не позволяют выйти из порочного круга. Эпидемиология онкологических заболеваний характеризуется гендерными различиями. У женщин чаще всего регистрируется рак молочной железы, легких и колоректальный рак. Современные достижения в онкологии привели к увеличению показателя выживаемости онкологических пациенток. Однако противоопухолевая терапия (ПОТ) характеризуется целым спектром токсического влияния на органы и системы. У женщин ПОТ часто осложняется преждевременной недостаточностью функции яичников (ПНЯ). Поэтому значительная часть женщин после благополучного завершения лечения онкологического заболевания нуждается в использовании менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В настоящей статье будут представлены результаты поиска информации о приемлемости назначения МГТ пациенткам после лечения негинекологических онкологических заболеваний, а также варианты альтернативной коррекции климактерических расстройств.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия (МГТ), онкология, негинекологический рак, бета-аланин, климактерический синдром, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Якушевская ОВ, Аверкова ВГ, Юренина СВ. Отягощенный онкологический анамнез и климактерические расстройства: помочь нельзя мириться. *Медицинский совет.* 2025;19(4):151–159. <https://doi.org/10.21518/ms2025-169>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

History of cancer and induced menopause: Help – cannot be reconciled

Oksana V. Yakushevskaya✉, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Victoria G. Averkova, <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>, buch1202@mail.ru

Svetlana V. Yureneva, <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>, syureneva@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Approximately one in five men or women develops some form of malignant neoplasm (MN) in their lifetimes. Around one in nine men and one in 12 women die from cancer. Ten major types of cancer comprise two-thirds of all new cases of cancer. Now, we can witness a change from impersonal treatment efficacy assessment to a personalized approach, including an analysis of cancer patient's QoL, his/her age, comorbidity, stage, and immunohistochemical and molecular genetic characteristics of the tumour process. Despite revolutionary advancements in understanding of the molecular biology of tumours, innovative techniques in the development of cytoreductive and anti-tumour treatments, cancer remains one of the most serious health challenges and a leading cause of death worldwide. Challenges in early diagnosis of cancer, the absence of clear markers for tissue "readiness" for tumour growth, the inadequacy of the principle of anti-tumour therapy personalization and a number of other issues do not allow to get out of the vicious circle. The epidemiology of oncological conditions is characterized by gender differences. Breast, lung, and colorectal cancers are the most commonly reported cancer in women. Modern advances in oncology have led to an increase in survival rates in cancer female patients. However, anti-tumour therapy (AT) is characterized by a diverse array of toxic effects on organs and systems. In women, AT is often complicated by premature ovarian failure (POF). Therefore, a significant percentage of women need to use menopausal

hormone therapy (MHT) after successful completion of cancer treatment. This article presents the results of the search for information about the acceptability of MHT for female patients after treatment of non-gynecological cancers, as well as alternative therapy options for menopausal disorders.

Keywords: hormone replacement therapy (HRT), oncology, non-gynecological cancer, beta-alanine, climacteric syndrome, antitumor treatment

For citation: Yakushevskaya OV, Averkova VG, Yureneva SV. History of cancer and induced menopause: Help – cannot be reconciled. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):151–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-169>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Международное агентство по изучению рака (МАИР) в 2024 г. опубликовало «финальные оценки глобального бремени рака». В 2022 г. во всем мире было зарегистрировано 20 млн новых случаев рака, из них 9,7 млн у женщин. Прогнозируется, что к 2050 г. эта цифра вырастет на 77% и достигнет 35 млн. Приблизительно у каждого пятого человека в течение жизни развивается какое-либо злокачественное новообразование (ЗНО). Примерно 1 из 9 мужчин и 1 из 12 женщин умирают от рака. На две трети всех новых случаев онкологических заболеваний приходится 10 основных типов рака. Оценки были рассчитаны на базе данных по 185 странам и 36 видам неоплазий. Самым распространенным ЗНО у женщин в мире является рак молочной железы (РМЖ), на долю которого приходится 11,6% от общего числа новых случаев рака (2,3 млн). РМЖ был самым распространенным ЗНО в подавляющем большинстве стран (157 из 185). У женщин рак легких и колоректальный рак занимают 2-е и 3-е места как по числу новых случаев заболевания, так и по числу случаев смерти [1].

В репродуктивном возрасте ЗНО диагностируются в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин. Во всем мире примерно у 10% пациенток верификация онкологического заболевания приходится на возраст до 40 лет [2]. С одной стороны, прослеживается четкое улучшение показателя выживаемости онкологических пациентов. С другой, нарастает пул долгосрочных последствий противоопухолевой терапии ПОТ. Овариэктомиа, гонадотоксическая химиотерапия (ХТ) / лучевая терапия (ЛТ), применяемая на область малого таза, некоторые разновидности гормональной терапии способствуют развитию преждевременной недостаточности функции яичников (ПНЯ) и могут вызвать необратимую менопаузу. К самым частым онкологическим нозологиям, терапия которых сопровождается повреждением яичников, можно отнести РМЖ, гинекологические и гематологические онкологические заболевания [3].

Клетки яичника активно делятся в митотическом цикле и являются наиболее чувствительными к цитотоксическому влиянию ХТ (особенно алкилирующие препараты и соединения на основе платины). Ооциты характеризуются низким потенциалом регенерации, а их количество четко запрограммировано генетически. Под влиянием ХТ фолликулы, вступившие в фазу роста, подвергаются атрезии. Поэтому повреждающее действие ХТ в гонадах, как правило, носит необратимый характер. Влияние новых таргетных методов лечения и иммунотерапии на функцию яичников четко не установлено [4]. Хирургический метод лечения пациентов,

имеющих ЗНО, является наиболее радикальным. При условии высокой степени дифференцировки опухоли, низкой степени злокачественности на ранних стадиях заболевания данный метод может привести к полному выздоровлению. ЛТ обладает прямым дозозависимым повреждающим действием на репродуктивные органы женщины [5].

Симптомы и последствия, связанные с менопаузой, часто остаются без должного внимания, поскольку основная забота о пациенте сосредоточена на возможности рецидива заболевания. Диагностика симптомов дефицита эстрогенов на фоне или после завершения лечения представляет собой определенные сложности, поскольку симптомы менопаузы могут имитировать распространенные нежелательные эффекты самой ПОТ. Не существует установленных критериев диагностики менопаузы на фоне ремиссии ЗНО. Такие общепринятые диагностические критерии, как аменорея >12 мес., высокий уровень фолликулостимулирующего, низкие значения антимюллерова гормона не являются надежными, поскольку функция яичников может восстановиться даже через несколько лет после окончания ПОТ [6]. Минимизация последствий ПОТ и использование соответствующих ресурсов может существенно улучшить качество жизни женщин [7].

Управление симптомами индуцированной менопаузы после ЗНО является более сложной задачей. Ятрогенное повреждение яичников сопровождается быстрым развитием дефицита эстрогенов. Климактерические расстройства носят более тяжелый и устойчивый характер, чем при естественной менопаузе, когда дефицит эстрогенов формируется постепенно (за несколько лет до наступления менопаузы) и организм успевает адаптироваться к изменившимся условиям. Соответственно, увеличиваются риски всех долгосрочных последствий дефицита эстрогенов в виде возраст-ассоциированной патологии (остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, метаболические и когнитивные нарушения). Европейское общество медицинской онкологии разработало руководящие принципы и стратегии сохранения функции яичников у онкологических пациентов. Однако эта тема в данной статье обсуждаться не будет [8].

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Большинство пациенток после завершения ПОТ не информированы о возможных ее последствиях и лишены полноценной помощи. В настоящее время сохраняется острая необходимость в разработке клинически

эффективных и ориентированных на пациента алгоритмов коррекции последствий дефицита эстрогенов для растущей популяции онкологических пациенток с преждевременной менопаузой. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) признана патогенетически обоснованной в лечении женщин с климактерическим синдромом. Результаты имеющихся исследований подтверждают преимущество преимуществ МГТ над рисками у здоровых женщин в постменопаузе с симптомами дефицита эстрогенов, при условии ее своевременного старта (в течение 10 лет после наступления менопаузы или в возрасте моложе 60 лет) [9].

Ошибочная интерпретация результатов исследования WHI (Women's Health Initiative) привела к нерациональному опасению замещения женских половых гормонов как среди населения в целом, так и среди клиницистов. Тем не менее, еще до появления результатов WHI было известно, что преждевременная менопауза и длительный гипогонадизм снижают продолжительность жизни женщин по причине сердечно-сосудистых, метаболических, скелетных осложнений. Поэтому отказ от МГТ также должен быть оправдан и аргументирован доказательствами. Онкологические риски МГТ оцениваются в двух направлениях: потенциальный риск развития ЗНО у пациенток без онкологического анамнеза и риск рецидива и прогрессирования неоплазий у выживших после ПОТ [10].

Значительная часть женщин после благополучного завершения лечения ЗНО нуждается в назначении МГТ. С целью решения вопроса о приемлемости МГТ у женщин, имеющих личную историю онкологического заболевания, необходимо учитывать множество факторов: возраст пациентки (до 45 лет), тип рака (рецепторный статус или гормонозависимость опухоли), время с момента постановки диагноза (конкурирующие риски меняются со временем), качество жизни (симптомы менопаузы),

сопутствующие заболевания, факторы риска хронических заболеваний (например, остеопороза и ишемической болезни сердца), а также взгляды и предпочтения самой пациентки [11].

В 2024 г. опубликован обзор, авторы которого обращают внимание на результаты последних рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и рекомендации международных сообществ. Согласно их заключениям, для онкологических пациентов, угрожаемых по развитию ПНЯ или ранней менопаузы, в соответствии с их рисками необходимо рассмотреть возможность назначения МГТ. Оптимальная продолжительность использования МГТ определяется до среднего возраста менопаузы (≥ 45 лет) в зависимости от симптомов и других соматических показателей (например, состояния минеральной плотности костей). Решение вопроса о приемлемости МГТ должно приниматься исходя из учета всех особенностей клинической ситуации совместно с пациентом [12]. В *табл. 1* обобщены имеющиеся данные относительно безопасности МГТ после завершения лечения негинекологических онкологических заболеваний [3].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ГЕМОБЛАСТОЗЫ)

Гематологические злокачественные заболевания представлены 3 основными типами: лейкомии, лимфомы и миеломы. Гематологические опухоли составляют около 4% всех видов ЗНО у женщин моложе 50 лет [24]. Лечение гемобластозов (ХТ или трансплантация стволовых клеток) в 80% случаев сопровождается развитием ПНЯ [25, 26]. В исследованиях было продемонстрировано многогранное благотворное влияние эстрогенов на пролиферацию и дифференцировку клеток крови. Работы, которые непосредственно рассматривают вопрос приемлемости МГТ

● **Таблица 1.** Использование системной менопаузальной гормональной терапии при различных типах негинекологических онкологических заболеваний (адаптировано из [3])

● **Table 1.** Use of systemic MHT by cancer type

	Эффекты МГТ на исходы онкологических заболеваний	Уровень доказательности	Использование МГТ
Гематологические злокачественные заболевания	Одно небольшое исследование (n = 130) не продемонстрировало никакого влияния [13]	Очень низкий	МГТ возможна
Меланома злокачественная (ранняя стадия)	Одно небольшое исследование (n = 206) не продемонстрировало никакого влияния [14]	Очень низкий	МГТ возможна
Колоректальный рак	Проспективное исследование (n = 834) и когортное исследование подтвердили благоприятное влияние МГТ на соответствующие риски [15, 16]	Низкий	МГТ возможна
Гепатоцеллюлярный рак	В исследовании случай-контроль (n = 244) сообщалось о благоприятном влиянии на соответствующие риски [17]	Очень низкий	МГТ возможна
Плоскоклеточный рак анального канала	При отсутствии экспрессии рецепторов эстрогенов МГТ считается безопасной [18]	Очень низкий	МГТ возможна
Рак почек	Метаанализ продемонстрировал благоприятное влияние МГТ [19]	Низкий	МГТ возможна
Рак легких	Неоднородные данные: проспективное когортное исследование (n = 727) и данные SEER (n = 485) продемонстрировали благоприятное влияние МГТ [20, 21]; ретроспективное исследование (n = 498) и РКИ показали увеличение смертности [22, 23]	Средний	МГТ возможна

после ПОТ гемобластозов, не обнаружили увеличения риска рецидива заболевания или повышения показателя смертности. В некоторых случаях эстрогены оказывали благоприятное влияние на течение этих заболеваний [27].

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА

Злокачественная меланома является одной из самых агрессивных опухолей. При изучении влияния половых гормонов на клетки меланомы получены противоречивые результаты. В проспективном исследовании E. Botteri (n = 684 696 норвежских женщин в возрасте 45–79 лет) монотерапия эстрогенами сопровождалась увеличением риска злокачественной меланомы, а добавление прогестина способствовало снижению данного риска [28]. Высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов- β (ER β) в опухоли была ассоциирована с благоприятным прогнозом для пациента, тогда как снижение последней сочеталось с худшим прогнозом и ранним развитием метастазов [29]. В обсервационном исследовании R.M. MacKie с участием 206 пациенток с меланомой 1-й или 2-й стадии проводилась оценка влияния МГТ на исходы заболевания в течение 5 лет наблюдения после хирургического лечения. Одна из 83 пациенток (1,2%), использующих МГТ, погибла от рецидива заболевания. Тогда как в группе сравнения 22 из 123 пациенток (17,9%), не получавших МГТ, умерли от рецидива меланомы к концу 5-летнего периода наблюдения. Безопасность МГТ при запущенной метастатической меланоме остается неизвестной [14].

РАК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Рак пищевода (РП)

Проанализированы результаты 8 исследований и 3 метаанализов, в которых не был подтвержден риск развития РП на фоне приема МГТ. Единичные работы свидетельствуют о протективном влиянии эстрогенов. В проспективном исследовании S. Menop (51 851 пользователь МГТ и контроль) длительный прием МГТ в течение 5–10 лет был ассоциирован со снижением риска РП. Использование МГТ было связано с развитием рефлюкс-эзофагита без влияния на риск эзофагеальной неоплазии [30].

Рак желудка (РЖ)

Согласно гистологической классификации Lauren 1965 г. выделяют кишечный, диффузный и смешанный типы. Международная классификация представлена большим количеством гистологических вариантов РЖ. Проведена оценка результатов 9 исследований и 2 метаанализов. Факт превалирования РЖ в структуре ЗНО среди мужчин, более поздний пик заболеваемости РЖ у женщин (в постменопаузе), установленное ингибирующее влияние эстрогенов на ряд онкогенов, экспрессирующихся в опухолевых клетках слизистой желудка, подчеркивают возможность протективного влияния эстрогенов на манифестацию процесса. Результаты большинства исследований не продемонстрировали значимого увеличения риска развития РЖ на фоне приема МГТ. Однако при

проведении иммуногистохимического метода исследования ткани опухоли РЖ была установлена молекулярная аналогия опухоли желудка, молочной железы и эндометрия, что формирует мнение об эквивалентной гормональной зависимости. Экспрессия рецепторов половых стероидов (ER α , AR и PR) была ассоциирована с низкой эффективностью лечения РЖ и плохими прогнозами [31]. Таким образом, при гормонозависимом варианте РЖ возможно неблагоприятное действие МГТ [32].

Колоректальный рак (КРР)

В 2020 г. в структуре ЗНО у женщин около 10% приходилось на КРР¹. У молодых женщин отмечается постоянный рост уровня заболеваемости КРР, особенно раком прямой кишки и анального канала. Лучевая терапия на область таза осложняется высоким процентом развития преждевременной менопаузы [24]. Среди ЗНО ободочной и прямой кишки выделяют также несколько гистологических вариантов опухолей. У женщин неоплазия чаще диагностируется в нисходящем отделе толстого кишечника. Широкая экспрессия ER в кишечном эпителии, низкая частота КРР в предклимактерическом периоде также подчеркивает возможность протективного влияния эстрогенов [33].

В систематическом обзоре, опубликованном в 2019 г., представлены исходы овариальной транспозиции перед ЛТ (n = 765). Было показано, что функцию яичников можно сохранить в 20–100% случаев, причем эффективность транспозиции в первую очередь зависела от возраста женщин. В группе 22 пациенток с установленным раком прямой кишки (n = 20) или анального канала (n = 2) транспозиция яичников сопровождалась сохранением функции яичников у 90% участниц моложе 40 лет и только у 38% участниц более старшего возраста [34].

В 2017 г. представлены результаты Кохрановского обзора с включением 22 РКИ (43 637 женщин). Основные клинические эффекты применения МГТ у женщин в перименопаузе не касались негативного влияния МГТ на заболеваемость КРР. Использование МГТ сопровождается достоверным снижением риска КРР на 30% и давно является мировым стандартом [35].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)

В метаанализе, опубликованном в 2016 г., проводилась оценка ассоциаций репродуктивных показателей, а также факта использования МГТ с риском развития ГЦР. Включено пятнадцать исследований (наблюдательные и случай-контроль), в которых было выявлено 1795 случаев ГЦР среди 2 256 686 наблюдаемых женщин. При сравнении с пациентками, никогда не применявшими МГТ, объединенный относительный риск (ОР) ГЦР для постоянных ее пользователей составил 0,60 (95% ДИ 0,37, 0,96), для пользователей монотерапии эстрогенами 0,73 (95% ДИ 0,46, 1,17) и 0,67 (95% ДИ 0,45, 1,02) для пользователей, применяющих эстроген-прогестинотерапию. Овариэктомия была значительно связана с повышенным риском ГЦР (ОР 2,23, 95% ДИ 1,46–3,41) [36].

¹ World Health Organization (WHO). Колоректальный рак. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>.

Рак почек (РП)

Почечно-клеточный рак представляет собой ведущую гистологическую разновидность у молодых женщин. В немногочисленных исследованиях не было установлено взаимосвязи между МГТ и РП [27]. В 2020 г. опубликован метаанализ с участием 4194 женщин, которым был диагностирован РП (среди 648 107 участников). Результаты подтвердили, что использование МГТ обратно пропорционально ассоциировано с риском развития РП, и эта взаимосвязь носит дозозависимый характер. При приеме МГТ в течение 12–18 лет отмечалось снижение риска РП на 15–28% ($p = 0,0021$) [19].

Рак мочевого пузыря (РМП)

У женщин РМП диагностируется реже (1,18 vs 4,6%), но характеризуется более агрессивным течением. В имеющихся работах достоверных клинических подтверждений негативного влияния МГТ на риск РМП не получено. В связи с тем, что в 12–18% случаев опухоль может экспрессировать ER, МГТ не следует назначать женщинам [37].

Рак легких (РЛ)

Злокачественные новообразования легкого происходят из эпителиальной ткани бронхов различного калибра. Морфологически классифицируется на мелкоклеточный и немелкоклеточный рак. РЛ превалирует в структуре ЗНО мужчин (17,6 vs 3,8%). Ткань легкого в ряде случаев также способна экспрессировать ER. Причем ER β при немелкоклеточном раке являются промоторами пролиферативной активности опухоли [38]. В настоящее время имеющиеся результаты клинических испытаний продемонстрировали противоречивые выводы. Клинический опыт использования МГТ касается нейтральных, положительных и отрицательных ассоциаций с частотой развития РЛ и смертностью от него. В связи с возможной экспрессией ER МГТ не следует назначать данной когорте пациенток [39].

Рак щитовидной железы (РЩЖ)

Наиболее частыми гистологическими формами РЩЖ являются папиллярная и фолликулярная аденокарциномы, составляющие соответственно 50–60% и 10–20% среди всех злокачественных опухолей щитовидной железы. Дифференцированные карциномы щитовидной железы превалируют в структуре ЗНО у женщин и отличаются хорошим прогнозом. Беременность не оказывает влияния на вероятность РЩЖ. Женщины с индуцированной менопаузой имеют высокий риск развития РЩЖ (ОШ 2,52;

95% ДИ 0,96–6,621). Изучение влияния МГТ с учетом экспрессии ER в ткани опухоли щитовидной железы на исходы рака не нашли своего подтверждения в большинстве эпидемиологических исследований [27].

Следует отметить, что после ПОТ пациентки получают заместительную гормональную терапию тироксинами. Состояние субклинического гипертиреоза с одной стороны предотвращает стимуляцию тиреотропным гормоном и обеспечивает низкий риск рецидива РЩЖ, с другой – имеет негативное влияние на сердечно-сосудистую и костную систему. Радиойодтерапия в анамнезе увеличивает риск РМЖ, но не является противопоказанием для назначения МГТ. Поэтому динамическое наблюдение и своевременное вмешательство позволят избежать серьезных осложнений [40].

В настоящее время нет руководств, которые предоставили бы клиницистам конкретные рекомендации по назначению МГТ женщинам с онкологическими заболеваниями в анамнезе. Отсутствие надежной информации и опасения нанести вред пациенту не дают возможности врачам назначать МГТ в ситуации ее необходимости. Консорциум научных обществ, координируемый Испанским обществом по менопаузе, разработал инструмент по использованию МГТ женщинами с различными медицинскими состояниями на основе имеющихся доказательств. «Критерии медицинской приемлемости назначения МГТ» классифицируют только несколько типов негинекологических ЗНО (колоректальный рак, рак легких и меланома) на 4 категории, предоставляя рекомендации по безопасному использованию МГТ (табл. 2) [41]. Для унификации рекомендаций были определены следующие критерии приемлемости в соответствии с международной номенклатурой ВОЗ:

- Категория 1: Нет ограничений на использование МГТ.
- Категория 2: Преимущества перевешивают риски.
- Категория 3: Риски в целом перевешивают преимущества.
- Категория 4: МГТ не следует использовать.

Кроме того, использованы 4 степени уровня доказательств каждого интересующего состояния:

- (A) – высокое,
- (B) – среднее,
- (C) – низкое,
- (D) – очень низкое.

При абсолютных противопоказаниях для назначения МГТ или отказе пациенток от гормональной терапии

● **Таблица 2.** Рак и критерии приемлемости назначения МГТ (адаптировано из [41])

● **Table 2.** Cancer and MHT eligibility criteria

	Комбинированная МГТ		Монотерапия эстрогенами		Тиболон	Локальная МГТ	Примечание
	ПО	ТД	ПО	ТД			
Колоректальный рак	1C*	1C*	1C*	1C*	НД	1D	* Не проводилась оценка различных форм МГТ ** Вероятно, лучшие результаты дает монотерапия эстрогенами
Рак легких	2C*	2C*	2C*	2C*	НД	1D	* Не проводилась оценка различных форм МГТ
Меланома	2C*	2C*	2C*	2C*	НД	1D	Только одно когортное исследование

Примечание. ПО – пероральная терапия; ТД – трансдермальная; НД – нет доказательств.

доступны альтернативные средства коррекции климактерических расстройств. В отличие от МГТ, последние не имеют влияния на долгосрочные последствия дефицита эстрогенов и урогенитальные симптомы. Незначительное количество сравнительных испытаний негормональных методов коррекции вазомоторных симптомов (ВМС) (приливы, потливость, приступы озноба) не позволяет выделить наиболее эффективный метод. Поэтому выбор терапии должен основываться на учете всех его возможных влияний. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и антидепрессанты других химических групп способны уменьшать частоту и тяжесть ВМС на 40–60%. Например, эсциталопрам (10–20 мг) и венлафаксин (37,5–75 мг) эффективны при ВМС и могут рассматриваться для пациенток, которые находятся в состоянии депрессии. Прием антидепрессантов следует прекращать постепенно. Противосудорожные препараты прегабалин и габапентин обладают схожей эффективностью. Габапентин (300–900 мг) уменьшает ВМС, но может вызывать сонливость, поэтому больше подходит для женщин, страдающих ночной потливостью и бессонницей. Оксидбутирин (третичный амин), использующийся при недержании мочи (2,5–5 мг), и антигипертензивный препарат на основе клонидина помимо своих основных эффектов могут также использоваться с целью уменьшения приливов [11, 42]. В табл. 3 представлены возможные немедикаментозные и негормональные средства коррекции климактерических нарушений.

Фитоэстрогены весьма популярны среди других средств альтернативной коррекции климактерических расстройств. Основными источниками фитоэстрогенов (изофлавонов) являются красный клевер, бобы сои и Цимицифуга кистевидная. Красный клевер содержит сразу 4 изофлавона (генистеин, формонетин, биоканин, дайзеин) с наибольшей концентрацией. При сравнительной оценке эстрогенной активности изофлавонов наибольшую продемонстрировали препараты на основе красного клевера. Экстракт Цимицифуги кистевидной не проявляет активирующего влияния на ER, поэтому может использоваться у пациенток с гормонозависимыми формами ЗНО. Изофлавоны оказывают благоприятное влияние на нейровегетативные менопаузальные симптомы. В исследовании прием изофлавонов сои сопровождался значимым снижением частоты ВМС на 20,6% (95% ДИ от -28,38 до -12,86; $p < 0,00001$) и тяжести приливов на 26,2% (95% ДИ от -42,23 до -10,15, $p = 0,001$) по сравнению с плацебо [44]. В опубликованном в 2019 г. обзоре было подтверждено многогранное влияние изофлавонов на частоту и степень тяжести приливов. Кроме того, фитоэстрогены в разной степени могут оказывать благотворное влияние на минеральную плотность костей, систолическое артериальное давление и гликемический профиль [45].

Негормональный антагонист рецепторов нейрокини-на-3 (фезолинетант) также эффективен при лечении женщин с ВМС, связанными с менопаузой. В исследованиях наблюдалось статистически значимое снижение частоты и тяжести приливов (с первых дней приема), а серьезные

● **Таблица 3.** Немедикаментозные методы и негормональные методы коррекции климактерических нарушений (адаптировано из [3] и дополнено автором [43])

● **Table 3.** Non-drug methods and non-hormonal methods of correction of climacteric disorders

Метод	ВМС	Сексуальная функция	Сухость влагалища
СИОЗС и СИОЗСН	+	-	-
Противосудорожные препараты	+	-	-
Фитоэстрогены	+	-	-
Бета-аланин	+	-	-
Фезолинетант	+	-	-
Оксидбутирин	+	-	-
Клонидин	+	-	-
Вагинальные лубриканты и увлажнители	-	+	+
Вагинальный лазер на углекислом газе	-	-	-
Блокада звездчатого ганглия	+	-	-
Когнитивно-поведенческая терапия	+	+	-
Физические упражнения	-	-	-
Акупунктура	+	-	-
Гипноз	+	-	-
Релаксация	+	-	-

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ВМС – вазомоторные симптомы.

побочные эффекты наблюдались редко. В настоящее время нет опубликованных данных по использованию фезолинетанта у онкологических пациентов. Хотя РМЖ не является противопоказанием к применению препарата. Результаты метаанализа, который был опубликован в 2024 г. (5 РКИ, $n = 2168$), подтвердили снижение частоты ВМС на 22,5% с отмеченным улучшением качества жизни. При отмене приема препарата отмечалось возобновление приливов [46].

Бета-аланин также занял уверенные позиции в списке негормональных препаратов, корректирующих ВМС. По химической структуре бета-аланин является заменимой аминокислотой. Точный механизм действия бета-аланина требует дальнейшего изучения. Считается, что его влияние на периферическом уровне опосредовано блокированием высвобождения гистамина, с последующим модулированием вазодилатации и болевых ощущений. На центральном уровне бета-аланин стабилизирует работу центра терморегуляции, находящегося в гипоталамусе [47, 48].

В плацебо-контролируемом исследовании 70 женщин (47 с естественной и 23 с хирургической менопаузой) получали бета-аланин 400 мг/день. Бета-аланин продемонстрировал эффективность, превосходящую плацебо независимо от этиологии менопаузы. В 70% случаев женщины

оценили эффект как «хороший» или «очень хороший». Не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных явлений. Аналогичные результаты были получены также в плацебо-контролируемом испытании с участием 100 женщин (средний возраст 49 ± 3 года), 50 из которых получали бета-аланин. При проведении оценки тяжести ВМС у 3 симптомы носили тяжелый характер, у 19 умеренный и у 28 были отнесены к легкой степени. Суммарно после 2 мес. приема бета-аланина только у 8 женщин сохранились ВМС умеренной степени тяжести. Нежелательных явлений также не было зарегистрировано [49, 50].

Интересная работа была проведена с участием женщин ($n = 108$), находящихся на гормон-депривационной терапии трипторелином (3,75 мг/мес) по поводу эндометриоза III–IV степени (аденомиозом и наружным генитальным эндометриозом). Лечение бета-аланином проводилось в течение 3 мес. (800 мг/день). Для оценки тяжести ВМС использовался опросник Модифицированного менопаузального индекса (ММИ). Исходно средний балл ММИ составил $45,8 \pm 1,0$, что соответствует средней степени тяжести симптомов. К концу наблюдения он снизился до $24,2 \pm 0,6$, что свидетельствует о легкой степени тяжести. Авторы считают бета-аланин препаратом выбора для коррекции нейровегетативных менопаузальных расстройств у пациенток с потребностью исключения дополнительной гормональной стимуляции [50].

Курсовое использование бета-аланина сопровождается улучшением концентрации внимания и сна. Бета-аланин способствует повышению уровня карнозина в скелетных мышцах человека, который улучшает их производительность при высокоинтенсивных нагрузках вне зависимости от степени тренированности. Таким образом, отмечается повышение толерантности к физическим нагрузкам. Бета-аланин не влияет на гормональный профиль, метаболически нейтрален, а благоприятный профиль безопасности позволяет его использовать

в практике ведения в том числе онкологических пациентов. В Российской Федерации бета-аланин зарегистрирован под названием Клималанин (РУСФИК ООО, группа компаний Recordati). Препарат выпускается в таблетках по 400 мг, которые назначают 1–3 раза в день [50]. Рекомендованный курс приема 3 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение здоровья не должно носить ограниченный характер и быть основанным только лишь на референсных значениях множественных обследований. Всемирная организация здравоохранения дает более полное определение термина здоровья и расширяет его границы до физического, интеллектуального и социального благополучия. Прекращение работы репродуктивной системы у женщин является предпосылкой формирования пула пациенток со специфическими проблемами здоровья. В настоящее время созданы научные сообщества по изучению проблем менопаузы, разработаны практические рекомендации по ведению женщин с дефицитом эстрогенов, многопрофильные подходы позволяют сводить к минимуму его последствия.

Онкологический анамнез пациента сокращает имеющиеся терапевтические ресурсы и возможности. Плохая информированность пациента о последствиях ПОТ, ограниченный опыт клиницистов ведения онкологических пациентов в период ремиссии ЗНО отражается на всех концепциях здоровья. В настоящей статье проведена попытка сконцентрировать имеющуюся информацию и международный опыт пациентоориентированной медицины климактерия для обучения специалистов и внедрения новой стратегии ведения «сложного» пациента, основанной на поддержке его качества жизни и долголетия.



Поступила / Received 21.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2025

Принята в печать / Accepted 19.03.2025

Список литературы / References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>.
2. Massarotti C, Scaruffi P, Lambertini M, Remorgida V, Del Mastro L, Anserini P. State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2017;57:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.04.009>.
3. Hickey M, Basu P, Sassarini J, Stegmann ME, Weiderpass E, Nakawala Chilowa K et al. Managing menopause after cancer. *Lancet*. 2024;403(10430):984–996. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02802-7).
4. Доброхотова ЮЗ, Лысенко МА, Грабовский ВМ, Шевченко НА, Гращенко ИМ. Проблема сохранения фертильности у онкогематологических пациенток репродуктивного возраста. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(4):362–367. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ontkologiya/Problema_sohraneniya_fertilynosti_u_onkogematologicheskikh_pacientok_reproduktivnogo_vozrasta/?ysclid=m9l0qbijf5523580479#.
5. Доброхотова ЮЗ, Лысенко МА, Грабовский ВМ, Шевченко НА, Гращенко ИМ. Fertility preservation problem in oncohematological patients of reproductive age. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):362–367. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ontkologiya/Problema_sohraneniya_fertilynosti_u_onkogematologicheskikh_pacientok_reproduktivnogo_vozrasta/?ysclid=m9l0qbijf5523580479#.
6. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2019. 236 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/sostoyanie_2018.pdf.
7. Anderson RA, Cameron D, Clatof F, Demeestere I, Lambertini M, Nelson SM, Peccatori F. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2022;28(3):417–434. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac004>.
8. Leone T. Women's mid-life health in Low and Middle Income Countries: A comparative analysis of the timing and speed of health deterioration in six countries. *SSM Popul Health*. 2018;7:100341. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2018.100341>.
9. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pregnancy cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1664–1678. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>.
10. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>.
11. Якушевская ОВ, Юрнева СВ, Протасова АЗ, Хабас ГН, Ашрафян ЛА. Менопаузальная гормональная терапия и негинекологический рак (часть II). *Гинекология*. 2019;21(1):86–90. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30140>.
12. Yakushevskaya OV, Iurenova SV, Protasova AE, Khabas GN, Ashrafian LA. Menopausal hormone therapy and non-gynecologic cancer (part II). *Gynecology*. 2019;21(1):86–90. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/30140>.
13. Franco MA, Agostinetto E, Perachino M, Del Mastro L, de Azambuja E, Vaz-Luis I et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer.

- Lancet Oncol.* 2021;22(7):e303–e313. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30666-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30666-5).
12. Taylor A, Clement K, Hillard T, Sassarini J, Ratnavelu N, Baker-Rand H et al. British Gynaecological Cancer Society and British Menopause Society guidelines: Management of menopausal symptoms following treatment of gynaecological cancer. *Post Reprod Health.* 2024;30(4):256–279. <https://doi.org/10.1177/2053369124128666>.
13. Yang X, Wang C, He X, Wei J, Wang Y, Li X, Xu LP. Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases. *Climacteric.* 2017;20(3):268–273. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1309382>.
14. MacKie RM, Bray CA. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer.* 2004;90(4):770–772. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601595>.
15. Chan JA, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci EL, Colditz GA, Fuchs CS. Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5680–5686. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.0580>.
16. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Use of hormone replacement therapy improves the prognosis in patients with colorectal cancer: A population-based study in Sweden. *Int J Cancer.* 2018;142(10):2003–2010. <https://doi.org/10.1002/ijc.31228>.
17. Hassan MM, Botrus G, Abdel-Wahab R, Wolff RA, Li D, Twardy D et al. Estrogen Replacement Reduces Risk and Increases Survival Times of Women With Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1791–1799. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.036>.
18. Brennan A, Rees M. Menopausal hormone therapy in women with benign gynaecological conditions and cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101575. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101575>.
19. Zhang X, Du Y, Tan X, Wang H, Li Y, Zhang Z, Wang A. The Relationship Between Hormone Replacement Therapy and Risk of Kidney Cancer in Women: A Meta-Analysis. *Cancer Control.* 2020;27(2):1073274820930194. <https://doi.org/10.1177/1073274820930194>.
20. Clague J, Reynolds P, Henderson KD, Sullivan-Halley J, Ma H, Lacey JV Jr et al. Menopausal hormone therapy and lung cancer-specific mortality following diagnosis: the California Teachers Study. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e103735. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103735>.
21. Katcoff H, Wenzlaff AS, Schwartz AG. Survival in women with NSCLC: the role of reproductive history and hormone use. *J Thorac Oncol.* 2014;9(3):355–361. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000077>.
22. Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, Tendulkar KK, Potti A. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):59–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.9827>.
23. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9697):1243–1251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61526-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61526-9).
24. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
25. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1994–2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>.
26. Lee YJ, Kim JS, Jo JC, Kim Y, Im HS, Kim H et al. Risk factors of menopause after allogeneic hematopoietic cell transplantation in premenopausal adult women. *Eur J Haematol.* 2023;111(3):449–457. <https://doi.org/10.1111/ejh.14027>.
27. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(1):63–78. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>.
28. Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer.* 2017;141(9):1763–1770. <https://doi.org/10.1002/ijc.30878>.
29. Marzagalli M, Casati L, Moretti RM, Montagnani Marelli M, Limonta P. Estrogen Receptor β Agonists Differentially Affect the Growth of Human Melanoma Cell Lines. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0134396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134396>.
30. Якушевская ОВ, Юренива СВ, Протасова АЭ, Хабас ГН, Ашрафян ЛА. Менопаузальная гормональная терапия и гинекологический рак (новообразования органов пищеварения). *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(1):52–60. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11007>.
31. Kim SM, Min BH, Lee J, An JY, Lee JH, Sohn TS et al. Protective Effects of Female Reproductive Factors on Lauren Intestinal-Type Gastric Adenocarcinoma. *Yonsei Med J.* 2018;59(1):28–34. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.1.28>.
32. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):20–38. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0834>.
33. Hogan AM, Collins D, Baird AW, Winter DC. Estrogen and gastrointestinal malignancy. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;307(1-2):19–24. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.03.016>.
34. Hoekman EJ, Broeders EABJ, Louwe LA, Nout RA, Jansen FW, de Kroon CD. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(8):1328–1340. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.02.017>.
35. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD004143. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004143.pub5>.
36. Guo-Chao Zhong, Yan Liu, Nan Chen. Reproductive factors, menopausal hormone therapies and primary liver cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod Update.* 2016;23(1):126–138. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw037>.
37. Godoy G, Gakis G, Smith CL, Fahmy O. Effects of Androgen and Estrogen Receptor Signaling Pathways on Bladder Cancer Initiation and Progression. *Bladder Cancer.* 2016;2(2):127–137. <https://doi.org/10.3233/BLC-160052>.
38. Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1713. <https://doi.org/10.3390/ijms18081713>.
39. Li W, Lin X, Wang R, Wang F, Xie S, Tse LA. Hormone therapy and lung cancer mortality in women: Systematic review and meta-analysis. *Steroids.* 2017;118:47–54. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.12.005>.
40. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmato U et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003731. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003731>.
41. Mendoza N, Ramirez I, de la Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llana P et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas.* 2022;166:65–85. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.008>.
42. Hickey M, Szabo RA, Hunter MS. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *BMJ.* 2017;359:j5101. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5101>.
43. Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BIOG.* 2017;124(10):1514–1523. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14619>.
44. Аверкова ВГ, Якушевская ОВ. Альтернативная и комплементарная коррекция климактерических расстройств. *Медицинский совет.* 2022;16(16):124–129. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-124-129>.
45. Аверкова ВГ, Якушевская ОВ. Alternative and complementary correction of menopausal disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(16):124–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-124-129>.
46. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(11):2649. <https://doi.org/10.3390/nu11112649>.
47. Bonga KN, Mishra A, Maiti R, Padhy BM, Meher BR, Srinivasan A. Efficacy and Safety of Fezolinetant for the Treatment of Menopause-Associated Vasomotor Symptoms: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2024;143(3):393–402. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005508>.
48. Hipkiss AR, Baye E, de Courten B. Carnosine and the processes of ageing. *Maturitas.* 2016;93:28–33. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.002>.
49. Berti Zanella P, Donner Alves F, Guerini de Souza C. Effects of beta-alanine supplementation on performance and muscle fatigue in athletes and non-athletes of different sports: a systematic review. *J Sports Med Phys Fitness.* 2017;57(9):1132–1141. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.16.06582-8>.
50. Andreeva E, Tkeshelashvili B. Women dealing with hot flushes: the role of β -alanine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(9):5148–5154. <https://doi.org/10.26355/eurrev.202005.21209>.
51. Татарова НА, Маржевская АМ, Гаврилова НП, Савина ЛВ. Коррекция эстрогендефицитных состояний у женщин с эндометриозом на фоне терапии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. *Гинекология.* 2013;15(6):28–31. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28261>.
52. Татарова НА, Маржевская АМ, Гаврилова НП, Савина ЛВ. Correction of estrogen deficiency states in women with endometriosis on the background of therapygonadotropin-releasing hormone. *Gynecology.* 2013;15(6):28–31. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28261>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Аверкова Виктория Геннадьевна, научный сотрудник Института онкогинекологии и маммологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; buch1202@mail.ru

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии Департамента последиplomного образования, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; syureneva@gmail.com

Information about the authors:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com

Victoria G. Averkova, Research Associate, Institute of Oncogynecology and Mammology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; buch1202@mail.ru

Svetlana V. Yureneva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology Department of Vocational Education, Deputy Director for Science of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; syureneva@gmail.com