

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



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 17

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 предназначено для медицинских и фармацевтических работников.

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

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 31 октября 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» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.03.2025
№2	«Дерматология / Косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	31.03.2025
№3	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.03.2025
№4	«Акушерство и гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.04.2025
№5	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.04.2025
№6	«Эндокринология / Кардиология» <i>гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i> <i>гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна</i>	30.04.2025
№7	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2025
№8	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	31.05.2025
№9	«Пульмонология / Аллергология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.05.2025
№10	«Онкология / Онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2025
№11	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.07.2025
№12	«Неврология / Ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.07.2025
№13	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.08.2025
№14	«Дерматология / Косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	30.09.2025
№15	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» <i>гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна</i> <i>гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	31.10.2025
№17	«Акушерство и гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.10.2025
№18	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	31.10.2025
№19	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.11.2025
№20	«Пульмонология / Аллергология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	30.11.2025
№21	«Онкология/Онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2025
№22	«Неврология / Ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.11.2025
№23	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2025



Founder and publisher:
REMIUM 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, Information 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. Reproduction 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 October 31, 2025.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

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 / Allergology <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 / Allergology <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, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (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*)

Еровиченков 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) (*отоларингология*)

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, 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*)

Минушкин 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., профессор, 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*)

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

Семиглазов 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 Российской 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*)

Шляхова 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)

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. Vladimirovsky (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., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Surgery*)

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

A.A. VizeI, 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. Vladimirovsky (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.), Prof., 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, 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

- Ичмелян А.М., Давидян Л.Ю., Богдасаров А.Ю.**
Синтез мелатонина и оценка его участия в функционировании женской репродуктивной системы 8
- Кульчавеня Е.В., Трейвиш Л.С., Холтобин Д.П., Брижатюк Е.В., Шевченко С.Ю.**
К вопросу профилактики рецидивов посткоитального цистита 15
- Рахматуллов Р.Ф., Рахматуллов Ф.К., Кандрашкина Ю.А., Останин М.А.**
Влияние пролактина на течение экстрасистолической аритмии у женщин в период лактации 24
- Синякова Е.В., Зуева А.С., Капырина Т.Д., Виривская Е.В., Игнатко И.В., Бахтияров К.Р.**
Первичный (спонтанный) эндометриоз пупочного кольца 32
- Соловьева А.В., Ермоленко К.С., Кулумбегова Л.Т., Мамчич Д.С., Спицына М.А.**
Применение эстрадиола валерата у женщин с тонким эндометрием в циклах ВРТ 37
- Якушевская О.В.**
Патогенетическая терапия эндометриоза: обновленные данные о применении бусерелина ацетата (депо-форма) 45

Инфекции

- Кравцова Е.И., Куценко И.И., Лукошкина И.Н., Холина Л.А., Томина О.В., Козлова Д.В.**
Антибактериальная терапия неспецифических вагинитов и цервицитов, опыт применения джозамицина 53
- Дикке Г.Б.**
Профилактика инфекций, передаваемых половым путем, в эпоху антибиотикорезистентности 62

Прегравидарная подготовка и беременность

- Гаспарян С.А., Орфанова И.А., Василенко И.А.**
Особенности этозной трансформации лейкоцитов у беременных с плацентарными нарушениями 74
- Батрак Н.В., Батрак Г.А., Стрижова А.В., Слепнева Я.Д., Жабурина М.В.**
Особенности течения беременности и родов у пациентки с гиперпаратиреозом 81
- Шапошникова Е.В., Базина М.И., Долгих Д.Д., Семенова Н.А., Шиловская А.А.**
Железодефицитная анемия и беременность: возможности терапии 87
- Тютюнник В.Л., Мирзабекова Д.Д., Кан Н.Е., Солдатова Е.Е., Гайдарова А.Р.**
Хламидиоз и беременность: особенности течения и терапии 95

Акушерство и перинатология

- Ших Е.В., Махова А.А.**
Эпигенетические аспекты применения фолатов в период прекоцепции 104

Пре- и постменопауза

- Паневин Т.С., Матюченко Е.С., Зоткин Е.Г., Глухова С.И., Бухарева Н.А., Корнеева Н.В., Карева Е.Н.**
Клинические особенности ревматоидного артрита у женщин в зависимости от сроков и причин наступления менопаузы 114
- Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Мамина М.В., Давыденко Н.Л.**
Оптимизация лечения вагинальной атрофии 123

Content

Reproductive health and ART

Ichmelyan A.M., Davidyan L.Yu., Bogdasarov A.Yu. Synthesis of melatonin and evaluation of its participation in the functioning of the female reproductive system.	8
Kulchavenya E.V., Treyvish L.S., Kholtochin D.P., Brizhatyuk E.V., Shevchenko S.Yu. Revisiting the issue of preventing recurrent postcoital cystitis.	15
Rakhmatullov R.F., Rakhmatullov F.K., Kandrashkina Yu.A., Ostanin M.A. The effect of prolactin on the course of extrasystolic arrhythmia in women during lactation.	24
Siniakova E.V., Zueva A.S., Kapyrina T.D., Virivskaya E.V., Ignatko I.V., Bakhtiyarov K.R. Primary (spontaneous) endometriosis of the umbilical ring.	32
Solovyeva A.V., Ermolenko K.S., Kulumbegova L.T., Mamchich D.S., Spitsyna M.A. Use of estradiol valerate in women with thin endometrium in ART cycles.	37
Yakushevskaya O.V. Pathogenetic therapy of endometriosis: Updated data on the use of buserelin acetate (depot form)	45

Infections

Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Lukoshkina I.N., Kholina L.A., Tomina O.V., Kozlova D.V. Antimicrobial therapy of nonspecific vaginitis and cervicitis: Experience with the use of josamycin.	53
Dikke G.B. Prevention of sexually transmitted infections in the era of antibiotic resistance	62

Pregravid preparation and pregnancy

Gasparyan S.A., Orfanova I.A., Vasilenko I.A. Features of ethotic transformation of leukocytes in pregnant women with placental disorders.	74
Batruk N.V., Batruk G.A., Strizhova A.V., Slepneva Ya.D., Zhaburina M.V. Characteristics of pregnancy and delivery in patients with hyperparathyroidism.	81
Shaposhnikova E.V., Bazina M.I., Dolgih D.D., Semenova N.A., Shilovskaya A.A. Iron deficiency anemia and pregnancy: Treatment options.	87
Tyutyunnik V.L., Mirzabekova D.D., Kan N.E., Soldatova E.E., Gaidarova A.R. Chlamydia and pregnancy: Features of the course and therapy.	95

Obstetrics and perinatology

Shikh E.V., Makhova A.A. Epigenetic aspects of preconceptional folate supplementation.	104
---	-----

Pre- and postmenopausal

Panevin T.S., Matyushchenko E.S., Zotkin E.G., Glukhova S.I., Bukhareva N.A., Korneeva N.V., Kareva E.N. Clinical features of rheumatoid arthritis in women depending on the timing and causes of menopause.	114
Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V., Maminova M.V., Davydenko N.L. Optimizing vaginal atrophy treatment.	123

Синтез мелатонина и оценка его участия в функционировании женской репродуктивной системы

А.М. Ичмелян✉, <https://orcid.org/0009-0001-4320-1406>, ichmelyan@rambler.ru

Л.Ю. Давидян, <https://orcid.org/0000-0002-1049-1830>, dliana2009@mail.ru

А.Ю. Богдасаров, <https://orcid.org/0009-0007-9032-7662>, azat-01@mail.ru

Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42

Резюме

Введение. Репродуктивная система женщины встроена в сложную структуру нейроэндокринных и метаболических взаимоотношений. Мелатонин считается одним из ключевых факторов паракринной регуляции, участвует в регуляции основного обмена и репродукции путем избирательного взаимодействия с естественными лигандами, мембранными и клеточными рецепторами.

Цель. Обобщить современные научно доказанные сведения о влиянии мелатонина на организм и женскую репродуктивную систему.

Материалы и методы. Для подготовки обзора были использованы следующие базы данных: PubMed, Medline, eLIBRARY.RU, cyberleninka.ru, а также сайты издательств Springer и Elsevier.

Результаты. В течение суток в организме вырабатывается около 30 мкг мелатонина, из которых 80% синтезируется ночью. Было установлено, что существует система часовых генов (Period и Timeless) и кодируемых ими белков, зависимых от длительности светлого и темного периода суток, определяющих хронобиологические изменения всего организма. Основной синтез мелатонина не имеет фотопериодичности и постоянно осуществляется во всех периферических тканях организма. Мелатонин имеет множество изоформ, что обеспечивает избирательность его взаимодействия с естественными лигандами, различия в регуляции экспрессии рецепторов как в отдельных тканях, так и в процессе развития и старения организма.

Известными в настоящее время генами, определяющими пути синтеза мелатонина, являются AA-NAT (арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза), DDC (AADC), ASMT, MTNR1A, MTNR1 (рецепторы 1A и 1B MT) и GPR50 (рецептор 50, связанный с G-белком), кодирующие как синтезирующие ферменты, так и три основных рецептора мелатонина. Генетические мутации синтеза мелатонина приводят к снижению его уровня и активируют фермент 5-гидрокситриптофангидроксилазу, результатом чего является снижение синтеза серотонина и дофамина. Соотношение и количество нейротрансмиттеров определяют нейropsychическое состояние человека и влияют на все оси, регулирующие метаболизм и репродукцию.

Заключение. В репродуктивной системе мелатонин участвует в развитии и старении половой системы, патогенезе эндометриоза, синдрома поликистозных яичников, бесплодии, фолликулогенезе, оплодотворении, имплантации, развитии гестационного сахарного диабета, ожирения, предменструального и климактерического синдрома.

Ключевые слова: мелатонин, синтез, женская репродуктивная система, метаболизм, генетическое кодирование ферментов

Для цитирования: Ичмелян АМ, Давидян ЛЮ, Богдасаров АЮ. Синтез мелатонина и оценка его участия в функционировании женской репродуктивной системы. *Медицинский совет.* 2025;19(17):8–14. <https://doi.org/10.21518/ms2025-445>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Synthesis of melatonin and evaluation of its participation in the functioning of the female reproductive system

Albert M. Ichmelyan✉, <https://orcid.org/0009-0001-4320-1406>, ichmelyan@rambler.ru

Liana Yu. Davidyan, <https://orcid.org/0000-0002-1049-1830>, dliana2009@mail.ru

Azat Yu. Bogdasarov, <https://orcid.org/0009-0007-9032-7662>, azat-01@mail.ru

Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

Abstract

Introduction. A woman's reproductive system is embedded in a complex structure of neuro-endocrine and metabolic relationships. Melatonin is considered one of the key factors of paracrine regulation, participates in the regulation of basal metabolism and reproduction through selective interaction with natural ligands, membrane and cellular receptors.

Aim. To summarize modern scientifically proven information about the effect of melatonin on the body and the female reproductive system.

Materials and methods. The following databases were used to prepare the review: PubMed, Medline, eLIBRARY.RU, cyberleninka.ru, as well as the websites of Springer and Elsevier publishers.

Results. During the day, the body produces about 30 micrograms of melatonin, of which 80% is synthesized at night. It was found that there is a system of clock genes (Period and Timeless) and proteins encoded by them, depending on the duration

of the light and dark period of the day, determining chronobiological changes in the entire organism. The main synthesis of melatonin does not have photoperiodicity and is constantly carried out in all peripheral tissues of the body. Melatonin has many isoforms, which ensures the selectivity of its interaction with natural ligands, differences in the regulation of receptor expression, both in individual tissues and in the process of development and aging of the body.

Currently known genes determining the pathways of melatonin synthesis are AA-NAT (arylalkylamine-N-acetyltransferase), DDC (AADC), ASMT, MTNR1A, MTNR1 (MT receptors 1A and 1B) and GPR50 (G protein-coupled receptor 50) encoding both synthesizing enzymes and the three main melatonin receptors. Genetic mutations of melatonin synthesis lead to a decrease in its level and activate the enzyme 5-hydroxytryptophanhydroxylase, which results in a decrease in the synthesis of serotonin and dopamine. The ratio and number of neurotransmitters determine the neuropsychic state of a person and affect all axes regulating metabolism and reproduction.

Conclusion. In the reproductive system, melatonin is involved in the development and aging of the reproductive system, the pathogenesis of endometriosis, polycystic ovary syndrome, infertility, folliculogenesis, fertilization, implantation, gestational diabetes mellitus, obesity, the development of premenstrual and menopausal syndrome.

Keywords: melatonin, synthesis, female reproductive system, metabolism, genetic coding of enzymes

For citation: Ichnelyan AM, Davidyan LYu, Bogdasarov AYu. Synthesis of melatonin and evaluation of its participation in the functioning of the female reproductive system. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-445>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивная система женщины встроена в сложную структуру нейроэндокринных и метаболических взаимоотношений. На современном этапе развития науки возможно исследование содержания тех или иных биологических веществ, оказывающих комплексное влияние на функционирование всего организма. Пристальное внимание к (MT) обусловлено его определяющим влиянием на обменные процессы, происходящие в человеческом организме. В этом контексте мелатонин (MT) вышел за рамки хронобиологии и в настоящее время признан одним из ключевых паракринных регуляторов, влияющим на фундаментальные процессы организма, такие как базовый метаболизм и репродуктивная функция [1]. Действие MT реализуется через сложную систему изоформ, мембранных и ядерных рецепторов, что обеспечивает высокую избирательность и тканеспецифичность эффектов.

Цель – обобщить современные научно доказанные сведения о влиянии мелатонина на организм и женскую репродуктивную систему.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подготовки обзора были использованы следующие базы данных: PubMed, Medline, eLIBRARY.RU, cyberleninka.ru, а также сайты издательств Springer и Elsevier.

РЕЗУЛЬТАТЫ

C.S. Pittendrigh, основываясь на ранних работах Принстонского университета (Нью-Джерси, США), сформулировал обобщающие положения биоритмологии: циркадные ритмы являются врожденными, эндогенными, самостоятельными колебаниями; они существуют автономно на всех уровнях организации [2].

Впоследствии все эти положения были подтверждены. Было установлено, что в течение суток в организме

вырабатывается около 30 мкг MT, из которых 80% синтезируется ночью. Максимальное количество MT секретируется с двух часов ночи до четырех утра [3, 4].

В 2017 г. американским ученым Michael W. Young, Jeffrey C. Hall и Michael Rosbash была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины «за открытие молекулярных механизмов контроля циркадных ритмов» [5]. На модели плодовой мушки *Drosophila melanogaster* исследователями было установлено, что существует система часовых генов (Period и Timeless) и кодируемых ими белков, зависящих от длительности светлого и темного периода суток, определяющих хронобиологические изменения всего организма. В процессе проведенного исследования удалось воссоздать полный цикл реакций, которые позволяют клетке с помощью авторегуляции вести свой собственный внутренний отсчет времени. Более того, путем преобразования Period и Timeless возможно изменение клеточных «биологических часов». Таким образом, MT является универсальным эндогенным синхронизатором.

В процессе проведения исследований выяснилось, что основной синтез мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамин, MT) не имеет фотопериодичности и постоянно осуществляется в периферических тканях организма. Было установлено, что MT имеет множество изоформ, что обеспечивает избирательность его взаимодействия с естественными лигандами, различия в регуляции экспрессии рецепторов как в отдельных тканях, так и в процессе развития и старения организма [6, 7].

Синтез MT осуществляется в коже, сетчатке глаза, мозжечке, тканях дыхательной системы, печени, почках, кишечнике, надпочечниках, тимусе, щитовидной и поджелудочной железах, желчном пузыре, внутреннем ухе, каротидном теле, яичниках, плаценте, эндометрии, эндотелии, APUD, репродуктивной и нейроиммуноэндокринной системе. Кроме того, выделено присутствие MT в неэндокринных клетках (тучные клетки, НК-клетки, лейкоциты, тромбоциты, эндотелиоциты, эозинофилы,

гистиоциты) [8–10]. Производство основного пула МТ в периферических тканях подтверждает его роль в локальной паракринной и аутокринной регуляции.

Известными в настоящее время генами, определяющими пути синтеза МТ, являются AA-NAT (арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза), DDC (AADC), ASMT, MTNR1A, MTNR1 (рецепторы 1A и 1B МТ) и GPR50 (рецептор 50, связанный с G-белком), кодирующие как синтезирующие ферменты, так и три основных рецептора МТ [11]. Генетические мутации синтеза МТ, в частности DDC (AADC), по данным ряда исследователей, приводят к снижению не только уровня МТ, но еще и активности фермента 5-гидрокситриптофангидроксилазы, результатом чего является снижение синтеза серотонина и дофамина. Соотношение и количество последних, в свою очередь, определяет нейropsychическое состояние человека и отражается практически на всех осях, регулирующих метаболизм, в т. ч. и репродуктивную [12]. Таким образом, генетически обусловленный дисбаланс МТ напрямую влияет на нейropsychический статус и все метаболические оси, включая репродуктивную, создавая предпосылки для развития широкого спектра патологий.

Отметим, что центральная продукция МТ (эпифизом) имеет фотопериодичность и обуславливает выраженный контраст между дневными и ночными уровнями синтеза МТ.

Было установлено, что 80% циркулирующего в крови МТ путем пассивной диффузии сразу поступает из пинеалоцитов эпифиза в кровотоки. Период полураспада МТ составляет около 30 мин. Около 90% мелатонина выделяется с мочой в форме 6-сульфатоксимелатонина (аМТ6s) [13].

Доказано, что МТ влияет на активность генов в супрахизматическом ядре гипоталамуса и в *pars tuberalis* гипофиза. Фотопериодическая информация, переключаясь в супрахизматическом ядре гипоталамуса, поступает через ряд звеньев к эпифизу. Система работает по принципу обратной связи, и МТ ограничивает ритмичность и метаболические процессы в этих ядрах [14].

При помощи МТ происходит координация физиологической и поведенческой адаптации человеческого организма к геофизическим суткам и сезонным изменениям в окружающей среде. Кроме того, достоверно установлено, что МТ необходим для осцилляции аутокринного и паракринного клеточного сигнала, в т. ч. в репродуктивной оси [15].

Реализация антиоксидантного, иммуномодулирующего и других эффектов осуществляется на клеточном уровне посредством мембранных и ядерных рецепторов МТ, а также за счет непосредственного взаимодействия МТ с отдельными соединениями, в частности со свободными радикалами.

По данным L. Liu, N. Labani, E. Seson, эффекты МТ зависят либо от химических свойств самого МТ как поглотителя свободных радикалов, либо от связывания МТ с белками-мишенями. Авторами установлено, что более 15 белков, включая рецепторы (MT₁, MT₂, Mel1c, CAND2, ROR, VDR), ферменты (белки QR2, MMP-9, пепсин, PP2A, PR-10), поры (mtPPTP), транспортеры (PEPT1/2, Glut1) и другие белки (HBS, CaM, тубулин, калретикулин), взаимодействуют с МТ на субнанолярных уровнях [16].

Таким образом, циркадианная система состоит из следующих компонентов: светочувствительных нейронов

сетчатки и ретиногипоталамического тракта; внутреннего циркадианного осциллятора; сигнальных путей, по которым информация передается от центрального регулятора к периферическим генераторам ритмов; периферических генераторов ритмов – часовых генов и белков в периферических клетках.

J. Hall и M. Rosbash, обобщив имеющиеся результаты исследования и функции МТ, предложили современную модель обратной отрицательной регуляции, которая определяет следующие процессы:

1. Формирование циркадного биологического ритма, включая несколько часовых генов (Per1, Per2, Nampt, CLOCK, BMAL1) [17].

2. Участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (CLOCK, BMAL1, PER1, 2, 3) [18].

3. Регуляция процессов нейродегенерации (болезнь Альцгеймера), развитие депрессии (TIM, SIRT, BMAL1, CRY, CLOCK, NPAS2).

4. Нарушение сна (BMAL1, Per, TIM, CRY).

5. Заболевания, ассоциированные с циркадными генами Per1, 2, 3 (старение, хроническое воспаление, инсулинорезистентность, СД2) [19, 20].

Исследования последних лет показывают, что на усиление выработки МТ влияет отсутствие света, прием препаратов, содержащих триптофан, никотиновую кислоту, витамин В6, кальций, магний, антидепрессанты. Повышению уровня МТ в сыворотке крови способствует прием низкокалорийных продуктов [21].

Подавлению синтеза МТ способствует прием противовоспалительных препаратов, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, а также употребление кофеина, курение и алкоголь в вечернее время суток [22].

МТ осуществляет свою функцию посредством мембранных рецепторов МТ1 и МТ2, присутствующих практически во всех тканях человеческого организма и связанных с G-белком [23]. G-белок, в свою очередь, состоит из трех компонентов: эффекторного белка, гетеродимерного G-белка и рецептора, связанного с G-белком.

Внеклеточные сигнальные молекулы МТ связываются с одним из мембранных рецепторов МТ (MT-1 или MT-2), который, в свою очередь, активирует рецептор, связанный с G-белком (последний располагается на внутренней поверхности плазматической мембраны). Далее G-белок активирует (или иногда ингибирует) эффекторный белок, посредством которого в клетке распространяется сигнал. Отметим, что внутриклеточно могут экспрессироваться десятки рецепторов, связанных с G-белком, более шести G-белков и десятки эффекторов. Каждый рецептор регулирует один или несколько G-белков, и каждый G-белок регулирует несколько эффекторов, и каждое взаимодействие имеет различную скорость и эффективность [24].

Y. Suofu et al. установили, что центральные компоненты сигнальной системы GPCR, состоящей из МТ1, связанного с ним G-белка и β-аррестина, находятся в митохондриях нейронов. Авторами указано, что лиганд МТ синтезируется исключительно в матриксе митохондрий и высвобождается органеллой, активирующей путь передачи сигнала МТ1 в митохондриях, ингибируя опосредованное стрессом

высвобождение цитохрома С и активацию каспазы. В эксперименте на мышах авторами было показано, что митохондриальная сверхэкспрессия МТ 1 уменьшает ишемическое повреждение головного мозга, что подтвердило митохондриальный механизм GPCR, способствующий нейрорепротекторному действию МТ [24].

Таким образом, к эффекторам, активность которых регулируется G-белком, относятся внутриклеточные сигнальные молекулы, вызывающие активацию ферментов, образующих или разрушающих вторичные эффекторные белки: аденилатциклазу, фосфодиэстеразу циклоГМФ, фосфолипазу С-β, фосфатидилинозитол-3-киназу, протектиназы, ионные каналы (K⁺, Ca²⁺) и, вероятно, транспортные мембранные белки.

Все вышеописанное обуславливает изменения тканей на клеточном уровне, формируя их архитектуру и физиологическую функцию.

В литературе последних лет имеется несколько публикаций и описаний фундаментальных научных исследований, касающихся возрастных аспектов изменения уровней МТ.

В экспериментальном исследовании О.В. Жуковой были подробно рассмотрены эффекты МТ в отношении процессов старения и продолжительности жизни. Проведенный эксперимент на животных свидетельствовал о том, что длительная стимуляция эпифиза в условиях постоянной темноты независимо от сроков начала воздействия (с ante- или постнатального периода), как и применение экзогенного МТ, замедляет процесс старения. Автором было доказано, что пожизненная световая депривация (с антенатального периода развития) тормозит овуляторный цикл. Автором в процессе работы был использован лузиндол (селективный антагонист рецепторов МТ), при помощи которого было доказано, что блокада МТ-рецепторов способствует ускоренному старению репродуктивной системы, сокращению продолжительности жизни и преждевременной смерти экспериментальных животных. Кроме того, было доказано нефропротекторное действие экзогенного МТ и замедление наступления возрастных нарушений водно-солевого обмена при использовании различных доз экзогенного МТ [25].

Возрастное снижение пиков секреции МТ связывают с нейроэндокринными последствиями для репродуктивной и иммунной системы, имеются доказательства канцерогенеза (в частности, рака молочной железы) и нарушения циркадных ритмов с возникновением структурных изменений в органах репродуктивной системы [26, с. 82–90].

Помимо репродуктивной оси, многими исследованиями доказано участие МТ в регуляции сердечно-сосудистой системы посредством генов CLOCK, BMAL1, Per1, 2, 3 [27, 28]; развитии депрессии и нейродегенерации посредством изменения в генах TIM, SIRT, BMAL1, CRY, CLOCK, NPAS2; процессах старения, хронического воспаления, инсулинорезистентности и развития СД2, которые ассоциируются с циркадными генами Per1, 2, 3, а также ожирения, булимии и расстройств пищевого поведения [29–32].

Заслуживают внимания исследования влияния МТ на сосудистый эндотелий, изменения которого определяют множественные патологические состояния, такие как

гипертония, метаболические нарушения, гестационные осложнения (плацентарную недостаточность, развитие преэклампсии) [33].

В экспериментальной работе на животных Т. Nakaо, Н. Morita было установлено, что МТ и агонист МТ рамелтеон восстанавливает выработку активных форм кислорода и фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS – Ser1177) при повреждении эндотелия сосудов избыточным ангиотензином-2, что обосновывает профилактическое применение МТ при риске развития патологии эндотелия сосудов, в т. ч. при высоком риске развития преэклампсии [34].

Что касается репродуктивной системы, то большинство исследований, связанных с МТ, посвящено участию последнего в развитии и старении половой системы [25], имеются сведения об участии МТ в патогенезе эндометриоза и СПКЯ [35]. Проведены исследования, касающиеся фолликулогенеза, оплодотворения и имплантации, а также патологических симптомов в предменструальном и климактерическом периоде [36, 37].

В отдельных работах показано, что бесплодие, обусловленное нарушением гормональной регуляции, сопровождается снижением или десинхронизацией синтеза МТ [15].

В вопросах вынашивания и особенностей течения беременности также имеются данные об участии МТ, в частности, в развитии гестационного сахарного диабета [38]. Доказано, что МТ участвует в глюконеогенезе и влияет на уровень инсулина, способствуя созданию наиболее оптимального режима энергетического обмена в условиях низкой секреции и высокой чувствительности к инсулину в ночные часы. При снижении или десинхронизации синтеза МТ в период беременности энергетический баланс нарушается, что сопровождается развитием ожирения, инсулинорезистентности, нарушением толерантности к глюкозе. Указанные нарушения связывают с ингибированием цАМФ- и цГМФ-зависимых путей и/или избыточной активностью эффекторных механизмов, связанных с G-белком, – GPR50-рецепторов [39].

ОБСУЖДЕНИЕ


Анализ накопленных сведений о влиянии МТ на репродуктивную систему позволяет выделить несколько критических точек приложения МТ в репродуктологии. Во-первых, это процессы развития, старения и общей патологии, поскольку МТ участвует в процессах становления и инволюции репродуктивной системы. Как было указано выше, блокада его рецепторов ускоряет старение и сокращает продолжительность жизни. Его роль прослеживается в патогенезе таких распространенных состояний, как эндометриоз и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Во-вторых, МТ оказывает влияние на все этапы репродукции. Несмотря на то что данные о прямом влиянии на секрецию ЛГ и овуляцию остаются противоречивыми, убедительно показано, что его антиоксидантный эффект защищает ооциты от окислительного стресса, улучшая их качество [40, 41]. В то же время доказано положительное влияние физиологических доз эндогенного МТ на

секрецию хорионического гонадотропина и дополнительной метаболической поддержки ооцитов и формирование бластоцисты [42, 43]. Как показано выше, МТ улучшает качество эмбрионов и способствует успешной имплантации, положительно влияя на секрецию хорионического гонадотропина и обеспечивая метаболическую поддержку, и, наконец, нарушения синтеза или десинхронизация циркадных ритмов МТ часто сопровождаются бесплодием, особенно связанное с эндокринными нарушениями. Отметим, что одной из наиболее изученных областей является роль МТ в развитии гестационного сахарного диабета (ГСД), поскольку МТ участвует в глюконеогенезе и модулирует чувствительность к инсулину. Его дефицит или нарушение ритма секреции препятствует энергетическому балансу, приводя к инсулинорезистентности, ожирению и нарушению толерантности к глюкозе, вероятно, через механизмы, связанные с GPR50-рецепторами. Кроме того, МТ демонстрирует протективный эффект на сосудистый эндотелий, что обосновывает его потенциальное применение для профилактики преэклампсии. И наконец, вопросы, касающиеся использования МТ в протоколах ЭКО, являются перспективным, но дискуссионным направлением. В пилотных исследованиях на небольшом количестве пациенток были получены противоречивые результаты в показателях частоты наступления клинической беременности и вопросах эффективности дозы эндогенного МТ [40]. В то же время есть убедительные данные о его

положительном воздействии на качество ооцитов и формирование бластоцист, что делает его многообещающим адьювантным средством для метаболической поддержки в циклах ВРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные лабораторные возможности исследования содержания МТ и путей его синтеза позволяют оценить роль МТ в патогенезе тех или иных функциональных и тканевых изменений и, что немаловажно, изыскать новые пути коррекции патологических состояний.

В настоящее время одним из перспективных направлений является поиск путей улучшения результатов программ вспомогательных репродуктивных технологий, в связи с чем дальнейшее исследование эффектов МТ на репродуктивную ось значимо и перспективно. Понимание многогранной роли мелатонина открывает новые пути для патогенетической коррекции широкого спектра гинекологических и репродуктивных нарушений: от синдрома поликистозных яичников и эндометриоза до профилактики осложнений беременности и управления возраст-ассоциированными изменениями репродуктивной системы. 

Поступила / Received 21.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2025
Принята в печать / Accepted 19.09.2025

Список литературы / References

1. Васендин ДВ. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016;3(55):171–178. Режим доступа: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/171-178.pdf>.
Vasendin DV. Biomedical effects of melatonin: some results and prospects of studying. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;3(55):171–178. (In Russ.) Available at: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/171-178.pdf>.
2. Pittendrig CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Ann Rev Physiol*. 1993;55(1):17–54. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.55.030193.000313>.
3. Качурина МС, Зайнетдинова ЛФ, Куренков ЕЛ. Влияние мелатонина на процессы клеточного обновления при генитальном эндометриозе. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(2). Режим доступа: <https://s.science-education.ru/pdf/2018/2/27452.pdf>.
Kachurina MS, Zaynetdinova LF, Kurenkov EL. Melatonin influence on the processes of cell renewal in genital endometriosis. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(2). (In Russ.) Available at: <https://s.science-education.ru/pdf/2018/2/27452.pdf>.
4. Зыбина НН, Тихомирова ОВ. Нарушение секреции мелатонина и эффективность заместительной терапии при расстройствах сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(4-2):92–98. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184292>.
Zybina NN, Tikhomirova OV. Disturbances in melatonin secretion and the efficacy of replacement therapy in sleep disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4-2):92–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184292>.
5. Путилов А. Лауреаты нобелевской премии 2017 по физиологии или медицине – Дж. Холл, М. Росбаш, М. Янг. *Природа*. 2018;(1):81–88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yimbkdx>.
Putilov AA. 2017 Nobel Prize Laureates in Physiology or Medicine: Jeffrey Hall, Michael Rosbash and Michael Young. *Prirada*. 2018;(1):81–88. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yimbkdx>.
6. Хабаров СВ, Стерликова НА. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;29(3):17–31. Режим доступа: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2022/22B3.pdf>.
Khabarov SV, Sterlikova NA. Melatonin and its role in circadian regulation of reproductive function. *Journal of New Medical Technologies*. 2022;29(3):17–31. (In Russ.) Available at: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2022/22B3.pdf>.
7. Seson E, Oishi A, Jokers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signaling in the context of systemic bias. *Brit J. Pharmacol*. 2018;175(16):3263–3280. <https://doi.org/10.1111/bph.13950>.
8. Москалева ПВ, Шнайдер НА, Насырова РФ. Ассоциация полиморфизмов генов DDC (AADC), AANAT и ASMT, кодирующих ферменты синтеза мелатонина, с риском развития психоневрологических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):151–157. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041151>.
Moskaleva PV, Shnayder NA, Nasyrova RF. Association of polymorphic variants of DDC (AADC), AANAT and ASMT genes encoding enzymes for melatonin synthesis with the higher risk of neuropsychiatric disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):151–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041151>.
9. Джериева ИС, Бровкина СС, Решетников ИБ, Комурджянц МС, Зибарев АЛ, Тищенко ЮВ, Куркиева ФТ. Роль мелатонина и его рецепторов в регуляции метаболических процессов. *Главный врач Юга России*. 2022;(4):61–64. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-melatonina-i-ego-retseptorov-v-regulyatsii-metabolicheskikh-protsessov/viewer>.
Dzherieva IS, Brovkina SS, Reshetnikov IB, Komurdzhyants MS, Zibarev AL, Tishchenko YV, Kurkueva FT. The role of melatonin and its receptors in the regulation of metabolic processes. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2022;(4):61–64. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-melatonina-i-ego-retseptorov-v-regulyatsii-metabolicheskikh-protsessov/viewer>.
10. Бакшеев ВИ, Коломоец НМ. Мелатонин: место в системе нейрогуморальной регуляции у человека. Часть 2. *Клиническая медицина*. 2011;89(2):8–13. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/nultzl>.
Bakshiev VI, Kolomoets NM. Melatonin: its role in the system of neurohumoral regulation in man. Part 2. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2011;89(2):8–13. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/nultzl>.
11. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Diaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC et al. Extrpineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(16):2997–3025. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>.
12. Jonsson L, Junggren E, Bremer A, Pedersen S, Landen M, Turesson K et al. Screening of melatonin-related gene mutations in patients with autism spectrum disorders. *BMC Med Genomics*. 2010;3:10. Available at: <https://bmcmedgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1755-8794-3-10>.

13. Москалева ПВ, Шнайдер НА, Насырова РФ. Ассоциация полиморфизмов генов DDC (AADC), AANAT и ASMT, кодирующих ферменты синтеза мелатонина, с риском развития психоневрологических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):151–157. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041151>.
- Moskaleva PV, Shnayder NA, Nasyrova RF. Association of polymorphic variants of DDC (AADC), AANAT and ASMT genes encoding enzymes for melatonin synthesis with the higher risk of neuropsychiatric disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5):151–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041151>.
14. Коновалов СС, Полякова ВО, Дробинцева АО, Кветной ИМ, Кветная ТВ, Линькова НС. Мелатонин: возможность анализа маркера возраст-ассоциированной патологии в буккальном эпителии и моче. *Клиническая медицина*. 2017;95(2):136–139. <http://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-2-136-139>.
- Konovalev SS, Polyakova VO, Drobintseva AO, Kvetnoy IM, Kvetnaia TV, Linkova NS. Melatonin: the possibility to analyse the marker of age-related pathology in the buccal epithelium and urine. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2017;95(2):136–139. (In Russ.) <http://doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-2-136-139>.
15. Романчук НП, Пятин ВФ. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты. *Бюллетень науки и практики*. 2019;5(7):71–85. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>.
- Romanchuk NP, Pyatin VF. Melatonin: neurophysiological and neuroendocrine aspects. *Bulletin of Science and Practice*. 2019;5(7):71–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>.
16. Андреева ЕН, Абсатарова ЮС. Нарушения мелатонинового статуса в гинекологической практике: патогенетические аспекты и терапевтические возможности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):48–53. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222206148>.
- Andreeva EN, Absatarova YuS. Melatonin status disorders in gynecological practice: pathogenetic aspects and therapeutic possibilities. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(6):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20222206148>.
17. Liu K, Yu W, Wei W, Zhang X, Tian Y, Sherif M et al. Melatonin reduces intramuscular fat deposition by promoting lipolysis and increasing mitochondrial function. *J Lipid Res*. 2019;60(4):767–782. <https://doi.org/10.1194/jlr.M087619>.
18. Riho-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and diseases. *Genome Med*. 2019;82. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0704-0>.
19. Дубинина ЕЕ, Щедрина ЛВ, Мазо ГЭ. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 2. *Успехи физиологических наук*. 2021;52(1):31–48. Режим доступа: <https://sciencejournals.ru/view-article>.
- Dubinina EE, Schedrina LV, Mazo GE. The Main Biochemical Aspects of The Pathogenesis of Depression. Part II. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*. 2021;52(1):31–48. (In Russ.) Available at: <https://sciencejournals.ru/view-article>.
20. Курбатова ИВ, Топчиева ЛВ, Немова НН. Циркадные гены и сердечно-сосудистые патологии. *Труды Карельского научного центра РАН*. 2014;(5):3–17. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/thjtpf>.
- Kurbatova IV, Topchieva LV, Nemova NN. Circadian genes and cardiovascular pathology. *Transactions of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences*. 2014;(5):3–17. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/thjtpf>.
21. Цветкова ЕС, Романцова ТИ, Полуэктов МГ, Рунова ГЕ, Глинкина ИВ, Фадеев ВВ. Значение мелатонина в регуляции метаболизма, пищевого поведения, сна и перспективы его применения при экзогенно-конституциональном ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(2):112–114. <https://doi.org/10.14341/omet12279>.
- Tsvetkova ES, Romantsova TI, Poluektov MG, Runova GE, Glinkina IV, Fadeev VV. The importance of melatonin in the regulation of metabolism, eating behavior, sleep, and the prospects for the use of melatonin drugs for obesity treatment. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(2):112–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12279>.
22. Нестерова МВ. Мелатонин – адаптоген с мультимодальными возможностями. *Медицинский совет*. 2015;(18):50–53. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/452>.
- Nesterova MV. Melatonin is an adaptogen with multimodal action. *Meditinskiy Sovet*. 2015;(18):50–53. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/452>.
23. Ovinu S, Buonfiglio DDK, Tchio K, Tosini G. Melatonin signals are a key regulator of glucose homeostasis and energy metabolism. *Front Endocrinology*. 2019;9:488. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00488>.
24. Suofu Y, Li W, Jean-Alphonse FG, Jia J, Khattar NK, Li J et al. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(38):E7997–E8006. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705768114>.
- Johansson LC, Stauch B, McCorvy JD, Han GW, Patel N, Huang XP et al. XFEL structures of the human MT2 melatonin receptor reveal the basis of subtype selectivity. *Nature*. 2019;569(7755):289–292. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1144-0>.
26. Комаров ФИ, Малиновская НК, Рапопорт СИ. *Хронобиология и хрономедицина*. 2-е изд. М.: Изд-во Триада-Х; 2000. 488 с. Режим доступа: <https://spbib.ru/en/catalog/-/books/11246661-khronobiologiya-i-khronomeditsina>.
27. Соловьев ИА, Добровольская ЕВ, Москалев АА. Генетический контроль циркадианных ритмов и старение. *Генетика*. 2016;52(4):393–412. <https://doi.org/10.7868/S001667581604010X>.
- Solovoy IA, Dobrovolskaya EV, Moskalev AA. Genetic control of circadian rhythms and aging. *Russian Journal of Genetics*. 2016;52(4):393–412. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S001667581604010X>.
28. Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, Wongchitrat P, Govitrapong P. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):16848–16884. <https://doi.org/10.3390/ijms150916848>.
29. Delgado-Lara DL, González-Enriquez GV, Torres-Mendoza BM, González-Usigli H, Cárdenas-Bedoya J, Macías-Islas MA et al. The effect of melatonin administration on the clock genes PER1 and BMAL1 in patients with Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110485. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110485>.
30. Андреева ЕН, Григорян ОР, Абсатарова ЮС, Шереметьева ЕВ, Михеев РК. Мелатониновый статус у пациенток с ожирением и дисфункцией яичников в репродуктивном возрасте. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):94–100. <https://doi.org/10.14341/probl12849>.
- Andreeva EN, Grigoryan OR, Absatarova YuS, Sheremeteyeva EV, Mikheev RK. Melatonin status in obese patients with ovarian dysfunction at reproductive age. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(1):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12849>.
31. Grimaldi B, Nakahata Y, Kaluzova M, Masubuchi S, Sassone-Corsi P. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: the interplay of CLOCK and SIRT1. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(1):81–86. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.08.035>.
32. Масютина АА, Гуменок ЛН, Фатовенко ЮВ, Сорокина ЛЕ, Байрамова СС, Алексеенко АИ и др. Изменения микробиоты кишечника и их связь с кортизолом, мелатонином, интерлейкином-6 у лиц с хронической инсомнией. *Вестник РГМУ*. 2021;(2):19–26. Режим доступа: https://vestnik.rsmu.press/files/issues/vestnik.rsmu.press/2021/2021-2_ru.pdf.
- Masyutina AA, Gumenyuk LN, Fatovenko YuV, Sorokina LE, Bayramova SS, Alekseenko AI et al. Changes in gut microbiota composition and their associations with cortisol, melatonin and interleukin 6 in patients with chronic insomnia. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2021;(2):19–26. (In Russ.) Available at: https://vestnik.rsmu.press/files/issues/vestnik.rsmu.press/2021/2021-2_ru.pdf.
33. Голоков ВА, Шнайдер НА, Николаева ТЯ, Голокова ЕА, Москалева ПВ, Насырова РФ. Мелатонин и беременность: нейрофизиология, влияние на патологические состояния матери и плода, участие в фетальном программировании (анализ литературы). *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки»*. 2019;(1):5–18. [https://doi.org/10.25587/SVFO.2019.1\(14\).27471](https://doi.org/10.25587/SVFO.2019.1(14).27471).
- Golokov VA, Schneider NA, Nikolaeva TI, Golokova EA, Moskaleva PV, Nasyrova RF. Melatonin and pregnancy: neurophysiology, influence on the pathological conditions of the mother and fetus, participation in fetal programming (Analysis of literature). *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2019;(1):5–18. (In Russ.) [https://doi.org/10.25587/SVFO.2019.1\(14\).27471](https://doi.org/10.25587/SVFO.2019.1(14).27471).
34. Nakao T, Morita H, Mayemura K, Amiya E, Inazima T, Saito U et al. Melatonin reduces vascular endothelial damage caused by angiotensin II due to its antioxidant properties. *J Pineal Res*. 2013;55(3):287–293. <https://doi.org/10.1111/jpi.12071>.
35. Ярмолинская МИ, Тхазаплизева СШ, Молотков АС, Ткаченко НН, Бородина ВЛ, Андреева НЮ и др. Мелатонин и наружный генитальный эндометриоз: роль в патогенезе и возможности применения в терапии заботления. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(3):51–60. <https://doi.org/10.17816/JOWD68351-60>.
- Yarmolinskaya MI, Tkhazaplizheva SS, Molotkov AS, Tkachenko NN, Borodina VL, Andreyeva NY et al. Genital endometriosis and melatonin: a role in the pathogenesis and its possible use in the treatment of the disease. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):51–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD68351-60>.
36. Семенова НВ. Хронобиологические аспекты нарушений сна у женщин климактерического периода: роль мелатонина (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5):32–37. https://doi.org/10.12737/article_59e71aad2aa777.29348772.
- Semenova NV. Chronobiological aspects of sleep disorders in menopausal women: the role of melatonin (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5):32–37. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_59e71aad2aa777.29348772.
37. Кузнецова ИВ. Менопаузальные симптомы и расстройства сна у женщин: возможности альтернативной терапии. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2019;7(1):85–91. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11012>.
- Kuznetsova IV. Menopausal symptoms and sleep disorders in women: possibilities of alternative therapy. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019;7(1):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-11012>.

38. Айламазян ЭК, Евсюкова ИИ, Ярмолинская МИ. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(1):85–91. <https://doi.org/10.17816/IOWD67185-91>.
Aulamazyan EK, Evsyukova II, Yarmolinskaya MI. The role of melatonin in development of gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/IOWD67185-91>.
39. Арушанян ЭБ. Мелатонин и сахарный диабет (обзор современных экспериментальных данных). *Проблемы эндокринологии*. 2012;(3):35–40. <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/4687>.
Arushanyan EB. Melatonin and diabetes mellitus (an overview of current experimental data). *Problemy Endokrinologii*. 2012;(3):35–40. (In Russ.) <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/4687>.
40. Fernando S, Wallace EM, Vollenhoven B, Lolatgis N, Hope N, Wong M et al. Melatonin in assisted reproductive technologies: a pilot double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Endocrinol*. 2018;9:545. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00545>.
41. Вахлова ОС, Обоскалова ТА. Один из трендов оксидативной протекции в программах экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(4):502–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.140>.
Vakhlova OS, Oboskalova TA. One of the trends of oxidative protection in vitro fertilization programs. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(4):502–514. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.140>.
42. Вахлова ОС, Обоскалова ТА, Квашнина ЕВ, Мухлынина ЕА. Клиническая эффективность программы экстракорпорального оплодотворения на фоне прекоцепционной подготовки с включением мелатонина. *Акушерство и гинекология*. 2022;(6):67–74. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.67-74>.
Vakhlova OS, Oboskalova TA, Kvashnina EV, Mukhlynina EA. Clinical efficacy of in vitro fertilization in patients treated with melatonin during pre-conception care. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;(6):67–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.67-74>.
43. Петров ЮА, Шелемех КЕ, Купина АД. Влияние мелатонина на репродуктивную систему в разные периоды жизни женщины. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2021;2(85):26–31. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/542>.
Petrov YuA, Shelemekh KE, Kupina AD. Influence of melatonin on the reproductive system in different periods of woman life. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021;2(85):26–31. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/542>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Ичмелян, А.Ю. Богдасаров
Написание текста – А.М. Ичмелян, Л.Ю. Давидян, Богдасаров А.Ю.
Обзор литературы – А.М. Ичмелян, Л.Ю. Давидян
Редактирование – А.Ю. Богдасаров
Утверждение окончательного варианта статьи – А.Ю. Богдасаров

Contribution of authors:

Concept of the article – Albert M. Ichmelyan, Azat Yu. Bogdasarov
Text development – Albert M. Ichmelyan, Liana Yu. Davidyan, Azat Yu. Bogdasarov
Literature review – Albert M. Ichmelyan, Liana Yu. Davidyan
Editing – Azat Yu. Bogdasarov
Approval of the final version of the article – Azat Yu. Bogdasarov

Информация об авторах:

Ичмелян Альберт Мисакович, к.м.н., доцент кафедры общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; ichmelyan@rambler.ru
Давидян Лиана Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; dliana2009@mail.ru
Богдасаров Азат Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; azat-01@mail.ru

Information about the authors:

Albert M. Ichmelyan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Operative Surgery with Topographic Anatomy and a course of Dentistry, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; ichmelyan@rambler.ru
Liana Yu. Davidyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; dliana2009@mail.ru
Azat Yu. Bogdasarov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; azat-01@mail.ru

К вопросу профилактики рецидивов посткоитального цистита

Е.В. Кульчавеня^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru
Л.С. Трейвиш², <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>, ms.lubov_tr@mail.ru
Д.П. Холтобин², <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>, urology-avicenna@mail.ru
Е.В. Брижатюк³, <https://orcid.org/0000-0002-2697-4001>, elena.brizhatyuk@yandex.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 Центр семейной медицины «АЛМИТА»; 630132, Россия, Новосибирск, ул. Железнодорожная, д. 12/1
⁴ Городская больница №3; 630056, Россия, Новосибирск, ул. Мухачева, д. 5/4

Резюме

Введение. Посткоитальный цистит (ПКЦ) не выделяют в отдельную форму, рассматривая его как частный случай хронического (рецидивирующего) цистита; обоснованные рекомендации по его лечению отсутствуют.

Цель. Определить сравнительную эффективность фуразидина и комплекса D-маннозы с экстрактом клюквы (БАД Цистениум II) в профилактике рецидивов ПКЦ.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 60 пациенток с хроническим рецидивирующим циститом в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст – $31,2 \pm 4,9$ года). Все пациентки имели не менее 2 рецидивов в течение предшествующих 6 мес., причем как минимум каждый второй эпизод цистита развивался в течение 2–24 ч после полового акта. Пациентки были рандомизированы в две группы по 30 человек: основную (ОГ) и группу сравнения (ГС). В ОГ пациентки принимали Цистениум II по 1 рассасывающейся таблетке за 30–120 мин до полового акта и через 8–12 ч после коитуса. В ГС пациентки получали фуразидин 50 мг за 2 ч до или в течение 2 ч после полового акта.

Результаты. На фоне терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика, однако степень выраженности изменений значительно различалась. По завершении лечения число рецидивов в группе, получавшей Цистениум, оказалось в 9,5 раза ниже, чем в группе, принимавшей фуразидин, тогда как количество половых актов, напротив, в ОГ стало выше в 1,5 раза, чем в ГС. Доля половых актов, после которых у пациенток развивался ПКЦ, в обеих группах значимо уменьшилась: в ОГ – с 63,6 до 2,8%, в ГС – с 62,8 до 38%. Различие между группами было высокодостоверным.

Заключение. В профилактике рецидивов ПКЦ двукратный прием БАД Цистениум II по сравнению с паракоитальным однократным приемом 50 мг фуразидина оказался более эффективным при лучшей переносимости.

Ключевые слова: инфекции нижних мочевыводящих путей, хронический цистит, посткоитальный цистит, лечение, манноза, Цистениум

Для цитирования: Кульчавеня ЕВ, Трейвиш ЛС, Холтобин ДП, Брижатюк ЕВ, Шевченко СЮ. К вопросу профилактики рецидивов посткоитального цистита. *Медицинский совет*. 2025;19(17):15–23. <https://doi.org/10.21518/ms2025-413>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Revisiting the issue of preventing recurrent postcoital cystitis

Ekaterina V. Kulchavenya^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8062-7775>, urotub@yandex.ru
Lyubov S. Treyvish², <https://orcid.org/0000-0002-5435-2955>, ms.lubov_tr@mail.ru
Denis P. Kholto bin², <https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>, urology-avicenna@mail.ru
Elena V. Brizhatyuk³, <https://orcid.org/0000-0002-2697-4001>, elena.brizhatyuk@yandex.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 Family Medicine Center “ALMITA”; 12/1, Zheleznodorozhnaya St., Novosibirsk, 630132, Russia
⁴ City Hospital No. 3; 5/4, Mukhachev St., Novosibirsk, 630056, Russia

Abstract

Introduction. Postcoital cystitis (PCC) is not placed in a separate form of the disease, but rather considered as an isolated case of chronic (recurrent) cystitis; there are no sound recommendations for its treatment.

Aim. To determine the comparative efficacy of Furazidin and the combination of D-mannose and cranberry extract (Cystenium II supplement) in preventing recurrent PCC.

Materials and methods. We observed 60 female patients with chronic recurrent cystitis, aged 18 to 50 years (mean age 31.2 ± 4.9 years). All female patients had at least two recurrences within the previous 6 months, experiencing at least every second episode of cystitis occurring within 2–24 hours after sexual intercourse. The patients were randomized into two groups

of 30 patients each: a treatment group (TG) and a comparator group (CG). The TG patients received Cystenium II at a dose of one lozenge 30–120 minutes before sexual intercourse and 8–12 hours after intercourse. In the CG, patients received Furazidin at a dose of 50 mg 2 hours before or within 2 hours after sexual intercourse.

Results. Both groups showed improvements during the therapy, but the severity of changes varied considerably. Upon completion of the treatment, the number of recurrences in the Cystenium Group was 9.5 times lower than in the Furazidin Group, while the number of sexual intercourses in the TG, in contrast, increased 1.5 times as compared to the CG. The proportion of sexual intercourses which resulted in PCC significantly reduced in both groups: from 63.6% to 2.8% in the TG and from 62.8% to 38% in the CG. The difference between the groups was statistically significant.

Conclusion. The results of this study clearly showed that Cystenium II supplement taken twice daily was more effective and better tolerated than Furazidin at a single paracoital dose of 50 mg to prevent recurrent PCC.

Keywords: lower urinary tract infections, chronic cystitis, postcoital cystitis, treatment, mannose, Cystenium

For citation: Kulchavenya EV, Treyvish LS, Kholto bin DP, Brizhatyuk EV, Shevchenko SYu. Revisiting the issue of preventing recurrent postcoital cystitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):15–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-413>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ни в отечественных руководствах, ни в зарубежных гайдлайнах, ни в международной классификации МКБ-10 посткоитальный цистит (ПКЦ) не выделяют в отдельную форму, рассматривая его как частный случай хронического (рецидивирующего) цистита¹ [1]. Поскольку ПКЦ отсутствует в классификации, отсутствуют и обоснованные рекомендации по его лечению. М. Kwok et al. [2] провели сравнительный анализ рекомендаций по лечению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей от ведущих урологических и неврологических организаций:

- Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU);
- Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE);
- Общества акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC);
- Американской академии семейных врачей (American Academy of Family Physicians, AAFP);
- Мексиканской коллегии специалистов по гинекологии и акушерству (Mexican College of Gynaecology and Obstetrics Specialists, MCGOS);
- Швейцарского общества гинекологии и акушерства (Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics, SSGO);
- Испанского общества инфекционных заболеваний и клинической микробиологии (Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, SSIDCM);
- Немецкой ассоциации научных медицинских обществ (Association of Scientific Medical Societies in Germany);
- а также совместного руководства Американской урологической ассоциации (American Urological Association, AUA), Канадской урологической ассоциации (Canadian Urological Association, CUA), Общества уродинамики, женской тазовой медицины и урогенитальной реконструкции (Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction, SUFU).

Все руководства поддерживали как непрерывную, так и посткоитальную профилактическую антибиотикотерапию. Ни одно из них не было адаптировано для лечения

рецидивирующей осложненной инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Руководства более позднего периода (2023–2024 гг.) вообще не акцентируют внимание на ПКЦ.

Вместе с тем назначать антибактериальные препараты (чаще всего – нитрофурантоин, реже – фосфомицин или сульфаметоксазол/триметоприм) все руководства рекомендуют только тогда, когда исчерпаны возможности неантибактериального лечения (соблюдение половой гигиены, отказ от вагинальных спермицидов, прием фитопрепаратов и др.). В большинстве публикаций, посвященных ПКЦ, это состояние рассматривается как следствие аномального развития уретры, и в качестве метода лечения предлагаются хирургические вмешательства. Наряду с этим существует ряд исследований, показывающих высокую эффективность фитопрепаратов и D-маннозы при ПКЦ. Однако четко сформулированная терапевтическая концепция до настоящего времени не разработана, а сравнительные исследования носят единичный характер.

Цель исследования – определить сравнительную эффективность фуразидина и комплекса D-маннозы с экстрактом клюквы, стандартизированного по проантоцианидинам (ПАЦ) типа А (биологически активная добавка (БАД) Цистениум II), в профилактике рецидивов ПКЦ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 60 пациенток с хроническим рецидивирующим циститом в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст – $31,2 \pm 4,9$ года). Все пациентки имели не менее 2 рецидивов в течение предшествующих 6 мес., причем как минимум каждый второй эпизод цистита развивался в течение 2–24 ч после полового акта.

Критерии включения:

- женщины в возрасте 18–50 лет;
- регулярная половая жизнь (не менее одного полового акта в неделю);
- диагноз «хронический рецидивирующий цистит» (рецидивы не менее 3 раз в год или 2 раза за последние 6 мес.);
- наличие одного полового партнера;
- использование презерватива для контрацепции;
- обострение хронического цистита после полового акта как минимум в половине случаев сексуальной активности.

¹ EAU Guidelines on Urological Infections – 2025. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>.

Критерии исключения:

- заболевания, передающиеся половым путем, включая генитальный герпес;
- аллергия на латекс при использовании латексных презервативов;
- любые хронические инфекционные и соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- ВИЧ-инфекция, наркомания и алкоголизм;
- психические заболевания;
- беременность и лактация;
- прием антибактериальных препаратов в течение последнего месяца;
- пролапс органов тазового дна стадии III и выше;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей;
- интерстициальный цистит;
- камни в мочевыводящих путях;
- опухолевые заболевания мочевыводящих путей;
- аномалии развития мочеполовых органов;
- почечная недостаточность;
- сахарный диабет;
- текущее использование глюкокортикоидов и иммуносупрессоров;
- оперативные вмешательства в анамнезе на органах малого таза или вагинопластика.

Пациентки были рандомизированы в две равные группы по 30 человек: основную (ОГ) и группу сравнения (ГС). В ОГ пациентки принимали Цистениум II по 1 рассасывающейся таблетке за 30–120 мин до полового акта и через 8–12 ч после коитуса. В ГС пациентки получали фуразидин 50 мг за 2 ч до или в течение 2 ч после полового акта.

Цистениум II содержит в 1 таблетке для рассасывания 60 мг витамина С, 36 мг проантоциандинов (ПАЦ) типа А и 450 мг D-маннозы. Фуразидин был выбран в качестве стандартного представителя группы нитрофуранов. В руководствах обычно рекомендуют нитрофурантоин, однако доступный в РФ нитрофурантоин отличается от зарубежного, поэтому слепое копирование европейских гайдлайнов представляется нецелесообразным. Кроме того, российский нитрофурантоин значительно уступает по своим терапевтическим качествам фуразидину [3, 4].

Пациентки проходили три визита: первичный – для оценки критериев включения и исключения и назначения лечения; через месяц – для оценки промежуточного эффекта; финальный визит – через 3 мес. На каждом визите пациентки самостоятельно заполняли русифицированную версию шкалы оценки симптомов острого цистита ACSS (Acute Cystitis Symptom Score) и валидизированную русскоязычную версию шкалы симптомов тазовой боли, императивного, учащенного мочеиспускания PUF (Pelvic Pain and Urgency / Frequency Patient Symptom Scale) [5]. Также оценивали качество жизни. Поскольку этот показатель не был основной целью настоящего исследования, использовали облегченную версию опросника качества жизни SF-36, которая включает пять доменов: общее восприятие здоровья, межличностные взаимоотношения, физическую активность, социальную активность и сексуальную

функцию. Каждый домен оценивался по шкале от 1 (очень плохо) до 5 (превосходно). На 2-м и 3-м визитах также регистрировали нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом изучаемых препаратов.

При возникновении рецидива пациентка совершала дополнительный визит.

Критерии эффективности:

- уменьшение частоты рецидивов ПКЦ;
- увеличение числа половых актов;
- повышение качества жизни;
- первичная конечная точка – количество обострений за 3 мес. терапии и наблюдения.

Вторичные критерии эффективности:

- динамика суммы баллов и их структуры по шкале PUF;
- динамика суммы баллов и их структуры по шкале ACSS;
- динамика суммы баллов и их структуры по шкале SF-36.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007 и Biostat 2009. Статистическая значимость различий количественных признаков была оценена с использованием непараметрических (критерии Манна – Уитни и Вилкоксона) и параметрических (t-критерий Стьюдента) методов. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки обратились к врачу по поводу повторного обострения цистита, развившегося в течение суток после обычного полового акта с постоянным партнером. Во время полового акта все женщины использовали лубриканты, сразу после коитуса практиковали принудительное мочеиспускание и обмывали промежность теплой водой по направлению спереди назад. Гигиенические меры для пациенток были привычными и применялись ими в течение последних лет. Тем не менее цистит рецидивировал, в том числе в посткоитальном периоде.

Все пациентки в течение в среднем $5,4 \pm 1,8$ года (разброс показателя от 2 до 8 лет) наблюдались по поводу хронического рецидивирующего цистита, в связи с чем неоднократно проходили курсы антибактериальной терапии – как по назначению врача, так и по рекомендации фармацевта или на основе сведений, почерпнутых из интернета. Терапия была стандартной: фосфомицина трометамол и препараты нитрофуранового ряда, реже – фторхинолоны. Ни одна пациентка не смогла выделить какой-либо провоцирующий фактор обострения цистита в начале заболевания; только у 5 (8,3%) дебют заболевания был связан с дефлорацией. Вместе с тем по прошествии времени примерно каждый второй эпизод цистита начал возникать после полового акта. Ретроспективно установили, что продолжительность обычного обострения цистита колебалась от 5 до 11 дней (в среднем $6,9 \pm 2,4$), а дизурия, возникшая после полового акта, проходила в течение 2–4 дней (в среднем $2,8 \pm 0,7$).

На 1-м визите сумма баллов по шкале ACSS составила $16,34 \pm 1,68$ в ОГ и $16,74 \pm 2,14$ в ГС, причем вклад домена «качество жизни» был значительным – $7,15 \pm 1,24$ и $7,83 \pm 1,33$ соответственно. Данные представлены в *табл. 1*.

- **Таблица 1.** Сравнительная динамика симптомов по шкале ACSS
- **Table 1.** Comparative assessment of symptoms as measured with the ACSS

Группа	Typical			QoL			Сумма баллов		
	1-й визит	2-й визит	3-й визит	1-й визит	2-й визит	3-й визит	1-й визит	2-й визит	3-й визит
ОГ, n = 30	9,19 ± 2,11	2,98 ± 1,72	1,42 ± 1,18 [!]	7,15 ± 1,24	3,71 ± 2,12	0,81 ± 0,09 [!]	16,34 ± 1,68	5,69 ± 1,33	2,13 ± 0,77 [!]
ГС, n = 30	8,91 ± 3,14	4,02 ± 1,91	3,17 ± 2,29 [!]	7,83 ± 1,33	4,39 ± 2,23	2,79 ± 1,38 [!]	16,74 ± 2,14	7,41 ± 2,39	5,96 ± 1,92 [!]

Примечание. ОГ – основная группа; ГС – группа сравнения; * – различие статистически значимо при сравнении исходных и финальных данных в группе; [!] – различие статистически значимо при сравнении показателей между ГС и ОГ.

- **Таблица 2.** Сравнительная динамика симптомов по шкале PUF
- **Table 2.** Comparative assessment of symptoms as measured with the PUF

Группа	Оценка симптомов			Оценка беспокойства			Сумма баллов		
	1-й визит	2-й визит	3-й визит	1-й визит	2-й визит	3-й визит	1-й визит	2-й визит	3-й визит
ОГ, n = 30	13,4 ± 1,2	7,9 ± 1,3	4,6 ± 0,5 [!]	11,1 ± 1,4	5,4 ± 0,4	3,8 ± 0,9 [!]	24,5 ± 1,3	12,3 ± 0,8	8,4 ± 0,7 [!]
ГС, n = 30	12,9 ± 2,4	11,2 ± 1,7	13,1 ± 0,9 [!]	10,8 ± 1,6	9,9 ± 0,3	12,7 ± 0,8 [!]	23,7 ± 2,0	21,1 ± 2,1	25,8 ± 1,9 [!]

Примечание. ОГ – основная группа; ГС – группа сравнения; * – различие статистически значимо при сравнении при сравнении исходных и финальных данных в группе; [!] – различие статистически значимо при сравнении показателей между ГС и ОГ.

На фоне терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика, однако степень изменений существенно различалась. Если в группе, получавшей Цистениум II, сумма баллов по шкале симптомов ACSS к финальному визиту снизилась более чем в 7 раз, то в группе, принимавшей фуразидин, выраженность симптоматики уменьшилась менее чем в 3 раза, хотя достигнутые значения были достоверны.

По шкале PUF сумма баллов в ОГ была 24,5 ± 1,3, в ГС – 23,7 ± 2,0, причем домен «оценка беспокойства» был почти таким же, как и собственно симптомы. Детальные результаты представлены в *табл. 2*.

По шкале PUF также отмечены статистически значимые различия (*табл. 2*). Как по домену «оценка симптомов», так и по домену «оценка беспокойства» отмечено превосходство группы Цистениум: получены достоверно более высокие показатели как при сравнении исходных и финальных значений, так и при сравнении групп. В ГС статистически значимого улучшения к окончанию периода наблюдения не зафиксировано.

Качество жизни по шкале SF-36 пациентки оценивали невысоко: 14,5 ± 0,4 балла в ОГ и 14,3 ± 0,5 балла в ГС на момент начала исследования. Визуально-цифровая шкала оценки качества жизни SF-36 продемонстрировала более высокую эффективность лечения в ОГ, сумма баллов в которой к финальному визиту достигла 21,9, в то время как в ГС изменения были незначительными (*табл. 3*).

Еще более наглядным оказалось превосходство ОГ при оценке числа рецидивов и количества совершенных половых актов.

Если в месяц, предшествующий терапии, пациентки ОГ имели суммарно 84 рецидива ПКЦ (в среднем 2,8 на пациентку), то через месяц приема Цистениум II их число сократилось до 38 (в среднем 1,3 на пациентку), а через 3 мес. лечения – до 6 (в среднем 0,2 на пациентку). Соответственно, число половых актов в среднем возросло почти в 2 раза: с 4,4 до 7,1 (*рис. 1*).

В ГС мы также отметили снижение частоты рецидивов ПКЦ, что позволило пациенткам увеличить половую

- **Таблица 3.** Оценка качества жизни пациенток в динамике
- **Table 3.** Assessment of changes in quality of life among patients

Домены	Группы	1-й визит	2-й визит	3-й визит	p (между 1-м и 3-м визитом)
Общее восприятие здоровья	ОГ, n = 30	3,2 ± 0,7	3,9 ± 0,2	4,4 ± 0,1	0,0047
	ГС, n = 30	3,1 ± 0,6	3,6 ± 0,1	3,5 ± 0,2	0,058
Межличностные взаимоотношения	ОГ, n = 30	3,9 ± 0,4	4,2 ± 0,2	4,5 ± 0,09	0,032
	ГС, n = 30	3,8 ± 0,4	3,7 ± 0,3	3,6 ± 1,0	0,086
Физическая активность	ОГ, n = 30	2,9 ± 0,2	3,0 ± 0,2	3,8 ± 0,07	0,0017
	ГС, n = 30	2,7 ± 0,3	2,8 ± 0,2	2,9 ± 1,1	0,074
Социальная активность	ОГ, n = 30	3,0 ± 0,9	3,1 ± 0,1	4,5 ± 0,2	0,0034
	ГС, n = 30	3,1 ± 0,8	3,0 ± 0,1	3,2 ± 0,3	0,072
Сексуальная функция	ОГ, n = 30	1,5 ± 0,2	2,7 ± 0,1	4,7 ± 0,2	0,0003
	ГС, n = 30	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,7	1,9 ± 0,4	0,027
Сумма баллов	ОГ, n = 30	14,5 ± 0,4	16,9 ± 0,2	21,9 ± 0,3	0,0002
	ГС, n = 30	14,3 ± 2,5	14,7 ± 3,3	15,0 ± 1,8	0,047

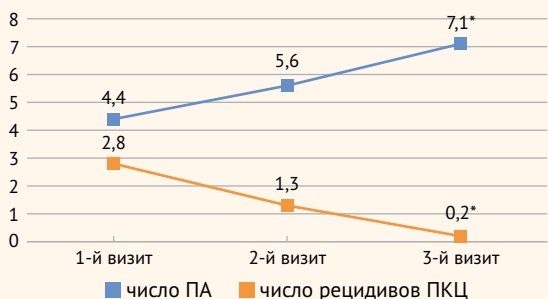
Примечание. ОГ – основная группа; ГС – группа сравнения

активность. Однако пропорция оказалась статистически менее выражена, кривые были практически на уровне изолинии (*рис. 2*). Число рецидивов по завершении лечения в ОГ оказалось в 9,5 раза ниже, чем в ГС ($p < 0,001$), а число половых актов, напротив, в ОГ было в 1,5 раза выше, чем в ГС ($p < 0,05$).

Доля половых актов, после которых у пациенток развивался ПКЦ, в обеих группах значимо уменьшилась: в ОГ – с 63,6 до 2,8%, в ГС – с 62,8 до 38%. Различие между группами было высокодостоверным ($p < 0,001$) (*рис. 3*).

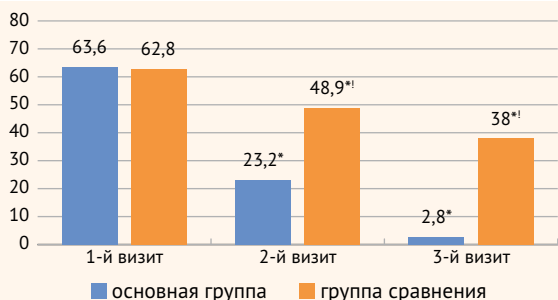
Считаем важным отметить, что в ГС 7 пациенток отметили преходящую тошноту после приема фуразидина. В ОГ побочные эффекты зарегистрированы не были.

- **Рисунок 1.** Пропорция рецидивов и половых актов в основной группе в динамике за 3 мес., n = 30
- **Figure 1.** Changes in the proportions of relapses and intercourses in the treatment group over 3 months, n = 30



ПА – половой акт; ПКЦ – посткоитальный цистит; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями.

- **Рисунок 3.** Доля половых актов (%), сопровождавшихся развитием посткоитального цистита
- **Figure 3.** Proportion of intercourses (%) involving postcoital cystitis



* – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями;
 † – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении между группами.

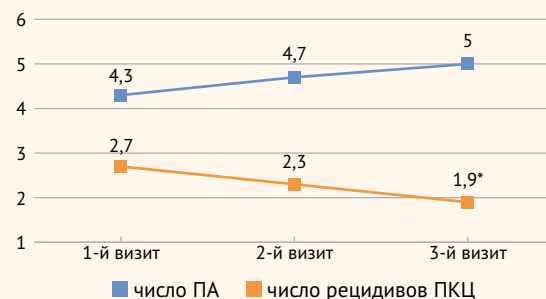
ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное время основной причиной развития ПКЦ считали анатомически низкое расположение наружного отверстия уретры, что способствовало его смещению во время полового акта во влагалище. В литературе низкое расположение мочеиспускательного канала интерпретировали как женскую гипоспадию, влагалищную эктопию или дистопию наружного отверстия уретры [6, 7], что естественным образом подразумевало хирургическую коррекцию аномалии. Есть мнение, что на возникновение ПКЦ влияют анатомия наружных половых органов, в частности малых половых губ, и сдвиг pH влагалища в щелочную сторону, закономерно приводящий к нарушению микробиоты [8]. Эта точка зрения отчасти подтверждается эффективностью пробиотиков, содержащих лактобациллы, в профилактике инфекций нижних мочевыводящих путей [9].

Выделяют еще несколько факторов, способствующих развитию ПКЦ: состояние микробиоты влагалища, узость влагалища относительно размеров полового члена партнера, интенсивность и продолжительность полового акта [10]. Поскольку эти факторы не поддаются устранению оперативным путем, возможны как хирургические, так и консервативные методы лечения больных ПКЦ.

К.Г. Нотов и соавт. [11] установили четкую зависимость между перенесенными инфекциями, передаваемыми

- **Рисунок 2.** Пропорция рецидивов и половых актов в группе сравнения в динамике за 3 мес., n = 30
- **Figure 2.** Changes in the proportions of relapses and intercourses in the comparator group over 3 months, n = 30



ПА – половой акт; ПКЦ – посткоитальный цистит; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями.

половым путем, и вероятностью развития ПКЦ. Эту гипотезу подтверждают и работы других авторов [12, 13].

Пациентки, имеющие двух и более половых партнеров, в наше исследование не включались, поскольку, во-первых, повышался риск инфицирования (практически все ИМП передаются половым путем) [14], а во-вторых, в патогенезе ПКЦ важная роль отводится конгруэнтности половых органов партнеров [15], и мы с высокой степенью вероятности предположили, что размеры полового члена могут существенно различаться.

Публикаций по профилактике обострений хронического цистита, основанных на результатах клинического исследования, немного; в литературе преобладают обзоры. В трех исследованиях, включавших 596 пациенток, сравнивались стратегия непрерывной антибиотикотерапии и прием профилактической дозы антибиотика после полового акта [16]. В одном исследовании оценивали эффективность приема антибиотика в течение нескольких дней подряд ежемесячно, что трактовалось как прерывистое лечение [17]. Существенной разницы в эффективности непрерывных и прерывистых профилактических курсов не обнаружили.

A. Stapleton et al. сравнили посткоитальную антибиотикопрофилактику с плацебо [18]. 16 пациенток принимали посткоитально триметоприм/сульфаметоксазол, а 11 женщин получали плацебо в течение 6 мес. За это время в группе триметоприма/сульфаметоксазола обострение ПКЦ отмечено лишь у 2 пациенток (0,3 рецидива в среднем). В группе плацебо этот показатель был достоверно хуже и составил в среднем 3,6 рецидива [18].

В исследовании A. Pfau и T.G. Sacks 31 пациентка с рецидивирующими ИМП получала посткоитальную профилактику цефалексином однократно после полового акта. До включения в исследование у этих пациенток было зафиксировано 127 эпизодов цистита в течение полугода. На фоне посткоитальной профилактики цефалексином был отмечен всего 1 эпизод цистита в течение 12 мес. [19]. Эти же авторы изучали эффективность посткоитальной профилактики фторхинолонами и также отметили существенное снижение частоты рецидивов ПКЦ [20]. Посткоитальная профилактика ципрофлоксацином оказалась столь же эффективной, как и длительная ежедневная профилактика, но при этом суммарная доза

антибиотика была значительно меньше [16]. Другие авторы также придерживаются этой точки зрения, отмечая, что посткоитальная профилактика сопоставима по эффективности с ежедневным приемом антибиотиков [21].

Следует отметить, что исследования с фторхинолонами проведены в 1994–1997 гг., когда резистентность уропатогенов к этой группе антибиотиков еще не приобрела драматический характер.

Важным моментом являются неизбежные НЯ, сопровождающие антибиотикопрофилактику. Наиболее частыми НЯ были желудочно-кишечные расстройства (включая тошноту), оральные или вагинальные кандидозы и аллергические реакции. Пациентки, принимавшие нитрофурантоин, чаще отказывались от участия в исследовании, хотя количество зарегистрированных побочных эффектов у пациенток, включенных в исследование, было сопоставимо с таковым при применении других антибиотиков [22]. Ни почечная недостаточность, ни энтероколит, вызванный *S. difficile*, не упоминались в качестве возможных НЯ, что свидетельствует о неполном учете побочных эффектов [23]. Наибольшая частота побочных реакций наблюдалась при применении нитрофурантоина [21].

Б.К. Комяков и соавт. сопоставили эффективность 50 мг нитрофурантоина и поливалентного пиобактериофага Секстафаг у больных ПКЦ; оба препарата пациентки принимали в первые полчаса после полового акта. Длительность наблюдения составила 3 мес. Авторы отметили примерно одинаковую эффективность в обеих группах, однако в группе нитрофурантоина каждая четвертая пациентка отмечала те или иные НЯ [24].

Неантибиотические профилактические стратегии борьбы с ИМП включают поведенческую терапию (мочеиспускание до и/или после полового акта, подмывание спереди назад и т. д.), изменение диеты, увеличение потребления воды, подкисление мочи аскорбиновой кислотой (витамином С), применение клюквы в качестве пищевой добавки, пероральные или вагинальные пробиотики, местные или пероральные эстрогены, соли метенамина и иммуномодуляторы [25–29]. Отмечается, что в настоящее время не существует единственно верного подхода к лечению пациенток с ПКЦ, поэтому необходим индивидуальный подбор терапии [30].

В клинических рекомендациях и гайдлайнах «Цистит у женщин» [1] указано, что при рецидивах цистита, четко связанных с половым актом, нитрофурантоин рекомендуется назначать до или после полового акта, но только при неэффективности прочих средств. Среди этих средств одним из самых перспективных является моносахарид D-манноза. После перорального приема манноза абсорбируется быстро (30 мин до достижения мочевых путей) и выводится с мочой [31]. D-манноза блокирует адгезию патогена к уротелию, связываясь с FimH с высокой степенью сродства. Кроме того, D-манноза является мощным ингибитором образования биопленок, что было подтверждено в исследованиях *in vitro* [32, 33].

Описан интересный опыт применения БАД на основе D-маннозы и экстракта клюквы [34]. Больным хроническим циститом в стадии обострения однократно назначали фосфомицина трометамол, рекомендовали полный половой покой и прием БАД на основе D-маннозы и экстракта клюквы в течение 14 дней. Затем сексуальную жизнь разрешали при

условии приема этой пищевой добавки за 30 мин до каждого полового акта в течение 2 мес. Через месяц после окончания приема БАД оценивали результаты как по субъективным критериям, так и по состоянию тазовой гемодинамики. Авторы зафиксировали значительное улучшение микроциркуляции в стенке уретры и положительную динамику в отношении тазового венозного кровотока. У пациенток, получавших прекоитальную профилактику, рецидивы цистита наблюдались в 3 раза реже, чем в контрольной группе, где ограничились только антибактериальной терапией [34].

В другом исследовании оценивали эффективность D-маннозы по сравнению с нитрофурантоином в профилактике рецидивирующих ИМП у 308 пациенток. 1-я группа (n = 103) получала 2 г D-маннозы ежедневно в течение 6 мес., 2-я (n = 103) – 50 мг нитрофурантоина ежедневно, а 3-я (n = 102) не получала профилактического лечения. В течение полугода рецидив ИМП развился у 15 (14,6%) пациенток в группе D-маннозы, у 21 (20,4%) – в группе нитрофурантоина и у 62 (60,8%) – в группе без профилактики. У пациенток в группе D-маннозы риск побочных эффектов был значительно ниже, чем в группе нитрофурантоина ($p < 0,0001$). Авторы заключают, что D-манноза значительно снизила риск рецидива ИМП, по эффективности не уступая нитрофурантоину, но превосходя его в плане переносимости [35].

Изучали эффективность БАД, содержащей 1,5 г D-маннозы и 1,5 г инулина, в профилактике рецидивов ПКЦ. БАД назначали в течение 2 ч после полового акта и повторно через 12 ч. Авторы отметили, что уже в первые 3 мес. лечения частота рецидивов ПКЦ была в 2,9 раза ниже, чем у больных, не получавших посткоитальную профилактику. В последующие 3 мес. это различие увеличилось до 5,3 раза [36].

Показано, что прием D-маннозы в дозе 900 мг перед половым актом снижает частоту рецидивов ПКЦ в 3 раза [37]. В препарате Цистениум II в двух дозах для посткоитальной профилактики циститов содержится 900 мг D-маннозы.

В сравнительном исследовании D-манноза показала наибольшую эффективность в профилактике обострений цистита, за ней следовали фосфомицин (второе место) и нитрофурантоин (третье место) [38]. Таким образом, целесообразность применения D-маннозы как средства профилактики рецидива ПКЦ подтверждена.

Прием комплекса D-маннозы, экстракта клюквы и витамина D в течение 6 ч после полового акта привел через 3 мес. к снижению частоты рецидивов ПКЦ в 3 раза. Через полгода регулярного посткоитального приема ни у одной из пациенток не было зафиксировано рецидива заболевания. В то же время в группе сравнения за весь период наблюдения у 43 пациенток отмечено в общей сложности 129 обострений ПКЦ [39].

Несомненна терапевтическая роль экстракта плодов клюквы, стандартизированного по содержанию ПАЦ типа А. Благодаря содержанию ПАЦ типа А, БАД Цистениум II обладает антиадгезивным действием, оказывает антиоксидантный, противовоспалительный, диуретический и антимикробный эффекты. Полифенолы клюквы действуют в фазе адгезии бактерий к уроэпителиальным клеткам, отключая или ингибируя прикрепление уропатогенной *E. coli* к уротелию и, следовательно, предотвращая бактериальную

колониализацию и прогрессирование ИМП [40]. Другим механизмом активности клюквы является снижение экспрессии Р-фимбрий в *E. coli* за счет изменения конформации поверхностных молекул, что было продемонстрировано в эксперименте *in vitro* [41]. Экстракт клюквы стимулирует врожденную иммунную защиту за счет повышенной секреции белка Тамма – Хорсфалла, который является механизмом неспецифической устойчивости организма к инфекциям и ингибирует адгезию бактерий к клеткам-хозяевам [42, 43]. Анализ 20 исследований (3 091 участник) показал снижение частоты рецидивов ИМП на 54% и частоты применения антибиотиков на 59% при употреблении клюквенного сока по сравнению с отсутствием лечения [44]. Кокрейновский обзор, включающий 50 клинических исследований (8 857 рандомизированных участников), установил, что продукты из клюквы снижали риск симптоматических ИМП с бактериурией у женщин с рецидивирующими ИМП, у детей и у людей с риском развития ИМП после хирургического вмешательства [45]. Согласно клиническим исследованиям зависимости «доза – эффект», оценивающим оптимальную дозу экстракта клюквы для антиадгезивного эффекта мочи, количественное определение ПАЦ требует стандартизированных методов и должно составлять не менее 36 мг/день [46, 47]. В препарате Цистениум II в 2 таблетках содержится 72 мг экстракта клюквы, стандартизированного по ПАЦ типа А. Исследования показали, что препараты, не стандартизированные по ПАЦ клюквы или содержащие низкую дозировку, не оказывают профилактического эффекта на рецидивы ИМП².

БАД Цистениум II содержит также 60 мг витамина С в каждой рассасывающейся таблетке. Известно, что витамин С (аскорбиновая кислота) обладает антиоксидантной

и антимикробной активностью. Микробные инфекции вызывают высвобождение активных форм кислорода (АФК) фагоцитами, а витамин С, являясь важным коферментом в механизме окислительного стресса, способен инактивировать АФК [48]. Предполагается, что витамин С снижает адгезию и колонизацию микроорганизмами уретерия, что послужило основанием для применения его в профилактике ИМП [49]. В исследовании, включавшем 110 беременных женщин, назначение 100 мг аскорбиновой кислоты в день в течение 3 мес. привело к снижению частоты симптоматических ИМП с 29,1 до 12,7% [50].

Таким образом, состав БАД Цистениум является патогенетически обоснованным в лечении пациенток с ПКЦ. Наше исследование подтвердило более высокую эффективность этого терапевтического комплекса по сравнению с нитрофуранами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двукратный прием БАД Цистениум II по сравнению с паракитоальным однократным приемом 50 мг фуразидина оказался более эффективным при лучшей переносимости. Число рецидивов ПКЦ по завершении лечения в группе, получавшей Цистениум, оказалось в 9,5 раза ниже, чем в группе, принимавшей фуразидин, а число половых актов, напротив, в ОГ стало выше в 1,5 раза, чем в ГС. Доля половых актов, после которых у пациенток развивался ПКЦ, в обеих группах значительно уменьшилась: в ОГ – с 63,6 до 2,8%, в ГС – с 62,8 до 38%. Различия между группами было высокодостоверным.

Поступила / Received 15.07.2025
Поступила после рецензирования / Revised 13.08.2025
Принята в печать / Accepted 14.08.2025

² EAU Guidelines on Urological Infections – 2025. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>.

Список литературы / References

1. Перепанова ТС, Ходырева ЛА, Зайцев АВ. *Цистит у женщин: клинические рекомендации*. М.; 2024. 40 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/14_3.
2. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, Graves B, Paterson DL, Harris PNA et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int*. 2022;130(Suppl. 3):11–22. <https://doi.org/10.1111/bju.15756>.
3. Пушкарь ДЮ, Берников АН, Раснер ПИ, Бормотин АВ, Дьяков ВВ, Шведов АМ. Фуразидин (Фурамаг®) в лечении острого и рецидивирующего цистита у женщин. *Вестник урологии*. 2024;12(6):83–88. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-6-83-88>.
4. Pushkar DY, Bernikov AN, Rasner PI, Bormotin AV, Dyakov VV, Shvedov AM. Furazidine (Furamag®) in the management of acute and recurrent cystitis in women. *Urology Herald*. 2024;12(6):83–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2024-12-6-83-88>.
5. Рафальский ВВ, Цапкова АА, Михайлова ЛВ. Оценка чувствительности *Escherichia coli* к производным нитрофурана – важная проблема в условиях роста антимикробной резистентности. *Урология*. 2025;(3):81–88. <https://doi.org/10.18565/urology.2025.3.81-88>.
6. Rafalskiy VV, Tsapkova AA, Mikhailova LV. Assessment of the sensitivity of *Escherichia coli* to nitrofurans derivatives – an important issue in the context of growing antimicrobial resistance. *Urologia*. 2025;(3):81–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2025.3.81-88>.
7. Аль-Шукри СХ, Кузьмин ИВ, Слесаревская МН, Игнашов ЮА. Применение русскоязычной версии шкалы симптомов тазовой боли, urgency и частоты мочеиспускания (PUF Scale) у больных с синдромом болезненного мочевого пузыря. *Урологические ведомости*. 2017;7(2):5–9. <https://doi.org/10.17816/uroved725-9>.
8. Al-Shukri SKh, Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Ignashov YuA. Use of the russian version of pelvic pain and urgency/frequency patient symptom scale (PUF scale) in patients with the bladder pain syndrome. *Urology Reports (St Petersburg)*. 2017;7(2):5–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/uroved725-9>.
9. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
10. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
11. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
12. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
13. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
14. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
15. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
16. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
17. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
18. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
19. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
20. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
21. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
22. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
23. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
24. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
25. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
26. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
27. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
28. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
29. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
30. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
31. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
32. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
33. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
34. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
35. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
36. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
37. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
38. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
39. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
40. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
41. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
42. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
43. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
44. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
45. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
46. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
47. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
48. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
49. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
50. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
51. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
52. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
53. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
54. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
55. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
56. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
57. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
58. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
59. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
60. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
61. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
62. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
63. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
64. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
65. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
66. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
67. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
68. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
69. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
70. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
71. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
72. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
73. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
74. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
75. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
76. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
77. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
78. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
79. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
80. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
81. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
82. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
83. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
84. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
85. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
86. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
87. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
88. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
89. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
90. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
91. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
92. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
93. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
94. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
95. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
96. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
97. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
98. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
99. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*
100. Деревяно ТИ. Женская гипоспадия как причина хронического рецидивирующего цистита: диагностика и лечение. *Эффективная фармако-*

- of chronic cystitis. *Siberian Medical Review*. 2023;(5):59–65. (In Russ.) Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/2353_8_notov.pdf.
12. Кульчавеня ЕВ, Шевченко СЮ. Особенности лечения больных посткоитальным циститом (предварительные результаты). *Медицина и образование в Сибири*. 2015;(2):23–25. Режим доступа: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/69>.
 - Kulchavenya EV, Shevchenko SY. Features of treatment of patients with post-coital cystitis (preliminary results). *Medicine and Education in Siberia*. 2015;(2):23–25. (In Russ.) Available at: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/69>.
 13. Зайцев АВ, Касян ГР, Спивак ЛГ. Цистит. *Урология*. 2017;(1s):34–44. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/articles/Cistit-2.html>.
 - Zaitsev AV, Kasyan GR, Spivak LG. Cystitis. *Urologia*. 2017;(1s):34–44. (In Russ.) Available at: <https://urologyjournal.ru/articles/Cistit-2.html>.
 14. Кульчавеня ЕВ. Туберкулёз и другие урогенитальные инфекции как заболевания, передающиеся половым путём. *Вестник урологии*. 2023;11(1):177–183. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-1-177-183>.
 - Kulchavenya EV. Tuberculosis and other urogenital infections as sexually transmitted diseases. *Urology Herald*. 2023;11(1):177–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-1-177-183>.
 15. Коган МИ, Набер КГ (ред.). *Цистит инфекционный у женщин*. М.: Медконгресс; 2024. 204 с.
 16. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol*. 1997;157(3):935–939. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65087-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65087-0).
 17. Guibert J, Humbert G, Meyrier A, Jardin A, Vallancien G, Piccoli S, Delavault P. Antibio-prevention of recurrent cystitis. A randomized double-blind comparative trial of 2 dosages of pefloxacin. *Presse Med*. 1995;24(4):213–216. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7899366/>.
 18. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA*. 1990;264(6):703–706. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450060049027>.
 19. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women by postcoital administration of cephalixin. *J Urol*. 1989;142(5):1276–1278. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)59055-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)59055-9).
 20. Pfau A, Sacks TG. Effective postcoital quinolone prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women. *J Urol*. 1994;152(1):136–138. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32837-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32837-9).
 21. Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001209. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001209.pub2>.
 22. Muller AE, Verhaegh EN, Harbarth S, Mouton JW, Huttner A. Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(6):355–362. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.08.003>.
 23. Jent P, Berger J, Kuhn A, Trautner BW, Atkinson A, Marschall J. Antibiotics for Preventing Recurrent Urinary Tract Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(7):ofac327. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac327>.
 24. Комяков БК, Шевнин МВ, Асланов БИ, Гончаров АЕ. Применение препаратов бактериофагов при посткоитальном цистите. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2024;17(4):134–139. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-134-139>.
 - Komyakov BK, Shevnin MV, Aslanov BI, Goncharov AE. Use of bacteriophages in postcoital cystitis. *Experimental and Clinical Urology*. 2024;17(4):134–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-4-134-139>.
 25. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2018;15(12):750–776. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0106-x>.
 26. Orešnik M, Khodyreva LA, Bernikov AN, Kupriyanov YA, Arefieva OA, Pushkar DY. Prospective Study on the Efficacy and Safety of Uronext® in Parallel Groups in Women with Acute Cystitis. *EC Gynaecology*. 2024;13(2):1–13. Available at: <https://eiconet.net/assets/ecgy/pdf/ECGY-13-00940.pdf>.
 27. Percival SL, Suleman L, Vuotto C, Donelli G. Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: risk, tolerance and control. *J Med Microbiol*. 2015;64(Pt 4):323–334. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000032>.
 28. Al-Qahtani M, Safan A, Jassim G, Abadla S. Efficacy of anti-microbial catheters in preventing catheter associated urinary tract infections in hospitalized patients: A review on recent updates. *J Infect Public Health*. 2019;12(6):760–766. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.09.009>.
 29. Castelló T, Girona L, Gómez MR, Mena Mur A, García L. The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. *Spinal Cord*. 1996;34(10):592–593. <https://doi.org/10.1038/sc.1996.105>.
 30. Сильчук НА, Нечипоренко АН, Корсак ВЭ, Князюк АС. Хронический рецидивизирующий посткоитальный цистит: современный взгляд на проблему. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022;20(4):374–379. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-4-374-379>.
 - Silchuk NA, Nechiporenko AN, Korsak VE, Kniazuk AS. Chronic recurrent postcoital cystitis: a modern view on the problem. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(4):374–379. (In Russ.) <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-4-374-379>.
 31. Hills AE, Patel A, Boyd P, James DC. Metabolic control of recombinant monoclonal antibody N-glycosylation in GS-NS0 cells. *Biotechnol Bioeng*. 2001;75(2):239–251. <https://doi.org/10.1002/bit.10022>.
 32. Klein T, Abgottspon D, Wittwer M, Rabbani S, Herold J, Jiang X et al. FimH antagonists for the oral treatment of urinary tract infections: from design and synthesis to in vitro and in vivo evaluation. *J Med Chem*. 2010;53(24):8627–8641. <https://doi.org/10.1021/jm101011y>.
 33. Cusumano CK, Pinkner JS, Han Z, Greene SE, Ford BA, Crowley JR et al. Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3(109):109ra115. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003021>.
 34. Навишчаникова НА, Крупин ВН, Zubova SYu. Профилактика посткоитального цистита у женщин. *Медицинский альманах*. 2022;(2):63–71. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uzantf>.
 - Nashivchnikova NA, Krupin VN, Zubova SYu. Prevention of postcoital cystitis in women. *Medical Almanac*. 2022;(2):63–71. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/uzantf>.
 35. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79–84. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>.
 36. Кузьмин ИВ, Слесаревская МН, Аль-Шукри СХ. Неантибактериальная профилактика посткоитального цистита у женщин. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):209–217. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-209-217>.
 - Kuzmin IV, Slesarevskaya MN, Al-Shukri SKh. Non-antibiotic prevention of postcoital cystitis in women. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):209–217. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-209-217>.
 37. Цуканов АЮ, Мирзакадиев АА. Прекоитальная профилактика острого цистита, связанного с половым актом. *Эффективная фармако-терапия*. 2020;16(20):6–10. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ctvthio>.
 - Tsukanov AYU, Mirzakadiyev AA. Precoital Prevention of Acute Cystitis Associated with Sexual Intercourse. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(20):6–10. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ctvthio>.
 38. Nalliah S, Fong JSH, Yi Thor AY, Lim OH. The use of chemotherapeutic agents as prophylaxis for recurrent urinary tract infection in healthy non-pregnant women: A network meta-analysis. *Indian J Urol*. 2019;35(2):147–155. https://doi.org/10.4103/iju.IJU_378_18.
 39. Неймарк АИ, Неймарк БА, Ноздрачев НА, Ковалева ЮС, Раздорская МВ, Мельник МА. Возможности профилактики посткоитального цистита. *Урология*. 2022;(3):33–41. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.3.33-41>.
 - Neymark AI, Neymark BA, Nozdrachev NA, Kovaleva YuS, Razdorskaya MV, Melnik MA. Possibilities for the prevention of postcoital cystitis. *Urologia*. 2022;(3):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2022.3.33-41>.
 40. González de Llano D, Liu H, Khoo C, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Some New Findings Regarding the Antiadhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic Bacteria. *J Agric Food Chem*. 2019;67(8):2166–2174. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05625>.
 41. Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics*. 2012;67(6):661–668. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(06\)18](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(06)18).
 42. Scharf B, Schmidt TJ, Rabbani S, Stork C, Dobrindt U, Sendker J, Ernst B, Hensel A. Antiadhesive natural products against uropathogenic E. coli: What can we learn from cranberry extract? *J Ethnopharmacol*. 2020;257:112889. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112889>.
 43. Scharf B, Sendker J, Dobrindt U, Hensel A. Influence of Cranberry Extract on Tamm-Horsfall Protein in Human Urine and its Antiadhesive Activity Against Uropathogenic Escherichia coli. *Planta Med*. 2019;85(2):126–138. <https://doi.org/10.1055/a-0755-7801>.
 44. Moro C, Phelps C, Veer V, Jones M, Glasziou P, Clark J et al. Cranberry Juice, Cranberry Tablets, or Liquid Therapies for Urinary Tract Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2024;10(6):947–957. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2024.07.002>.
 45. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;4(4):CD001321. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub6>.
 46. Howell AB, Botto H, Combesure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T et al. Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:94. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-94>.
 47. Lavigne JP, Bourg G, Combesure C, Botto H, Sotto A. In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic Escherichia coli virulence after consumption of commercial Vaccinium macrocarpon (cranberry) capsules. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(4):350–355. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01917.x>.
 48. Liu Z, Ren Z, Zhang J, Chuang CC, Kandaswamy E, Zhou T, Zuo L. Role of ROS and Nutritional Antioxidants in Human Diseases. *Front Physiol*. 2018;9:477. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00477>.
 49. Habash MB, Van der Mei HC, Busscher HJ, Reid G. The effect of water, ascorbic acid, and cranberry derived supplementation on human urine and uropathogen adhesion to silicone rubber. *Can J Microbiol*. 1999;45(8):691–694. <https://doi.org/10.1139/w99-065>.
 50. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vázquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(7):783–787. <https://doi.org/10.1080/00016340701273189>.

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:

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

Трейвиш Любовь Степановна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, заведующая гинекологическим отделением, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; ms.lubov_tr@mail.ru

Холтобин Денис Петрович, д.м.н., руководитель Клиники урологии, Клинический госпиталь «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»; 630132, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7; urology-avicenna@mail.ru

Брижатюк Елена Владимировна, к.м.н., врач-уролог, Центр семейной медицины «АЛМИТА»; 630132, Россия, Новосибирск, ул. Железнодорожная, д. 12/1; elena.brizhatyuk@yandex.ru

Шевченко Сергей Юрьевич, к.м.н., врач-уролог, 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 Phthisiopulmonology, 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

Lubov S. Treyvish, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Head of the Gynecological Department, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; ms.lubov_tr@mail.ru

Denis P. Kholto bin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Urology Clinic, Clinical Hospital "Avicenna" of Group of Companies "Mother and Child"; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630132, Russia; urology-avicenna@mail.ru

Elena V. Brizhatyuk, Cand. Sci. (Med.), Urologist, Family Medicine Center "ALMITA"; 12/1, Zheleznodorozhnaya St., Novosibirsk, 630132, Russia; elena.brizhatyuk@yandex.ru

Sergey Yu. Shevchenko, Cand. Sci. (Med.), Urologist, Deputy Chief Physician, City Hospital No. 3; 5/4, Mukhachev St., Novosibirsk, 630056, Russia; shevchenko_s@list.ru

Влияние пролактина на течение экстрасистолической аритмии у женщин в период лактации

Р.Ф. Рахматуллин¹, <https://orcid.org/0000-0002-2157-544X>, pgu-vb2004@mail.ru
 Ф.К. Рахматуллин¹, <https://orcid.org/0000-0002-0253-6904>, pgu-vb2004@mail.ru
 Ю.А. Кандрашкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru
 М.А. Останин², mr.ostanin.maksim@mail.ru

¹ Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40

² Пензенский городской родильный дом; 440047, Россия, Пенза, проспект Победы, д. 122

Резюме

Введение. Оценка влияния диспролактинемии при лактации у женщин на течение экстрасистолической аритмии представляется важной для кардиологии и акушерства. В исследованиях на мышах было отмечено проаритмическое действие пролактина. Однако влияние пролактина на сердечную реполяризацию, а также функцию щитовидной железы у женщин в период лактации в настоящее время является недостаточно изученным.

Цель. Изучить влияние диспролактинемии при лактации у женщин на тиреоидные гормоны, электрокардиографические, гемодинамические показатели сердца и количество экстрасистол.

Материалы и методы. Обследованы 33 женщины в период лактации с нормальным уровнем пролактина и эутиреозом, 34 – с гиперпролактинемией и субклиническим гипотиреозом, 28 – с гиперпролактинемией и манифестным гипотиреозом, 32 – с гипопролактинемией и субклиническим тиреотоксикозом и 25 – с гипопролактинемией и манифестным тиреотоксикозом. Методы исследования включали: регистрацию электрокардиографии (ЭКГ), электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца, эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), определение уровня пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4 св.)

Результаты. Корреляционный анализ показал, что в период лактации увеличение и уменьшение уровня пролактина сопровождается повышением количества экстрасистол ($r = 0,975$, $p < 0,001$; $r = 0,973$, $p < 0,001$). Регрессионный анализ выявил, что в период лактации увеличение уровня пролактина свыше 57,19 нг/мл сопровождается увеличением количества экстрасистол. Чувствительность метода составила 66,7%, специфичность – 92,9%, AUC = 0,837.

Выводы. В период лактации у женщин определена связь между уровнем пролактина, ТТГ и количеством экстрасистол. Увеличение и уменьшение уровня пролактина сопровождается повышением количества экстрасистол. Гиперпролактинемия и гипопролактинемия оказывают влияние на клиническое течение экстрасистолии и скорость проведения возбуждения по проводящим структурам сердца.

Ключевые слова: пролактин, экстрасистолия, лактация, гипотиреоз, тиреотоксикоз

Для цитирования: Рахматуллин РФ, Рахматуллин ФК, Кандрашкина ЮА, Останин МА. Влияние пролактина на течение экстрасистолической аритмии у женщин в период лактации. *Медицинский совет.* 2025;19(17):24–31. <https://doi.org/10.21518/ms2025-443>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of prolactin on the course of extrasystolic arrhythmia in women during lactation

Ruslan F. Rakhmatullov¹, <https://orcid.org/0000-0002-2157-544X>, pgu-vb2004@mail.ru
 Fagim K. Rakhmatullov¹, <https://orcid.org/0000-0002-0253-6904>, pgu-vb2004@mail.ru
 Yulia A. Kandrashkina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru
 Maksim A. Ostanin², mr.ostanin.maksim@mail.ru

¹ Penza State University; 40, Krasnaya St., Penza, 440026, Russia

² Penza City Maternity Hospital; 122, Pobedy Ave., Penza, 440047, Russia

Abstract

Introduction. Evaluation of the effect of dysprolactinemia during lactation in women on the course of extrasystolic arrhythmia seems important for cardiology and obstetrics. Proarrhythmic effect of prolactin was noted in studies on mice. However, the effect of prolactin on cardiac repolarization, as well as thyroid function in women during lactation, is currently insufficiently studied.

Aim. To study the effect of dysprolactinemia during lactation in women on thyroid hormones, electrocardiographic, hemodynamic parameters of the heart and the number of extrasystoles.

Materials and methods. The study included 33 lactating women with normal prolactin levels and euthyroidism, 34 with hyperprolactinemia and subclinical hypothyroidism, 28 with hyperprolactinemia and overt hypothyroidism, 32 with hypoprolac-

tinemia and subclinical thyrotoxicosis, and 25 with hypoprolactinemia and overt thyrotoxicosis. The study methods included: electrocardiography (ECG) recording, electrophysiological study (EPS) of the heart, echocardiography (EchoCG), 24-hour Holter ECG monitoring (HM ECG), determination of prolactin, thyroid-stimulating hormone (TSH), and free thyroxine (free T4).

Results. Correlation analysis showed that during lactation, an increase and decrease in prolactin levels are accompanied by an increase in the number of extrasystoles ($r = 0.975, p < 0.001$; $r = 0.973, p < 0.001$). Regression analysis revealed that during lactation, an increase in prolactin levels over 57.19 ng/ml is accompanied by an increase in the number of extrasystoles. The sensitivity of the method was 66.7%, specificity – 92.9%, AUC = 0.837.

Conclusions. During lactation, women were found to have a relationship between prolactin, TSH and the number of extrasystoles. An increase and decrease in prolactin levels are accompanied by an increase in the number of extrasystoles. Hyperprolactinemia and hypoprolactinemia affect the clinical course of extrasystole and the rate of excitation conduction through the conduction structures of the heart.

Keywords: prolactin, extrasystole, lactation, hypothyroidism, thyrotoxicosis

For citation: Rakhmatullof RF, Rakhmatullof FK, Kandrashkina YuA, Ostanin MA. The effect of prolactin on the course of extrasystolic arrhythmia in women during lactation. *Meditinskii Sovet.* 2025;19(17):24–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-443>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования как в России, так и за рубежом посвящены изучению диспролактинемических синдромов как патогенетических факторов, влияющих на развитие нарушений функции щитовидной железы, а также на широкий спектр заболеваний внутренних органов [1–3].

Щитовидная железа играет ключевую роль в поддержании нормальной жизнедеятельности организма и его адаптации к патологическим состояниям [4]. Деятельность щитовидной железы контролируется тиреотропным гормоном (ТТГ), который секретируется гипофизом [5]. Аденогипофиз, или передняя доля гипофиза, вырабатывает не только тиреотропный гормон (ТТГ), но и ряд других гормонов, имеющих белковую структуру. К ним относятся адренокортикотропный гормон (АКТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), соматотропный гормон (СТГ), фолликулоstimулирующий гормон (ФСГ) и пролактин [6].

Гипофункция щитовидной железы, характеризующаяся повышенной продукцией ТТГ, также может сопровождаться увеличением концентрации пролактина в крови, поскольку тиреолиберин в избыточных количествах стимулирует выработку обоих гормонов [7]. Пролактин обладает широким спектром биологических эффектов и функций [4, 8].

Дисбаланс гормонов в репродуктивной системе женщин часто связан с нарушениями в работе гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [9–12]. Существуют исследования, демонстрирующие связь между патологиями щитовидной железы (гипер- или гипотиреозом), гиперпролактинемией и нарушениями менструального цикла, отсутствием овуляции, а также снижением фертильности. У пациенток с нарушениями менструального цикла нередко выявляются изменения в уровнях пролактина и ТТГ [13–15].

Пролактин принимает активное участие в поддержании лактации, а также в функционировании тиреоидной системы, желтого тела и внутренних органов [16, 17]. Рецепторы пролактина расположены как в молочных железах, так и во многих тканях, таких как поджелудочная

железа, печень, гипоталамус, тонкий кишечник и жировая ткань [18]. Наличие аномально высоких уровней циркулирующего пролактина в крови называется «гиперпролактинемия» [19, 20]. Низкая секреция пролактина определяет как гипопролактинемия [21].

В ряде исследований отмечено проаритмическое действие пролактина [22, 23]. Так, у мышей при концентрации пролактина выше 50 нг/мл частота сердечных сокращений (ЧСС) возрастает. Однако при уровне пролактина выше 200 нг/мл происходит уменьшение ЧСС. Обе дозы пролактина вызывают нарушения ритма. Эти же эффекты возникают при концентрации пролактина, обнаруженной в плазме человека при различных патофизиологических состояниях [22]. В одном из исследований, направленных на изучение влияния окситоцина и пролактина на сердечную реполяризацию и аритмогенез, было выявлено, что окситоцин удлинял интервал QT, что сказывалось на соотношении интервалов QT и RR. Окситоцин и пролактин продлевают продолжительность потенциала действия всего сердца. Таким образом, пролактин и окситоцин могут способствовать повышению риска развития послеродовой аритмии [23].

В послеродовом периоде проаритмические механизмы обусловлены учащенным сердцебиением, увеличением объема циркулирующей крови, что приводит к расширению камер сердца с риском возникновения явлений реципрокного тока или активации ионных каналов, чувствительных к растяжению, повышенной симпатической активности, которая может способствовать аномальной автоматии, повторному входу или триггерной активности, быстрому изменению уровня гормонов во время беременности и после родов [23–26].

Во время беременности циркулирующий пролактин постепенно повышается и его действие подавляется высокими уровнями плацентарного эстрогена и прогестерона в плазме. После родов наблюдается снижение этих гормонов [27] и повышенная выработка пролактина в результате грудного вскармливания новорожденного [28]. Высокий уровень пролактина может повысить желудочковую уязвимость [23].

Диспролактинемия вызывает серьезные расстройства в организме у женщин, в т. ч. и в период лактации. Однако сообщения об изменении тиреоидной и сердечно-сосудистой системы на фоне синдромов диспролактинемии (гипер- и гипопролактинемии) немногочисленны [29]. Более того, прямого влияния пролактина на сердечную реполяризацию в настоящее время не зарегистрировано. До конца не изучено и влияние пролактина на тиреоидный статус, электрофизиологические, гемодинамические показатели сердца и течение сердечной аритмии у женщин в период лактации.

Цель – изучить влияние диспролактинемии при лактации у женщин на тиреоидные гормоны, электрокардиографические и гемодинамические показатели сердца и количество экстрасистол.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 152 женщины в период лактации. Все пациентки были разделены на пять групп в зависимости от уровня пролактина, ТТГ, Т4св. Первую группу составили 33 женщины с медианой пролактина 53,0 [48,0; 57,0] нг/мл, ТТГ 1,8 [0,36; 3,9] мМЕ/л, Т4св 19 [10; 24] пмоль/л, 2-ю группу – 34 женщины с медианой пролактина 55,0 [51,0; 62,0] нг/мл, ТТГ 6,3 [4,1; 9,5] мМЕ/л, Т4св 16,5 [7; 23] пмоль/л, 3-ю группу – 28 женщин с медианой пролактина 61,0 [54,0; 68,0] нг/мл, ТТГ 7,7 [4,3; 9,9] мМЕ/л, Т4св 10,0 [5; 16] пмоль/л, 4-ю – 32 женщины с медианой пролактина 49,5 [46; 52] нг/мл, ТТГ 0,21 [0,12; 0,28] мМЕ/л, Т4св 15,0 [8; 26] пмоль/л и 5-ю группу – 25 женщин с медианой пролактина 46,5 [44,0; 55,0] нг/мл, ТТГ 0,16 [0,06; 0,25] мМЕ/л, Т4св 29,0 [25; 36] пмоль/л. Средний возраст обследованных женщин составил $26,3 \pm 2,5$ года. Исследование проводилось в 2020–2022 гг. на базе ГБУЗ «Пензенский городской родильный дом».

Критерии включения: период лактации (грудное вскармливание), добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: заболевания щитовидной железы в состоянии медикаментозной компенсации, инфекционные процессы, смешанное вскармливание, отказ от исследования.

Всем женщинам проводили полное клинико-лабораторное исследование, включая регистрацию ЭКГ, диагностическое ЭФИ сердца, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ. Определение уровня пролактина, ТТГ, Т4св в сыворотке крови проводилось

методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Cobas 8000, RocheDiagnostics, Швейцария).

Полученные данные обрабатывали при помощи прикладных программ IBM SPSS 23.0 и Statistica 10. Результаты представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартиля (Me [25%; 75%]), среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для проверки гипотез использован t-критерий Стьюдента, χ^2 . Корреляционный анализ проводился для всех количественных переменных с оценкой парных коэффициентов корреляции Спирмена. При наличии статистически значимой корреляции коэффициент $|R| > 0,7$ принимался как сильная взаимосвязь, $0,5 < |R| < 0,69$ – как средняя, $0,3 < |R| < 0,49$ – как слабая корреляция. Для определения порогового значения пролактина был проведен ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования медианы пролактина, ТТГ, Т4св в изучаемых группах женщин в период лактации представлены в *табл. 1*.

При анализе значений медианы пролактина, ТТГ и Т4св в 1-й группе женщин в период лактации можно констатировать нормальный уровень пролактина и эутиреоз, во 2-й – гиперпролактинемия и субклинический гипотиреоз, в 3-й – гиперпролактинемия и манифестный гипотиреоз, в 4-й – гипопролактинемия и субклинический тиреотоксикоз, в 5-й гипопролактинемия и манифестный тиреотоксикоз (*табл. 2*).

Влияние пролактина и тиреоидных гормонов на клиническое течение экстрасистолии, показатели ЭКГ, ЭФ и гемодинамики в изучаемых группах представлены в *табл. 2*.

ТТГ – тиреотропный гормон, Т4св – свободный тироксин, ЧСС – частота сердечных сокращений, Р – зубец Р на ЭКГ, PQ – интервал PQ на ЭКГ, QRS – комплекс QRS на ЭКГ, QT – интервал QT на ЭКГ, КВВФСУ – скорректированное время восстановления функции синусно-предсердного узла, ЭРП АВ – эффективный рефрактерный период атриоventрикулярного узла, ЭРП ЛП – эффективный рефрактерный период левого предсердия, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП – левое предсердие, E/A – отношение скорости раннего диастолического наполнения (E) к скорости позднего диастолического наполнения (A), ЭС – экстрасистолия, ПФП – пароксизмальная фибрилляция предсердий.

● **Таблица 1.** Уровень пролактина, тиреотропного гормона, свободного тироксина в изучаемых группах женщин в период лактации, Me [25%, 75%]

● **Table 1.** Levels of prolactin, thyroid-stimulating hormone, and free thyroxine in the study groups of lactating women, Me [25%, 75%]

Показатели	1-я группа (n = 33)	2-я группа (n = 34)	3-я группа (n = 28)	4-я группа (n = 32)	5-я группа (n = 25)
Пролактин, нг/мл	53,0 [48,0; 57,0]	55,0 [51,0; 62,0]	61,0 [54,0; 68,0]	49,5 [46; 52]	46,5 [44,0; 55,0]
ТТГ, мМЕ/л	1,8 [0,36; 3,9]	6,3 [4,1; 9,5]	7,7 [4,3; 9,9]	0,21 [0,12; 0,28]	0,16 [0,06; 0,25]
Т4св, пмоль/л	19 [10; 24]	16,5 [7; 23]	10,0 [5; 16]	15,0 [8; 26]	29,0 [25; 36]

Примечание. ТТГ – тиреотропный гормон, Т4св – свободный тироксин.

- **Таблица 2.** Уровень пролактина, тиреотропного гормона, свободного тироксина, показатели ЭКГ и гемодинамики в изучаемых группах женщин в период лактации ($M \pm m$)
- **Table 2.** Levels of prolactin, thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and ECG and hemodynamic parameters in the study groups of lactating women ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа n = 33	2-я группа n = 34	3-я группа n = 28	4-я группа n = 32	5-я группа n = 25
Пролактин, нг/мл	52,3 ± 0,68	55,6 ± 0,61**	61,0 ± 0,73***	49,2 ± 0,37***	46,5 ± 0,36***
ТТГ, мМЕ/л	1,9 ± 0,17	6,7 ± 0,26***	7,4 ± 0,57***	0,204 ± 0,009***	0,158 ± 0,011***
Т4св, пмоль/л	18,2 ± 0,85	15,8 ± 0,82*	10,6 ± 0,58***	15,5 ± 0,86*	29,7 ± 0,61***
ЧСС, уд/мин	70,1 ± 0,92	63,6 ± 0,39***	67,5 ± 0,48*	75,8 ± 1,29**	78,5 ± 1,20***
P, мс	90,6 ± 1,13	95,5 ± 0,86**	100,2 ± 0,99***	94,8 ± 1,06*	98,3 ± 1,24***
PQ, мс	150,3 ± 2,2	167,5 ± 2,38***	176,9 ± 2,82***	141,8 ± 1,78**	167,8 ± 3,67***
QRS, мс	80,4 ± 1,07	83,7 ± 1,13*	95,3 ± 0,89***	84,0 ± 0,99*	94,8 ± 1,23***
QT, мс	378,8 ± 1,59	398,9 ± 2,83***	408,3 ± 3,28***	385,6 ± 2,45***	402,7 ± 2,56***
КВВФСУ, мс	298,8 ± 10,4	357,2 ± 12,7**	338,4 ± 11,9*	252,9 ± 8,5**	232,5 ± 8,1***
ЭРП АВ, мс	301,6 ± 9,6	233,3 ± 6,8***	217,8 ± 7,3***	231,9 ± 6,1***	206,6 ± 8,2***
Дискретное/непрерывное проведение АВ-узла, n (%)	9 (27,3)/24 (72,7)	24 (70,6)/10 (29,4) $\chi^2_{1-2} = 10,9, p_{1-2} = 0,001$	25 (89,3)/3 (10,7) $\chi^2_{1-3} = 21,2, p_{1-3} = 0,00001$	22 (68,8)/10 (31,3) $\chi^2_{1-4} = 9,6, p_{1-4} = 0,0019$	20 (80,0)/5 (20,0) $\chi^2_{1-5} = 13,8, p_{1-5} = 0,0002$
ЭРП ЛП, мс	212,4 ± 6,3	192,2 ± 5,1*	186,8 ± 6,6**	172,3 ± 6,1***	148,9 ± 5,7***
КДР, мм	46,6 ± 0,95	48,6 ± 0,94	48,1 ± 1,01	47,9 ± 0,70	46,1 ± 0,77
КСР, мм	28,5 ± 0,74	29,1 ± 0,82	29,5 ± 0,80	28,8 ± 0,69	29,7 ± 0,68
ИММЛЖ, г/м ²	65,0 ± 1,92	64,7 ± 1,57	66,8 ± 1,74	62,6 ± 1,48	63,0 ± 1,42
Индекс объема ЛП, мл/м ²	24,6 ± 0,94	25,1 ± 1,09	26,0 ± 0,87	25,4 ± 0,86	26,2 ± 0,88
Е/А	1,51 ± 0,0033	1,33 ± 0,0037	1,12 ± 0,0043	1,34 ± 0,0041	1,13 ± 0,0041
Количество ЭС, сут.	1136,2 ± 14,6	1403,0 ± 13,3***	1771,3 ± 21,8***	1523,6 ± 15,7***	1603,7 ± 23,1***
Симптомная/бессимптомная ЭС, n (%)	22 (66,7)/11 (33,3)	10 (29,4)/24 (70,6) $\chi^2_{1-2} = 7,9, p_{1-2} = 0,005$	8 (28,6)/20 (71,4) $\chi^2_{1-3} = 7,3, p_{1-3} = 0,0068$	10 (31,3)/22 (68,8) $\chi^2_{1-4} = 6,8, p_{1-4} = 0,0091$	8 (32,0)/17 (68,0) $\chi^2_{1-5} = 5,53, p_{1-5} = 0,0187$
Количество ПФП, сут.	3,5 ± 0,20	4,7 ± 0,19***	5,8 ± 0,18***	3,9 ± 0,28	4,9 ± 0,32***
Длительность ПФП, с	19,8 ± 0,60	27,0 ± 0,81***	35,4 ± 0,63***	26,5 ± 0,77***	26,3 ± 0,68***

Примечание. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$. Достоверность различий между показателями кормящих женщин 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 1-й и 4-й и 1-й и 5-й групп.

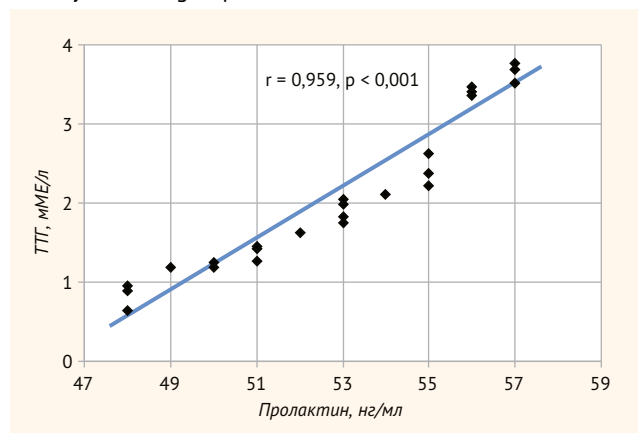
Исследование показало (табл. 2), что у женщин на фоне нормального уровня пролактина и тиреоидных гормонов (1-я группа) ЭКГ, ЭФ и гемодинамические показатели в пределах нормы, в 27,0% случаев встречается дискретное проведение по АВ-узлу и в 67,0% случаев экстрасистолия имеет симптомное течение.

Проведенный анализ показал положительную корреляцию между уровнем пролактина и тиреотропным гормоном у 1-й группы женщин с желудочковой экстрасистолией в период лактации (рис. 1). Следует отметить, что между уровнем пролактина и количеством экстрасистолической аритмии корреляционная связь не выявлена (рис. 2).

Анализ полученных данных показал, что по сравнению с 1-й группой во 2-й и в 3-й группах возникают односторонние и значимые изменения ЭКГ, ЭФ, гемодинамических показателей, а также клинической симптоматики экстрасистолии.

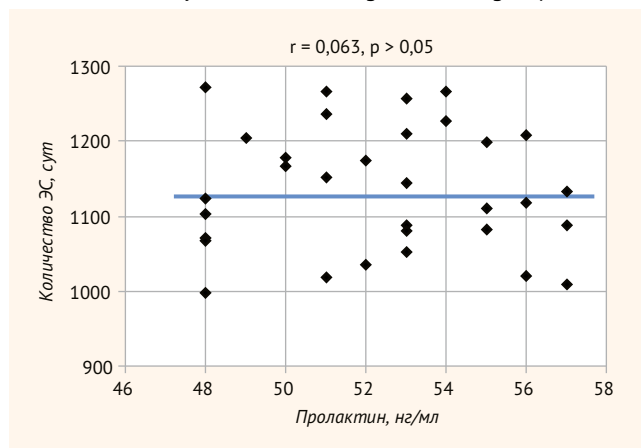
Оценка ЭКГ-показателей выявила, что по сравнению с 1-й группой во 2-й и 3-й группах ЧСС меньше на

- **Рисунок 1.** Корреляционная зависимость между уровнем пролактина и тиреотропным гормоном у 1-й группы женщин в период лактации с желудочковой экстрасистолией
- **Figure 1.** Correlation between prolactin and thyroid-stimulating hormone levels in lactating women with ventricular extrasystoles in group 1



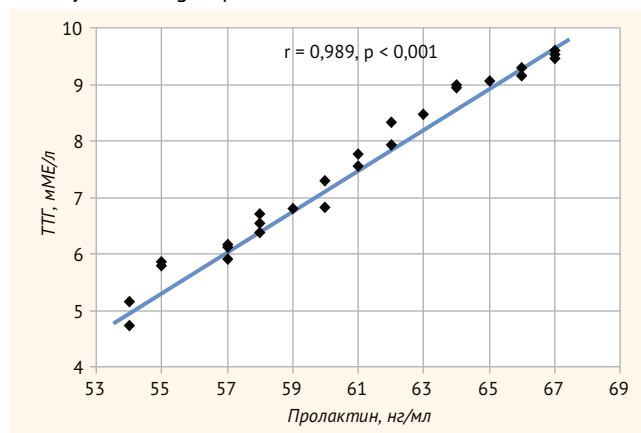
● **Рисунок 2.** Корреляционная зависимость между уровнем пролактина и количеством экстрасистолии у 1-й группы женщин в период лактации

● **Figure 2.** Correlation between prolactin levels and the number of extrasystoles in lactating women in group 1



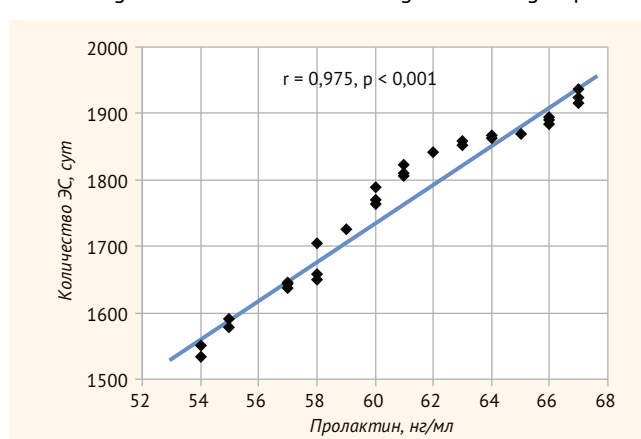
● **Рисунок 3.** Корреляционная зависимость между уровнем пролактина и тиреотропным гормоном у 3-й группы женщин с желудочковой экстрасистолией в период лактации

● **Figure 3.** Correlation between prolactin and thyroid-stimulating hormone levels in lactating women with ventricular extrasystoles in group 3



● **Рисунок 4.** Корреляционная зависимость между уровнем пролактина и количеством экстрасистолии у 3-й группы женщин в период лактации

● **Figure 4.** Correlation between prolactin and thyroid-stimulating hormone levels in lactating women in group 3



10,2% ($p < 0,001$) и 3,4% ($p < 0,05$), зубец Р шире на 5,1% ($p < 0,001$) и 9,6% ($p < 0,001$), интервал PQ больше на 10,3% ($p < 0,001$) и 15,1% ($p < 0,001$), комплекс QRS шире на 3,9% ($p < 0,001$) и 15,7% ($p < 0,001$), интервал QT больше на 6,3% ($p < 0,001$) и 8,4% ($p < 0,001$) соответственно.

При анализе ЭФ-показателей было установлено, что по сравнению с 1-й группой во 2-й и 3-й группах КВВСУ больше на 16,3% ($p < 0,001$) и 11,5% ($p < 0,05$), ЭРП АВ-узла короче на 29,3% ($p < 0,001$) и 38,6% ($p < 0,001$), ЭРП ЛП короче на 10,5% ($p < 0,05$) и 14,1% ($p < 0,01$) соответственно.

У пациенток 1-й группы дискретное проведение возбуждения по АВ-узлу наблюдалось у 9 (27%), непрерывное проведение – у 24 (73%), во 2-й группе это отношение составило 24 (71%) и 10 (29%) ($\chi^2_{1-2} = 10,9, p_{1-2} = 0,001$), а в 3-й группе – 25 (89%) и 3 (11%) ($\chi^2_{1-3} = 21,2, p_{1-3} = 0,00001$).

По сравнению с 1-й группой у женщин 2-й и 3-й групп было выявлено уменьшение отношения пика Е/А на 13,6% ($p < 0,001$) и 35,2% ($p < 0,001$) и увеличение количества экстрасистол на 19,0% ($p < 0,001$) и 35,8% ($p < 0,001$) соответственно.

Проведенный корреляционный анализ показал прямую зависимость между уровнями пролактина и ТТГ (рис. 3), а также между уровнем пролактина и количеством экстрасистол (рис. 4).

В результате оценки ЭКГ-показателей 4-й и 5-й групп по сравнению с 1-й группой выявлено, что ЧСС больше на 7,7% ($p < 0,001$) и 10,8% ($p < 0,001$), зубец Р шире на 4,4% ($p < 0,05$) и 7,8% ($p < 0,001$), интервал PQ больше на 6,1% ($p < 0,01$) и 10,5% ($p < 0,001$), ширина комплекса QRS шире на 4,3% ($p < 0,05$) и 15,3% ($p < 0,001$), интервал QT больше на 6,6% ($p < 0,001$) и 8,4% ($p < 0,001$) соответственно.

При анализе ЭФ-показателей и гемодинамики оказалось, что КВВФСУ короче на 18,2% ($p < 0,001$) и 28,6% ($p < 0,001$), ЭРП АВ-узла на 30,1% ($p < 0,001$) и 46,0% ($p < 0,001$), ЭРП ЛП на 23,3% ($p < 0,001$) и 42,7% ($p < 0,001$), отношение пика Е/А короче на 12,9% ($p < 0,001$) и 33,7% ($p < 0,001$) соответственно.

Дискретное проведение возбуждения по АВ-узлу в 4-й группе выявлено у 25 женщин ($\chi^2_{1-4} = 9,6, p_{1-4} = 0,0019$), а в 5-й группе у 20 ($\chi^2_{1-5} = 13,8, p_{1-5} = 0,0002$). Симптомная экстрасистолия в 4-й группе была у 10 пациенток ($\chi^2_{1-4} = 6,8, p_{1-4} = 0,0091$), а в 5-й группе – у 8 ($\chi^2_{1-5} = 5,53, p_{1-5} = 0,0187$).

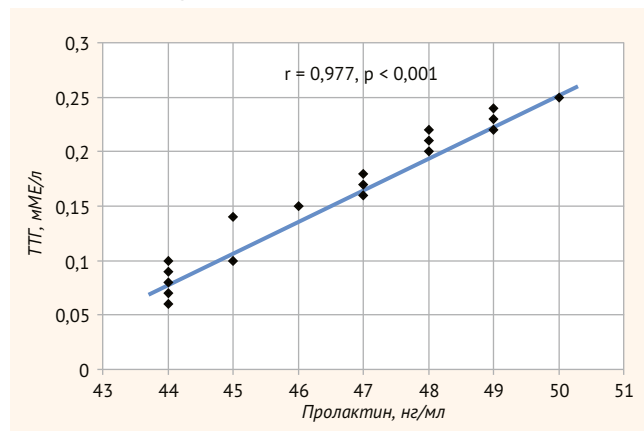
Корреляционный анализ показал тесную связь уровня пролактина с ТТГ (рис. 5) и количеством желудочковой экстрасистолии (рис. 6).

Проведенный многофакторный регрессионный анализ показал (табл. 3), что количество экстрасистолической аритмии у кормящих женщин имеет прямую связь с уровнем пролактина и ТТГ. В то же время связь желудочковой экстрасистолии у женщин в период лактации с возрастом, ростом и длительностью аритмии не выявлена.

Для определения порогового значения пролактина был проведен ROC-анализ (рис. 7).

Выявлено, что при увеличении уровня пролактина свыше 57,19 нг/мл происходит увеличение количества экстрасистол у женщин в период лактации. Чувствительность метода составила 66,7%, специфичность – 92,9% ($AUC = 0,837$ (95% ДИ 0,698–0,976), $p < 0,05$).

- **Рисунок 5.** Корреляционная зависимость между уровнем пролактина и тиреотропным гормоном у 5-й группы женщин с желудочковой экстрасистолией в период лактации
- **Figure 5.** Correlation between prolactin and thyroid-stimulating hormone levels in lactating women with ventricular extrasystoles in group 5



- **Таблица 3.** Многофакторный регрессионный анализ. Зависимая переменная – желудочковая экстрасистолия у женщин в период лактации
- **Table 3.** Multivariate regression analysis. Dependent variable: premature ventricular contraction in lactating women

Параметры	β	t	p
Скорректированное значение $R^2 = 0,92$			
Возраст	-0,018	-0,26	0,7841
Рост	-0,090	-0,76	0,4895
Длительность ЭС	0,28	0,95	0,6280
Пролактин, нг/мл	0,379	2,28	0,0310
ТТГ, мМЕ/л	0,614	3,69	0,0009

Примечание. ТТГ – тиреотропный гормон, ЭС – экстрасистолия.

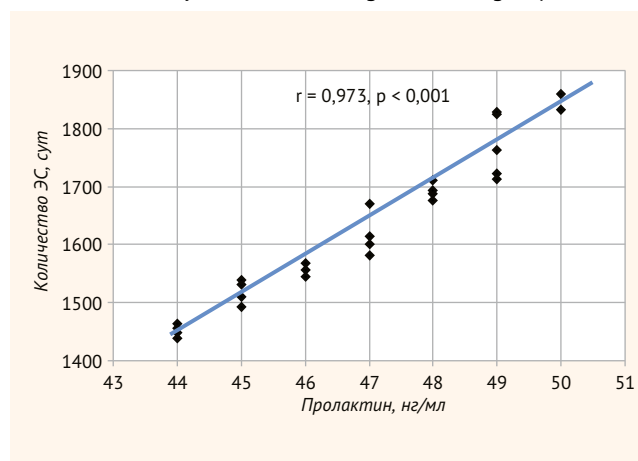
ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования было выявлено, что в период лактации у женщин наблюдается как нормальный уровень пролактина и состояние эутиреоза, так и гиперпролактинемия и субклинический гипотиреоз или манифестный гипотиреоз, гипопролактинемия и субклинический тиреотоксикоз или манифестный тиреотоксикоз.

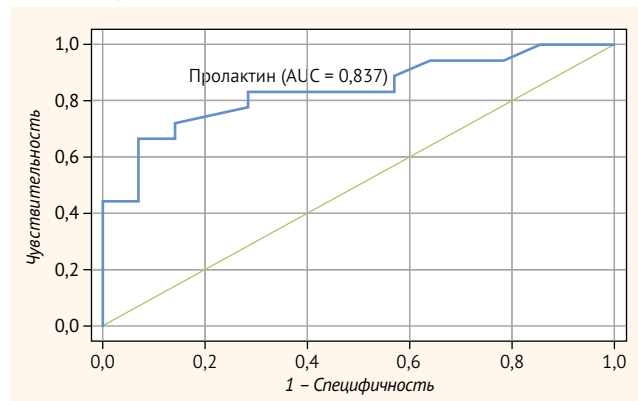
Гиперпролактинемия и гипотиреоз вызывают угнетение проведения возбуждения по всем проводящим структурам сердца, укорочение и дисперсию эффективный рефрактерный период (ЭРП) АВ-узла, ЭРП ЛП и диастолическую дисфункцию левого желудочка первого типа, а также увеличение количества экстрасистолической аритмии. В свою очередь, гипопролактинемия и тиреотоксикоз вызывают увеличение скорости проведения возбуждения по всем проводящим структурам сердца, укорочение и дисперсию ЭРП АВ-узла, ЭРП ЛП и диастолическую дисфункцию левого желудочка первого типа.

В результате корреляционного анализа была выявлена прямая зависимость уровней пролактина и ТТГ, что

- **Рисунок 6.** Корреляционная зависимость между уровнем пролактина и количеством экстрасистолии у 5-й группы женщин в период лактации
- **Figure 6.** Correlation between prolactin levels and the number of extrasystoles in lactating women in group 5



- **Рисунок 7.** ROC-кривая, отражающая пороговый характер пролактина у женщин в период лактации
- **Figure 7.** ROC curve for the threshold nature of prolactin in lactating women



согласуется с данными литературы [30]. Кроме того, отмечено и влияние уровня пролактина на количество экстрасистол. Так, аномально низкие и высокие уровни пролактина в сыворотке крови увеличивают частоту экстрасистол. Полученные данные сопоставимы с результатами ранее проведенных исследований, но на трансгенных мышах [23]. Однако не только пролактин имеет важное значение для количества экстрасистолической аритмии, но и ТТГ, поскольку проведенный многофакторный регрессионный анализ выявил прямую зависимость с данным гормоном.

Не обнаружено корреляции между желудочковой экстрасистолией и возрастом, ростом или продолжительностью аритмии у кормящих женщин. Иными словами, возрастные характеристики и длительность аритмических проявлений не продемонстрировали значимой взаимосвязи с возникновением желудочковой экстрасистолии в период лактации у женщин.

Таким образом, у женщин в период лактации происходят сложные взаимозависимые изменения между уровнем пролактина и тиреоидными гормонами, между уровнем пролактина и количеством экстрасистол.

ВЫВОДЫ

1. В период лактации имеется связь между уровнем пролактина и количеством экстрасистол. Корреляционный анализ показал, что при нормальном уровне пролактина связь между уровнем пролактина и экстрасистол отсутствует ($r = 0,063$, $p > 0,05$). Увеличение и уменьшение уровня пролактина сопровождается повышением количества экстрасистол ($r = 0,975$, $p < 0,001$; $r = 0,973$, $p < 0,001$). Регрессионный анализ выявил связь между уровнем пролактина и количеством экстрасистол ($\beta = 0,614$, $t = 2,28$, $p = 0,0009$).

2. ROC-анализ установил, что в период лактации увеличение уровня пролактина свыше 57,19 нг/мл сопровождается увеличением количества экстрасистол. Чувствительность метода составила 66,7%, специфичность – 92,9%, AUC = 0,837.

3. Диспролактинемия оказывает влияние на клиническое течение экстрасистолии и скорость проведения возбуждения по проводящим структурам сердца. Отношение симптомных экстрасистол к бессимптомным составило в 1-й группе 66,7 и 33,3%, во 2-й – 29,4 и 70,6% ($\chi^2_{1-2} = 7,9$, $p_{1-2} = 0,005$), в 3-й – 28,6 и 71,4% ($\chi^2_{1-3} = 7,3$, $p_{1-3} = 0,0068$), 4-й – 31,3 и 68,6% ($\chi^2_{1-4} = 6,8$, $p_{1-4} = 0,0091$), 5-й – 32,0 и 68,0% ($\chi^2_{1-5} = 5,53$, $p_{1-5} = 0,0187$). Отношение дискретного проведения возбуждения по АВ-узлу к непрерывному составило в 1-й группе 27,3 и 72,7%, во 2-й – 70,6 и 29,4% ($\chi^2_{1-2} = 7,9$, $p_{1-2} = 0,005$), в 3-й – 89,3 и 10,7% ($\chi^2_{1-3} = 7,3$, $p_{1-3} = 0,0068$), 4-й – 68,8 и 31,3% ($\chi^2_{1-4} = 6,8$, $p_{1-4} = 0,0091$), 5-й – 80,0 и 20,0% ($\chi^2_{1-5} = 5,53$, $p_{1-5} = 0,0187$).

Поступила / Received 13.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2025

Принята в печать / Accepted 15.09.2025



Список литературы / References

1. Косимова СИ, Ходжамуродова ДА. Репродуктивная функция у женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе и зутиреозе. *Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана*. 2020;10(1):16–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/tuydrl>. Kosimova SI, Hodzhamurodova DA. Reproductive function in women with hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism and euthyroidism. *Medicinski Vestnik Nacional'noj Akademii Nauk Tadjikistana*. 2020;10(1):16–21. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/tuydrl>.
2. Надь ЮГ. Сочетание гиперпролактинемии и субклинического гипотиреоза. *Медицинский совет*. 2009;(2):42–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sochetanie-giperprolaktinemii-i-subklinicheskogo-gipotireoza>. Nad' YuG. Combination of hyperprolactinemia and subclinical hypothyroidism. *Meditsinskiy Sovet*. 2009;(2):42–44. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sochetanie-giperprolaktinemii-i-subklinicheskogo-gipotireoza>.
3. van der Ham K, Stekelburg KJ, Louwers YV, van Dorp W, Schreurs MWJ, van der Wal R et al. The prevalence of thyroid dysfunction and hyperprolactinemia in women with PCOS. *Front Endocrinol*. 2023;14:1245106. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1245106>.
4. Рымар ОД, Воевода СМ, Денисова ДВ, Шахтшнейдер ЕВ, Стахнева ЕМ, Шербакова ЛВ. Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет. *Доктор.Ру*. 2019;(10):46–51. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-165-10-46-51>. Rymar OD, Voevoda SM, Denisova DV, Shakhshneider EV, Stakhnyova EM, Shcherbakova LV. Thyroid-stimulating hormone and prolactin levels in a population-based sample of women aged 25 to 45. *Doctor.Ru*. 2019;(10):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-165-10-46-51>.
5. Fliers E, Boelen A, van Trotsenburg AS. Central regulation of the hypothalamo-pituitary-thyroid (HPT) axis: focus on clinical aspects. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:127–138. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00009-5>.
6. Хакимов ЭК. Гипоталамо-гипофизарная система и сердечно-сосудистая патология. Экономика и социум. 2022;(11):957–960. Режим доступа: https://www.iupr.ru/_files/ugd/b06fdc_b8a7185716104f69b28e4bb67baaf9bf.pdf. Khakimov ZK. Hypothalamic-pituitary system and cardiovascular pathology. *Ekonomika i Socium*. 2022;(11):957–960. (In Russ.) Available at: https://www.iupr.ru/_files/ugd/b06fdc_b8a7185716104f69b28e4bb67baaf9bf.pdf.
7. Смирнов ВВ, Морозкина АИ, Утев МД. Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: причины, диагностика, лечение. *Лечащий врач*. 2014;(12):58–60. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/12/15436121>. Smirnov VV, Morozkina AI, Utev MD. Hyperprolactinemia syndrome in children and adolescents: reasons, diagnostics, treatment (part 1). *Lechaschiy Vrach*. 2014;(12):58–60. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/12/15436121>.
8. Колесникова ГС, Малышева НМ, Зураева ЗТ, Никанкина ЛВ, Мельниченко ГА. Определение референсных интервалов пролактина для различных возрастных групп. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(3):16–23. <https://doi.org/10.14341/probl13095>. Kolesnikova GS, Malysheva NM, Zuraeva ZT, Nikankina LV, Melnichenko GA. Determination of prolactin reference intervals in different age groups. *Problemy Endokrinologii*. 2023;69(3):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13095>.
9. Горин ВС, Портнова АВ, Резниченко ЕВ, Калугин СА. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин репродуктивного возраста с патологией щитовидной железы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2009;(1):9–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperplasticheskie> protsessy-endometriya-u-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta-s-patologiy-schitovidnoy-zhelezy. Gorin VS, Portnova AV, Resnichenko EV, Kalugin SA. Endometrial hyperplasia in women of reproductive age at thyroid pathology. *Siberian Medical Review*. 2009;(1):9–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperplasticheskie-protsessy-endometriya-u-zhenschin-reproduktivnogo-vozrasta-s-patologiy-schitovidnoy-zhelezy>.
10. Sirohi T, Singh H. Estimation of serum prolactin levels and determination of prevalence of hyperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(6):1279–1282. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_155_18.
11. Chen AX, Burt MG. Hyperprolactinaemia. *Aust Prescr*. 2017;40(6):220–224. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.060>.
12. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol*. 2007;66(3):309–321. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02752.x>.
13. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arg Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(1):9–22. <https://doi.org/10.1590/0004-273000003002>.
14. Morreale de Escobar G, Obregon MI, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(Suppl. 3):U25–U37. <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u025>.
15. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273–288. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>.
16. Augustine RA, Ladyman SR, Bouwer GT, Alyousif Y, Sapsford TJ, Scott V et al. Prolactin regulation of oxytocin neurone activity in pregnancy and lactation. *J Physiol*. 2017;595(11):3591–3605. <https://doi.org/10.1113/JP273712>.
17. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:3–7. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41596-9_1.
18. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Soriano E, Ladyman SR, Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. *J Neuroendocrinol*. 2020;32(11):e12888. <https://doi.org/10.1111/jne.12888>.
19. Chen H, Fu J, Huang W. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD008883. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008883.pub2>.
20. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Дзеранова ЛК, Андреева ЕН, Гринева ЕН, Марова ЕИ и др. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(2):170–188. <https://doi.org/10.14341/omet13002>. Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, Andreeva EN, Grineva EN, Marova EI et al. Clinical guidelines 'Hyperprolactinemia' (draft). *Obesity and Metabolism*. 2023;20(2):170–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet13002>.
21. Надь ЮГ, Надь РБ. Гиперпролактинемия – миф или реальность? *Восточно-европейский научный журнал*. 2015;1(1):45–48. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipoprolaktinemiya-mif-ili-realnost>. Nad YuG, Nad RB. Hyperprolactinemia: myth or reality? *East European Scientific Journal*. 2015;1(1):45–48. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipoprolaktinemiya-mif-ili-realnost>.
22. Nassar BA, Manku MS, Reed JD, Tynan M, Horrobin DF. Actions of prolactin and frusemide on heart rate and rhythm. *Br Med J*. 1974;2(5909):27–29. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5909.27>.

23. Bodi I, Sorge J, Castiglione A, Glatz SM, Wuelfers EM, Franke G et al. Postpartum hormones oxytocin and prolactin cause pro-arrhythmic prolongation of cardiac repolarization in long QT syndrome type 2. *Europace*. 2019;21(7):1126–1138. <https://doi.org/10.1093/europace/euz037>.
24. Tamirisa KP, Elkayam U, Brillier JE, Mason PK, Pillarisetti J, Merchant FM et al. Arrhythmias in Pregnancy. *JACC*. 2022;8(1):120–135. <https://doi.org/10.1016/j.jaccp.2021.10.004>
25. Bett GC. Hormones and sex differences: changes in cardiac electrophysiology with pregnancy. *Clin Sci*. 2016;130(10):747–759. <https://doi.org/10.1042/CS20150710>.
26. Compagnone M, Marinelli A, Dall'Ara G, Ziacchi M, Grotti S et al. Prolactin Inhibition to Treat Postpartum Arrhythmic Storm. *JACC Case Rep*. 2024;29(4):102211. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2023.102211>.
27. Odening KE, Choi BR, Liu GX, Hartmann K, Ziv O, Chaves L et al. Estradiol promotes sudden cardiac death in transgenic long QT type 2 rabbits while progesterone is protective. *Heart Rhythm*. 2012;9(5):823–832. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.01.009>.
28. Ступак ИИ, Лахно ИВ. Регуляторные механизмы реализации биологических эффектов пролактина (обзор литературы). *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина»*. 2006;(12):102–106. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/regulyatornye-mehanizmy-realizatsii-biologicheskikh-effektov-prolaktina-obzor-literatury>. Stupak II, Lakhno IV. Regulatory mechanisms of prolactin biological effects realization (review). *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, Series Medicine*. 2006;(12):102–106. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/regulyatornye-mehanizmy-realizatsii-biologicheskikh-effektov-prolaktina-obzor-literatury>.
29. Ghosh ZA, Akbari H, Sharif-Zak M, Arefinia N, Abbasi-Jorjandi M, Asadikaram G. Recent findings on hyperprolactinemia and its pathological implications: a literature review. *J Investig Med*. 2022;70(7):1443–1451. <https://doi.org/10.1136/jim-2022-002351>.
30. Sharma LK, Sharma N, Gadpayle AK, Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med*. 2016;35:106–110. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.07.012>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.Ф. Рахматуллов, Ю.А. Кандрашкина
 Написание текста – Р.Ф. Рахматуллов, Ю.А. Кандрашкина
 Сбор и обработка материала – Ф.К. Рахматуллов, М.А. Останин
 Обзор литературы – Р.Ф. Рахматуллов, Ю.А. Кандрашкина
 Анализ материала – Ф.К. Рахматуллов, М.А. Останин
 Статистическая обработка – Ф.К. Рахматуллов, М.А. Останин
 Редактирование – Ф.К. Рахматуллов, Ю.А. Кандрашкина
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ф.К. Рахматуллов

Contribution of authors:

Concept of the article – Ruslan F. Rakhmatullov, Yulia A. Kandrashkina
 Text development – Ruslan F. Rakhmatullov, Yulia A. Kandrashkina
 Collection and processing of material – Fagim K. Rakhmatullov, Maksim A. Ostanin
 Literature review – Ruslan F. Rakhmatullov, Yulia A. Kandrashkina
 Material analysis – Fagim K. Rakhmatullov, Maksim A. Ostanin
 Statistical processing – Fagim K. Rakhmatullov, Maksim A. Ostanin
 Editing – Yulia A. Kandrashkina, Fagim K. Rakhmatullov
 Approval of the final version of the article – Fagim K. Rakhmatullov

Информация об авторах:

Рахматуллов Руслан Фагимович, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней, Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40; pgu-vb2004@mail.ru
Рахматуллов Фагим Касымович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40; pgu-vb2004@mail.ru,
Кандрашкина Юлия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40; novikova10l@mail.ru
Останин Максим Александрович, врач акушер-гинеколог, Пензенский городской родильный дом; 440047, Россия, Пенза, проспект Победы, д. 122; mr.ostanin.maksim@mail.ru

Information about the authors:

Ruslan F. Rakhmatullov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal diseases, Penza State University; 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia; pgu-vb2004@mail.ru
Fagim K. Rakhmatullov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal diseases, Penza State University; 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia; pgu-vb2004@mail.ru
Yulia A. Kandrashkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Penza State University; 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia; novikova10l@mail.ru
Maksim A. Ostanin, Obstetrician-Gynecologist, Penza City Maternity Hospital; 122, Pobedy Ave., Penza, 440047, Russia; mr.ostanin.maksim@mail.ru

Первичный (спонтанный) эндометриоз пупочного кольца

Е.В. Сinyaкова^{1✉}, sinyakova.liza@yandex.ru, А.С. Зуева¹, Т.Д. Капырина¹, Е.В. Виривская², И.В. Игнатко¹, К.Р. Бахтияров¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Сеть семейных медицинских центров «Клиника Семейная»; 105120, Россия, Москва, ул. Сергия Радонежского, д. 5/2, стр. 1

Резюме

Эндометриоз в настоящее время является одной из распространенных патологий женской репродуктивной системы и оказывает существенное влияние на качество жизни женщин и их репродуктивное здоровье, часто являясь причиной женского бесплодия. Этиология данного заболевания окончательно не установлена. Первичный эндометриоз пупочного кольца является достаточно редким вариантом течения экстрагенитальной формы эндометриоза. Его распространенность в женской популяции составляет около 0,5–1%. Среди основных клинических проявлений выделяют наличие объемного болезненного образования в пупочной области, циклический болевой синдром, ассоциированный с фазами менструального цикла. Редкая встречаемость данной патологии может значительно затруднять диагностику и своевременное лечение. Подобная симптоматика нередко имитирует другие объемные образования пупочной области, что делает необходимым проведение дифференциальной диагностики. Золотым стандартом диагностики указанной формы эндометриоза является гистологическое исследование, позволяющее достоверно подтвердить наличие эндометриоидной ткани. Основным вариантом лечения данной патологии является хирургическое иссечение, объем которого зависит от индивидуальных особенностей женщины, данных анамнеза, клинической картины и учета дальнейших репродуктивных планов. В случаях когда оперативное вмешательство невозможно, с целью облегчения клинических проявлений пупочного эндометриоза назначается медикаментозная терапия, в частности препараты прогестерона в непрерывном режиме. В данной статье представлен клинический случай сочетания редкой формы первичного эндометриоза пупочного кольца с эндометриозом матки (аденомиоз) у пациентки репродуктивного возраста, что подчеркивает актуальность и сложность диагностики и необходимость персонализированного подхода к лечению данной патологии.

Ключевые слова: эндометриоз, пупочный эндометриоз, хирургическое лечение, прогестерон, гистологическое исследование

Для цитирования: Сinyaкова ЕВ, Зуева АС, Капырина ТД, Виривская ЕВ, Игнатко ИВ, Бахтияров КР. Первичный (спонтанный) эндометриоз пупочного кольца. *Медицинский совет.* 2025;19(17):32–36. <https://doi.org/10.21518/ms2025-412>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Primary (spontaneous) endometriosis of the umbilical ring

Elizaveta V. Siniakova^{1✉}, sinyakova.liza@yandex.ru, Alina S. Zueva¹, Tatyana D. Kapryrina¹, Elena V. Virivskaya², Irina V. Ignatko¹, Kamil R. Bakhtiyarov¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² The Network of Family Medical Centers "Semeynaya Clinic"; 5/2, Bldg. 1, Sergiy Radonezhskiy St., Moscow, 105120, Russia

Abstract

Endometriosis is currently regarded as one of the most prevalent pathologies of the female reproductive system, exerting a significant impact on women's quality of life and reproductive health, and frequently serving as a major cause of female infertility. Despite extensive research, the etiology of the disease remains incompletely understood. Primary umbilical ring endometriosis represents an exceptionally rare variant of extragenital endometriosis, with an estimated prevalence of approximately 0.5–1% in the female population. The clinical presentation typically includes a painful nodular mass in the umbilical region and cyclic pain syndrome correlated with menstrual phases. Due to its rarity, this pathology may present diagnostic challenges and lead to delays in management. Furthermore, its manifestations may mimic other umbilical masses, thereby necessitating thorough differential diagnosis. Histopathological examination remains the gold standard for definitive diagnosis, allowing for reliable identification of endometrial tissue. The treatment of choice is surgical excision, with the extent of resection determined by individual patient characteristics, medical history, clinical findings, and future reproductive plans. In cases where surgical intervention is contraindicated or not feasible, medical management may be employed to control symptoms, most commonly continuous progestin therapy. Herein, we present a clinical case of a rare coexistence of primary umbilical ring endometriosis with uterine endometriosis (adenomyosis) in a reproductive-age patient, underscoring the diagnostic complexity of this condition and highlighting the importance of a personalized approach to its management.

Keywords: endometriosis, umbilical endometriosis, surgical treatment, progesterone, histological examination

For citation: Siniakova EV, Zueva AS, Kapryrina TD, Virivskaya EV, Ignatko IV, Bakhtiyarov KR. Primary (spontaneous) endometriosis of the umbilical ring. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-412>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз определяется как наличие эндометриальной ткани за пределами полости матки [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота встречаемости данной патологии среди женского населения составляет от 2 до 10%, а среди женщин с диагнозом «бесплодие» достигает 50% [2]. Одной из редко встречаемых форм экстрагенитальной формы эндометриоза считается первичный эндометриоз пупочного кольца, на долю которого приходится 0,5–1% всех пациентов с диагностированным эндометриозом [3, 4]. Под первичным (спонтанным) пупочным эндометриозом понимается наличие эктопической эндометриальной ткани в пупочной области в условиях отсутствия оперативных вмешательств в анамнезе [1].

Этиология и патогенез развития эндометриоза до конца не установлены. Существует большое количество различных теорий, среди которых теория распространения (предполагает миграцию клеток эндометрия по различным анатомическим путям по организму), теория целомической метаплазии (формирование эктопических клеток в очаге поражения как результат наличия остатков эмбриональных клеток), теория имплантации (путем ретроградной менструации). Кроме того, некоторые авторы указывают на возможную роль в развитии эндометриоза таких факторов, как измененный иммунный ответ и наличие генетической предрасположенности [1, 5–7].

Среди клинических проявлений данной формы эндометриоза часто отмечается наличие пальпируемого образования (зачастую с явлениями гиперпигментации) в области пупочного кольца, отек, наличие циклического болевого синдрома, который может иметь временную связь с фазами менструального цикла [8]. Золотым стандартом диагностики первичного эндометриоза пупка является гистологическое исследование, в то время как другие методы диагностики (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) призваны исключить поражение органов брюшной полости, а также выполнить дифференциальную диагностику с иными пупочными образованиями (пупочная грыжа, келоидный рубец, пиогенная гранулема, меланома и первичная карцинома, метастатическая карцинома при раке желудка (узел сестры Марии Джозеф)) [9, 10]. В ходе диагностического поиска необходимо исследование органов малого таза женщины на предмет генитальной формы эндометриоза, которая, по данным разных источников литературы, встречается в 29% случаев [11]. Кроме того, в литературе описаны случаи злокачественной трансформации пупочного эндометриоза [4].

При выборе тактики лечения необходимо учитывать степень распространенности процесса, локализацию очага, особенности клинической картины, а также возраст женщины. Наиболее предпочтительным вариантом считается хирургическое удаление образования. Объем оперативного вмешательства подбирается индивидуально для каждого конкретного случая, однако, с точки зрения снижения частоты послеоперационных рецидивов,

операцией выбора считается широкая эксцизия эндометриоидного очага в пределах здоровых тканей [4, 12, 13]. В качестве альтернативы оперативному вмешательству пациенткам целесообразно назначение препаратов прогестерона, которые, по мнению некоторых авторов, снижают интенсивность болевого синдрома [14].

В данной статье представлен клинический случай наблюдения первичного эндометриоза пупка у пациентки репродуктивного возраста.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н., 46 лет, 15.09.2024 обратилась к врачу – акушеру-гинекологу в клинику «Семейная» с жалобами на наличие болезненного очага в проекции пупочного кольца, обильные и болезненные менструации со сгустками с менархе (13 лет), отмечает усиление выраженности симптомов в последние 2 мес.

Из анамнеза стало известно следующее: данное образование имеется более 1 года. 27.07.2024 пациентке было выполнено УЗИ мягких тканей передней брюшной стенки, по результатам которого по передней поверхности брюшной стенки в проекции контура пупочного кольца выявлено гетерогенное образование с четкими контурами размерами 14,5 × 11 × 13,7 мм. 18.08.2024 обращалась к хирургу с жалобами на наличие болезненного очага в области пупка, при этом пациентка отмечала резкое усиление болевого синдрома и появление незначительного количества кровянистых выделений из данного образования во время менструации.

По данным осмотра хирурга: в области пупочного кольца имеется болезненное опухолевидное образование до 2 см в диаметре, небольшая гиперемия дермы, флюктуация не определяется, признаки абсцедирования отсутствуют. Предварительный диагноз – «атерома в области пупочного кольца с воспалением». Была назначена консервативная терапия в объеме левофлоксацин 500 мг 1 раз в сут. в течение 5 дней, дексалгин 25 мг 2 раза в сут. в течение 3 дней. Однако в связи с отсутствием положительной динамики на фоне назначенной терапии пациентка через 4 дня (22.08.2024) повторно обратилась к хирургу. Хирургом под местной анестезией раствором лидокаина 1,5% 25 мл был произведен разрез длиной 2,5 см, рассечение дермы и вскрытие образования. При вскрытии излилось до 1,5 мл гноя с тканевым детритом. При ревизии полости образования в дне раны определялось плотное бугристое образование до 1 см в диаметре. Патологические ткани были полностью иссечены. Материал отправлен на гистологическое исследование.

По результатам гистологического исследования (рис. 1, 2): в присланном материале фрагмент фиброзной ткани с включением пучков мышечных волокон, с неравномерным очаговым отеком и очагами склероза, на небольших участках покрытый многослойным плоским эпителием, с наличием множественных участков гетеротопии эндометриальных желез, высланных однослойным призматическим эпителием, с подлежащей цитогенной стромой, а также с формированием кистозных

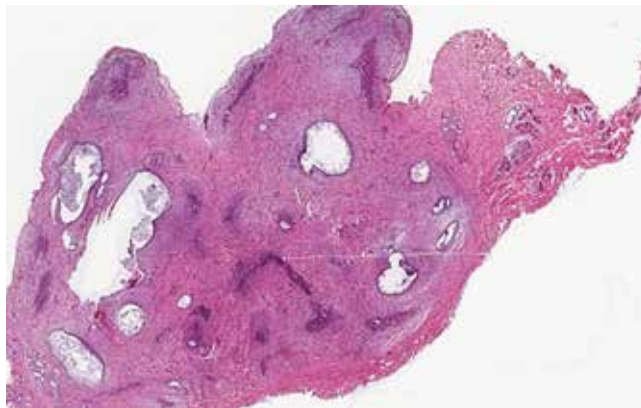
полостей, выстланных однослойным кубическим и уплощенным эпителием, со скоплением в просвете гемолизированных эритроцитов; с очагами сливающихся кровоизлияний по периферии, очаговым отложением гемосидерина. Заключение: морфологическая картина в присланном материале соответствует эндометриозу мягких тканей.

Гинекологический анамнез: последний осмотр врачом – акушером-гинекологом более 3 лет назад. Менструации с 13 лет, по 4–5 дней через 28–30 дней, болезненные, обильные. Беременности: 1, роды: 1 в 2003 г. (естественные роды, осложненные гематометрой, по поводу чего после родов было выполнено оперативное вмешательство в объеме гистероскопии (ГС), раздельного диагностического выскабливания (РДВ)); в 2015 г. по причине аномального маточного кровотечения выполнено оперативное вмешательство в объеме гистерорезектоскопии (ГРС), РДВ.

Соматический анамнез: без особенностей. Наследственность – по отцовской линии инсульт у бабушки в 55 лет. Хирургические вмешательства в области пупочного кольца пациентка отрицает. Профессиональные вредности, аллергии отрицает.

По результатам УЗИ органов малого таза (рис. 3, 4): эндометриоз матки, диффузно-узловая форма.

- **Рисунок 1.** Гистологическая картина эндометриоза мягких тканей
- **Figure 1.** Histological examination of soft tissue endometriosis



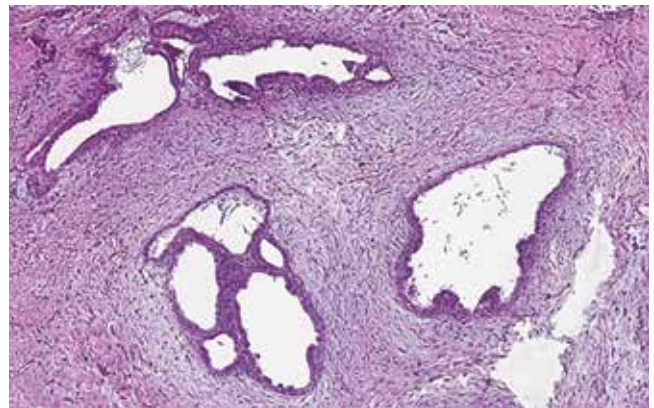
- **Рисунок 3.** Эхо-признаки аденомиоза, диффузно-узловая форма
- **Figure 3.** Echo signs of adenomyosis, diffuse nodular form



По результатам осмотра врача – акушера-гинеколога: общее состояние удовлетворительное; молочные железы – симметричные, безболезненные при пальпации; наружные половые органы развиты правильно; влагалище – рожавшей; шейка матки – цилиндрической формы, гипертрофирована, с эктопией цилиндрического эпителия вокруг наружного зева, при проведении пробы Шиллера йоднегативная зона; тело матки – не увеличено, плотное, подвижное, безболезненное; придатки справа и слева – без особенностей, выделения из половых путей – бели. Живот – безболезненный во всех отделах, в области пупка визуализируется образование до 1 см в диаметре (очаг экстрагенитального эндометриоза, рис. 5).

На основании данных анамнеза и результатов проведенных исследований был поставлен диагноз: основной – «первичный эндометриоз пупочного кольца», сопутствующий – «аденомиоз». Пациентке было рекомендовано оперативное лечение в объеме широкого иссечения эндометриоидного очага в пределах здоровых тканей с последующей установкой пластиковой ВМС с гестагенами (левоноргестрел) для терапии сопутствующего аденомиоза. Указанная авторами тактика лечения предложена в связи с изученной литературой по данной патологии.

- **Рисунок 2.** Микроскопическая картина эндометриоидного очага
- **Figure 2.** Microscopic examination of the endometrioid lesion



- **Рисунок 4.** Интерстициальный эндометриоидный узел
- **Figure 4.** Interstitial endometrioid node



- **Рисунок 5.** Патологическое образование в проекции пупочного кольца
- **Figure 5.** Pathological formation in the projection of the umbilical ring



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении нами был представлен редкий случай экстрагенитального эндометриоза – первичный эндометриоз пупка. Данное заболевание часто не сопровождается яркой клинической симптоматикой, основная жалоба ассоциирована с наличием косметического дефекта в пупочной области. При выполнении диагностического поиска особую важность необходимо уделять дифференциальной диагностике с объемными образованиями пупочной области на догоспитальном этапе для определения правильной маршрутизации пациенток и тактики лечения данного заболевания.



Поступила / Received 17.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2025
Принята в печать / Accepted 19.09.2025

Список литературы / References

- Ashindoitiang JA, Canice Nwagbara VI, Ugbem TI, Ukam JS, Asuquo ME. Umbilical nodule, a rare presentation of primary cutaneous endometriosis: Case report and literature review. *Rare Tumors*. 2024;16:20363613241285148. <https://doi.org/10.1177/20363613241285148>.
- Saunders PTK, Whitaker LHR, Horne AW. Endometriosis: Improvements and challenges in diagnosis and symptom management. *Cell Rep Med*. 2024;5(6):101596. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101596>.
- Raj FA, Padmakumar D, Selvam P, Ajmal IT. Primary Extrapelvic Umbilical Endometriosis Presenting With Cyclical Umbilical Bleeding: A Case Report. *Cureus*. 2024;16(7):e65473. <https://doi.org/10.7759/cureus.65473>.
- Яковенко АС, Мурашко КЛ, Беляковский ВН, Яковенко ЕП. Эндометриоз пупочного кольца. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):141–145. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-18>.
- Yakovenko AS, Murashko KL, Belyakovskiy VN, Yakovenko EP. Endometriosis of the umbilical ring. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):141–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-18>.
- Redler TA, Williams B, Lu CT. Surgical excision of umbilical endometriosis in Australia. *J Surg Case Rep*. 2024;2024(8):rjae558. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjae558>.
- Smolarz B, Szytło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>.
- Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021;397(10276):839–852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5).
- Baset GY, Katawazai S. Primary Umbilical Endometriosis (Villar's Nodule): A Case Report. *Int Med Case Rep J*. 2024;17:1021–1023. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S500922>.
- Onyishi NT, Okafor OC. Comparative Analysis of Umbilical Nodules in Male and Female Patients: A 20-Year Retrospective Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(7):659–665. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.03.001>.
- Loh SH, Lew BL, Sim WY. Primary Cutaneous Endometriosis of Umbilicus. *Ann Dermatol*. 2017;29(5):621–625. <https://doi.org/10.5021/ad.2017.29.5.621>.
- Marras S, Pluchino N, Petignat P, Wenger JM, Ris F, Buchs NC, Dubuisson J. Abdominal wall endometriosis: An 11-year retrospective observational cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;4:100096. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100096>.
- Benramdane H, Ziani H, Nasri S, Kamaoui I, Skiker I. Beyond the pelvis: A case of umbilical endometriosis. *Radiol Case Rep*. 2024;20(2):1117–1120. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2024.10.146>.
- Tagar E, Owobu CI, Ojeko J, Tagar B. Spontaneous umbilical endometriosis: case report of cyclical painful umbilical swelling. *J Clin Stud Med Case Rep*. 2023;10:183. <https://doi.org/10.24966/CSMC-8801/1000183>.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН. Редкие формы эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):45–53. <https://doi.org/10.17116/repro20222801145>.
- Adamyany LV, Andreeva EN. Rare forms of endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):45–53. <https://doi.org/10.17116/repro20222801145>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.В. Игнатко, К.Р. Бахтияров, Е.В. Виривская

Написание текста – Е.В. Синякова, А.С. Зуева

Обзор литературы – Е.В. Синякова, А.С. Зуева, Т.Д. Капырина

Редактирование – Т.Д. Капырина, К.Р. Бахтияров

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Игнатко, К.Р. Бахтияров, Е.В. Виривская

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina V. Ignatko, Kamil R. Bakhtiyarov, Elena V. Virivskaya

Text development – Elizaveta V. Siniakova, Alina S. Zueva

Literature review – Elizaveta V. Siniakova, Alina S. Zueva, Tatyana D. Kapryrina

Editing – Tatyana D. Kapryrina, Kamil R. Bakhtiyarov

Approval of the final version of the article – Irina V. Ignatko, Kamil R. Bakhtiyarov, Elena V. Virivskaya

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Синякова Елизавета Владиславовна, студент предпринимательского трека индивидуальной образовательной программы в рамках специализации «Врач-исследователь» Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0009-7469-2971>; sinyakova.liza@yandex.ru

Зуева Алина Сергеевна, студент исследовательского трека индивидуальной образовательной траектории Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0001-9755-2201>; alina-zueva02@mail.ru

Капырина Татьяна Дмитриевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0004-7414-2471>; tatya-kapyri@yandex.ru

Виривская Елена Владимировна, к.м.н., ведущий специалист, Сеть семейных медицинских центров «Клиника Семейная»; 105120, Россия, Москва, ул. Сергия Радонежского, д. 5/2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6433-2483>; elenglikman@yandex.ru

Игнатко Ирина Владимировна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>; ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Бахтияров Камиль Рафаэльевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>; doctorbah@mail.ru

Information about the authors:

Elizaveta V. Siniakova, Student of the Entrepreneurial Track of an Individual Educational Program within the Framework of the Specialization "Research Physician", Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-7469-2971>; sinyakova.liza@yandex.ru

Alina S. Zueva, Student of the Research Track of an Individual Educational Trajectory, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-9755-2201>; alina-zueva02@mail.ru

Tatyana D. Kapryina, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-7414-2471>; tatya-kapyri@yandex.ru

Elena V. Virivskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Specialist, The Network of Family Medical Centers "Semeynaya Clinic"; 5/2, Bldg. 1, Sergiy Radonezhskiy St., Moscow, 105120, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6433-2483>; elenglikman@yandex.ru

Irina V. Ignatko, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>; ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Kamil R. Bakhtiyarov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>; doctorbah@mail.ru

Применение эстрадиола валерата у женщин с тонким эндометрием в циклах ВРТ

А.В. Соловьева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

К.С. Ермоленко², <https://orcid.org/0000-0003-4408-1378>, k.s.ermolenko@yandex.ru

Л.Т. Кулумбегова², <https://orcid.org/0009-0004-2897-4883>, leilamed@yandex.ru

Д.С. Мамчич¹, <https://orcid.org/0000-0003-3331-4033>, dasha.mamchich@gmail.com

М.А. Спицына¹, <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>, lotyeva31@gmail.com

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² ООО «Клиника Здоровья»; 127015, Россия, Москва, ул. Большая Новодмитровская, д. 23, стр. 2

Резюме

Введение. Достаточно часто пациенты с бесплодием нуждаются в помощи вспомогательных репродуктивных технологий для решения своей проблемы. Две трети неудач в циклах ВРТ связаны с недостаточностью восприимчивости эндометрия.

Цель. Оценить эффективность применения эстрадиола валерата (Прогинова®) у женщин с тонким эндометрием в циклах ВРТ.

Материалы и методы. В исследование были включены пациентки с тонким эндометрием ≤ 7,0 мм по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза на 10–14-й день менструального цикла (пик содержания в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ) или в день назначения прогестерона в цикле заместительной гормональной терапии). Пациентки с тонким эндометрием (n = 74) были разделены на две группы: 1-я группа (n = 43) – пациентки с хроническим эндометритом, установленным по данным гистологического исследования и иммуногистохимии (ИГХ); 2-я группа (n = 31) – пациентки с тонким эндометрием без хронического эндометрита. Все пациентки получали препарат эстрадиола валерата по одной из схем: 4 мг эстрадиола валерата в естественном цикле с момента достижения доминантным фолликулом диаметра 13 мм или 4 мг эстрадиола валерата с 3-го дня менструального цикла.

Результаты. Назначение эстрадиола валерата статистически значимо увеличивало толщину эндометрия у женщин с тонким эндометрием (p < 0,05). Прирост толщины эндометрия у пациенток 1-й группы в среднем составлял 1,9279 мм, у пациенток 2-й группы – 2,09 мм. Средняя толщина эндометрия до лечения эстрадиолом валерата составляла 6,315 (4,7; 7,0) мм, после лечения – 8,311 (5,6; 11,0). Беременность в цикле ЭКО или ПЭ наступила у 44 пациенток с тонким эндометрием (62,5%) после лечения эстрадиолом валерата.

Выводы. Применение эстрадиола валерата в циклах ЭКО и ПЭ увеличивает толщину эндометрия и повышает частоту наступления беременности и живорождения у пациенток с тонким эндометрием.

Ключевые слова: тонкий эндометрий, хронический эндометрит, эстрадиола валерат, ЭКО, ооциты

Для цитирования: Соловьева АВ, Ермоленко КС, Кулумбегова ЛТ, Мамчич ДС, Спицына МА. Применение эстрадиола валерата у женщин с тонким эндометрием в циклах ВРТ. *Медицинский совет.* 2025;19(17):37–42. <https://doi.org/10.21518/ms2025-335>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of estradiol valerate in women with thin endometrium in ART cycles

Alina V. Solovyeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6711-1563>, av_soloveva@mail.ru

Kristina S. Ermolenko², <https://orcid.org/0000-0003-4408-1378>, k.s.ermolenko@yandex.ru

Leyla T. Kulumbegova², <https://orcid.org/0009-0004-2897-4883>, leilamed@yandex.ru

Daria S. Mamchich¹, <https://orcid.org/0000-0003-3331-4033>, dasha.mamchich@gmail.com

Maria A. Spitsyna¹, <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>, lotyeva31@gmail.com

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

² LLC "Health Clinic"; 23, Bldg. 2, Bolshaya Novodmitrovskaya St., Moscow, 127015, Russia

Abstract

Introduction. Patients with infertility often require the help of assisted reproductive technologies to solve their problem. Two thirds of failures in ART cycles are associated with insufficient endometrial receptivity.

Aim. To evaluate the effectiveness of using estradiol valerate 2 mg (Progynova®) in women with thin endometrium in ART cycles. **Materials and methods.** The study included patients with a thin endometrium ≤ 7.0 mm according to the ultrasound examination (US) of the pelvic organs on the 10–14th day of the menstrual cycle (peak of luteinizing hormone (LH) in the blood or on the day of progesterone administration in the hormone replacement therapy cycle). Patients with a thin endometrium (n = 74) were divided into two groups: the first group (n = 43) – patients with chronic endometritis established by histological examination and immunohistochemistry (IHC); group 2 (n=31) – patients with a thin endometrium without chronic endometritis. All

patients received estradiol valerate according to one of the following regimens: 4 mg estradiol valerate in a natural cycle from the moment the dominant follicle reached a diameter of 13 mm or 4 mg estradiol valerate from day 3 of the menstrual cycle.

Results. Administration of estradiol valerate statistically significantly increased the endometrial thickness in women with thin endometrium ($p < 0.05$). The increase in endometrial thickness in patients of group 1 averaged 1.9279 mm, in patients of group 2 – 2.09 mm. The average endometrial thickness before treatment with estradiol valerate was 6.315 (4.7; 7.0) mm, after treatment – 8.311 (5.6; 11.0). 70 of 74 (94.6%) patients had an endometrial thickness of > 7 mm. Pregnancy in an IVF or PE cycle occurred in 44 patients with thin endometrium (62.5%) after treatment with estradiol valerate.

Conclusions. The use of estradiol valerate in IVF and ET cycles increases the thickness of the endometrium and increases the frequency of pregnancy and live birth in patients with a thin endometrium.

Keywords: thin endometrium, chronic endometritis, estradiol valerate, IVF, oocytes

For citation: Solovyeva AV, Ermolenko KS, Kulumbegova LT, Mamchich DS, Spitsyna MA. Use of estradiol valerate in women with thin endometrium in ART cycles. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):37–42. <https://doi.org/10.21518/ms2025-335>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема бесплодия затрагивает миллионы людей по всему миру. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эта проблема может коснуться каждого шестого человека в течение репродуктивной жизни¹. Для решения проблемы бесплодия пациентам зачастую приходится прибегать к методам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако, несмотря на значительный прогресс в области ВРТ, повышение показателей оплодотворения и получение здоровых эмбрионов, показатели наступления беременности и рождения здоровых детей по-прежнему остаются невысокими [1, 2]. Две трети неудач в циклах ВРТ связаны с недостаточностью восприимчивости эндометрия [1]. Для того чтобы смогла произойти имплантация, эндометрий должен соответствовать определенным критериям. Ультразвуковыми особенностями морфофункциональных изменений эндометрия у пациенток с бесплодием и нарушением имплантации являются: снижение толщины эндометрия, отсутствие трехслойной эхоструктуры, а также снижение маточного и субэндометриального кровотока [3]. Толщина эндометрия, измеряемая с помощью ультразвука, является предиктором успеха в циклах вспомогательных репродуктивных технологий [4]. Частота распространения тонкого эндометрия при ЭКО составляет от 1 до 2,5% [5]. Тонкий эндометрий связан с нарушением имплантации эмбриона, а также увеличивает частоту акушерских осложнений, в т. ч. задержку роста плода и преждевременных родов [6–8], поэтому представляет собой существенную проблему для пациентов с бесплодием и может стать причиной отмены переноса эмбрионов в данном цикле [9].

До сих пор нет однозначного мнения о том, при какой толщине эндометрия следует считать тонким. Различные исследователи устанавливали разные критические значения толщины эндометрия [10, 11]. Однако толщина эндометрия ≤ 7 мм является наиболее распространенным фактором бесплодия и связана с нарушениями исходов ВРТ [5, 12, 13].

Причиной возникновения тонкого эндометрия могут стать операции на матке в анамнезе, синдром Ашермана, острая и хроническая инфекция эндометрия, а также

идиопатические причины [5, 9]. Сочетание тонкого эндометрия с воспалением усугубляет нарушение имплантации. Наличие хронического эндометрита осложняет процесс лечения бесплодия, чаще приводит к неудачам в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), переносу эмбрионов (ПЭ) и привычному невынашиванию.

Изменения эндометрия происходят в течение менструального цикла под действием стероидных гормонов – эстрогенов и прогестерона. Эстрогены стимулируют пролиферацию эндометрия и увеличивают экспрессию рецепторов прогестерона типа А [14]. Недостаточность эстрогенов приводит к формированию тонкого эндометрия и нарушению его рецептивности, что снижает вероятность успешной имплантации эмбриона. Из этого следует, что для правильного функционирования эндометрия в секреторной фазе необходим достаточный уровень эстрадиола в пролиферативной фазе.

Таким образом, знания о повышении вероятности неудач в циклах ЭКО и ПЭ при тонком эндометрии доказывают необходимость своевременной диагностики и рационального лечения пациенток с установленным диагнозом. Вышеобозначенное определило актуальность подготовки женщин с бесплодием и тонким эндометрием.

Цель исследования – оценить эффективность применения эстрадиола валерата (Прогинова®) у женщин с тонким эндометрием в циклах ВРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проводилось на базе одного из центров репродукции г. Москвы. В исследовании принимали участие пациентки, обратившиеся в клинику ВРТ по поводу бесплодия, у которых на этапе диагностического поиска был выявлен тонкий эндометрий $\leq 7,0$ мм по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза на 10–14-й день менструального цикла (пик содержания в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ)).

Пациентки с тонким эндометрием ($n = 74$) были разделены на две группы: 1-я группа ($n = 43$) – пациентки с хроническим эндометритом, установленным по данным гистологического исследования и иммуногистохимии (ИГХ); 2-я группа ($n = 31$) – пациентки с тонким эндометрием без признаков хронического эндометрита.

¹ World Health Organization. Infertility. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.

Всем женщинам с тонким эндометрием был назначен препарат эстрадиола валерата по одной из схем: 1-я схема – 4 мг эстрадиола валерата в естественном цикле с момента достижения доминантным фолликулом диаметра 13 мм; 2-я схема – 4 мг эстрадиола валерата с 3-го дня менструального цикла в качестве заместительной гормональной терапии в цикле ЭКО или криопереноса. Всем пациенткам проводился перенос эмбриона в цикле лечения препаратом Прогинова. Пациентки с криопереносом эмбриона проходили преимплантационное генетическое тестирование перед переносом эмбрионов и имели эмбрионы высокого качества.

Пациентки с хроническим эндометритом, помимо эстрадиола валерата, получали также антибактериальное лечение, физиотерапию и грязелечение в течение 3 мес.

Для определения эффективности применения эстрадиола валерата у женщин с тонким эндометрием в циклах ВРТ оценивали (УЗИ органов малого таза) толщину эндометрия после лечения на 10–14-й день менструального цикла в день пика ЛГ, оцениваемого при помощи тестов на овуляцию в естественном цикле, или в день назначения прогестерона в цикле заместительной гормональной терапии. Кроме того, оценивались результаты ЭКО и ПЭ по таким параметрам, как наступление беременности, завершение беременности родами.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программы IBM SPSS Statistics, также пакете анализа MICROSOFT EXCEL. Использовались программы дескриптивной статистики; различия между двумя группами (с лечением железодефицитной анемии и без) были выявлены с помощью непарного t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных (после проверки на равенство дисперсий – критерий 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

Средний возраст пациенток с тонким эндометрием составлял 37,32 (28; 47) года. Возраст пациенток 1-й группы – 37,5 (28; 47) года, 2-й группы – 37,06 (29; 45) года.

● **Таблица 1.** Репродуктивный анамнез женщин в исследуемых группах, n (%)

● **Table 1.** Reproductive histories of women in the study groups, n (%)

Параметры	Sterillitas I	Sterillitas II	Артифициальный аборт	Привычное невынашивание	Внематочная беременность
1-я группа, n = 43	16 (37,2%)	27 (62,8%)	17 (39,5%)	12 (27,9%)	6 (14,6%)
2-я группа, n = 31	15 (48,4%)	16 (51,6%)	3 (9,7%)	1 (3,2%)	2 (6,5%)
χ^2	0,925		8,142	7,577	1,197
d.f.	1		1	1	1
p =	0,336		0,004	0,006	0,274

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

Тридцать одна пациентка (41,9%) обратилась в клинику ВРТ по поводу первичного бесплодия (Sterillitas I), 43 пациентки (58,1%) с диагнозом «вторичное бесплодие» (Sterillitas II). Средняя длительность бесплодия составляла $4,63 \pm 3,57$ года. У пациенток с тонким эндометрием количество неудачных попыток ЭКО составило $2,25 \pm 1,86$ (0; 9), неудачных попыток ПЭ – $3,01 \pm 2,12$ (0; 8). Статистически значимых отличий между группами по длительности бесплодия, количеству неудачных попыток ЭКО и ПЭ выявлено не было.

Сравнительная характеристика репродуктивного анамнеза пациенток с тонким эндометрием в группах с хроническим эндометритом и без хронического эндометрита представлена в *табл. 1*.

Было установлено, что частота искусственных абортов в анамнезе была статистически значимо выше ($\chi^2 = 8,142$, $p = 0,004$) у пациенток с хроническим эндометритом по сравнению с пациентками без него. Также пациентки с хроническим эндометритом статистически значимо чаще ($\chi^2 = 7,577$, $p = 0,006$) имели диагноз привычного невынашивания.

В структуре гинекологических заболеваний статистически значимые различия были выявлены по наличию наружного генитального эндометриоза в исследуемых группах ($\chi^2 = 4,039$, $p = 0,044$). В 1-й группе пациенток с хроническим эндометритом наружный генитальный эндометриоз встречался в 4,0 раза реже – 2/43 (4,7%), чем во 2-й группе, – 6/31 (19,4%). По остальным гинекологическим заболеваниям различий между группами выявлено не было (*табл. 2*).

Большинство пациенток – 25 (31,3%) обращались в клинику ВРТ в связи с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, 12 пациенток (16,2%) – с маточным фактором, 9 (12,2%) – с ановуляцией.

Не выявлено статистических различий между группами по оперативному анамнезу пациенток до обращения в клинику ВРТ (*табл. 3*). Пятьдесят пять пациенток с тонким эндометрием (74,3%) имели гистероскопию в анамнезе; 10/43 (23,2%) пациентки с хроническим эндометритом, по сравнению с 4/31 (12,9%) пациенткой без хронического эндометрита, имели 2 и более гистероскопии в анамнезе.

Назначение эстрадиола валерата статистически значимо увеличивало толщину эндометрия у женщин с тонким эндометрием в обеих группах в циклах ВРТ ($p < 0,05$). Прирост толщины эндометрия у пациенток 1-й группы в среднем составлял 1,9279 мм, у пациенток

- **Таблица 2.** Гинекологические заболевания у женщин в исследуемых группах, n (%)
- **Table 2.** Gynecological disorders in women of the study groups, n (%)

Параметры	Полип тела матки (N84.0)	Железистая гиперплазия эндометрия (N85.0)	Внутриматочные синехии (N85.6)	Эндометриоз матки (N80.0)	Наружный генитальный эндометриоз (N80)	Синдром поликистоза яичников (E28.2)	Миома матки (D25)
1-я группа, n = 43	28 (65,1%)	6 (14,0%)	13 (30,2%)	7 (16,3%)	2 (4,7%)	28 (65,1%)	12 (27,9%)
2-я группа, n = 31	14 (45,2%)	2 (6,5%)	4 (12,9%)	1 (3,2%)	6 (19,4%)	18 (58,1%)	4 (12,9%)
χ^2	2,923	1,051	3,057	3,183	4,039	0,381	2,393
d.f.	1	1	1	1	1	1	1
p =	0,087	0,305	0,08	0,074	0,044	0,537	0,122

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

- **Таблица 3.** Анамнез оперативных вмешательств у женщин в исследуемых группах, n (%)
- **Table 3.** Surgical histories of women in the study groups, n (%)

Параметры	Лапароскопическая операция	Гистероскопия
1-я группа, n = 43	15 (34,9%)	35 (81,4%)
2-я группа, n = 31	14 (45,2%)	20 (64,5%)
χ^2	0,798	2,689
d.f.	1	1
p =	0,372	0,101

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

- **Таблица 4.** Изменение толщины эндометрия до и после лечения эстрадиолом валерата в исследуемых группах, (M (SD))
- **Table 4.** Endometrial thickness change before and after estradiol valerate treatment in the study groups, (M (SD))

Параметры	До лечения, мм	После лечения, мм	t-критерий Стьюдента	Уровень значимости*
1-я группа, n = 43	6,3535 (0,4278)	8,2814 (0,7055)	-18,263	<0,001
2-я группа, n = 31	6,262 (0,6931)	8,352 (1,0102)	-18,104	<0,001
Общая группа	6,315 (0,5526)	8,311 (0,8408)	-22,093	<0,001

* Статистический анализ был проведен с использованием t-критерия Стьюдента между двумя группами.

- **Таблица 5.** Изменение толщины эндометрия до и после лечения при различных схемах применения эстрадиола валерата, (M (SD))
- **Table 5.** Endometrial thickness change before and after treatment using different estradiol valerate regimens, (M (SD))

Параметры	До лечения, мм	После лечения, мм
1-я группа, n = 36	6,311 (0,087)	8,281 (0,126)
2-я группа, n = 38	6,318 (0,095)	8,339 (0,149)
d.f.	1	1
p =	0,955	0,766

* Статистический анализ был проведен с помощью критерия ANOVA между двумя группами.

2-й группы – 2,09 мм. Средняя толщина эндометрия до лечения эстрадиолом валерата составляла 6,315 (4,7; 7,0) мм, после лечения – 8,311 (5,6; 11,0). Минимальный прирост эндометрия составлял 0,5 мм, максимальный прирост – 5 мм. Семьдесят из 74 (94,6%) пациенток имели толщину эндометрия > 7 мм – 41 из 43 (95,3%) пациенток в 1-й группе, 29 из 31 (93,5%) – во 2-й группе (табл. 4).

Тридцать шесть пациенток (1-я группа) принимали 4 мг эстрадиола валерата по 1 схеме – в естественном цикле с момента достижения доминантным фолликулом диаметра 13 мм, 38 пациенток (2-я группа) принимали препарат Прогинова (4 мг) с 3-го дня менструального цикла в качестве заместительной гормональной терапии. Среднее значение толщины эндометрия до начала лечения составило 6,311 (0,087) мм у пациенток в естественном цикле и 6,318 (0,095) мм – у пациенток на ЗГТ; после лечения – 8,281 (0,126) мм и 8,339 (0,149) мм соответственно. Не выявлено статистически значимой разницы в приросте толщины эндометрия при разных схемах применения эстрадиола валерата (табл. 5).

Беременность в циклах ЭКО и ПЭ после лечения препаратом эстрадиола валерата наступила у 44 пациенток с тонким эндометрием (62,5%). На данный момент 24 беременности (54,5%) уже завершились своевременными родами (≥ 37 нед. гестации), 13 пациенток (29,5%) продолжают наблюдаться по беременности, у 7 пациенток (16,0%) выявлена неразвивающаяся беременность. Статистических различий между группами в исходах беременностей выявлено не было (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении толщины эндометрия у пациенток с тонким эндометрием и хроническим эндометритом при лечении препаратом эстрадиола валерата в цикле ЭКО и ПЭ. Эти результаты подтверждает ряд проведенных ранее исследований [15].

Прирост эндометрия в среднем на 2 мм у 62,5% пациенток привел к удачной имплантации эмбриона. В исследовании Z. Shaodi et al. сообщалось о повышении частоты имплантации на 32%, клинической беременности – на 36% и живорождения – на 45% при увеличении толщины

- **Таблица 6.** Исходы циклов ЭКО и ПЭ у женщин с тонким эндометрием при использовании эстрадиола валерата, n (%)
- **Table 6.** Outcomes of IVF and ET cycles in women with thin endometrium while taking estradiol valerate, n (%)

Параметры	Наступление беременности	Роды и прогрессирующая беременность	Неразвивающаяся беременность
1-я группа, n = 43	26 (60,5%)	21 (48,8%)	5 (11,6%)
2-я группа, n = 31	18 (58,1%)	16 (51,6%)	2 (6,5%)
χ^2	0,043	0,056	0,564
d.f.	1	1	1
p =	0,836	0,814	0,453

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

эндометрия на каждый 1 мм до 8,7 мм [16]. К.Е. Liu et al. продемонстрировали схожие данные, установив, что частота клинической беременности и живорождения снижалась с каждым миллиметром уменьшения толщины эндометрия менее 8 мм в естественном цикле и менее 7 мм – в цикле переноса замороженных эмбрионов [17].

Было отмечено, что под действием эстрадиола валерата толщина эндометрия одинаково увеличивалась как у пациенток с тонким эндометрием без признаков хронического воспаления, так и с хроническим эндометритом. Частота наступления беременности после лечения эстрадиолом валерата также не отличалась у пациенток с хроническим эндометритом и без него. Несмотря на то что пациентки с тонким эндометрием, сочетающимся с хроническим эндометритом, чаще имели диагноз привычного невынашивания, частота возникновения

неразвивающейся беременности после лечения эстрадиолом валерата не различалась между пациентками с хроническим эндометритом и без него.

ВЫВОДЫ

Толщина эндометрия является фактором риска неудач имплантации и акушерских исходов. Применение эстрадиола валерата в циклах ЭКО и ПЭ увеличивает толщину эндометрия и повышает частоту наступления беременности и живорождения у пациенток с тонким эндометрием как при отсутствии, так и при наличии признаков хронического эндометрита.

Поступила / Received 29.06.2025
Поступила после рецензирования / Revised 21.07.2025
Принята в печать / Accepted 23.07.2025

Список литературы / References

- Sehring J, Beltsos A, Jeelani R. Human implantation: The complex interplay between endometrial receptivity, inflammation, and the microbiome. *Placenta*. 2022;117:179–186. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.12.015>.
- Vilella F, Wang W, Moreno I, Quake SR, Simon C. Understanding the human endometrium in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.04.224>.
- Мотовилова ТМ, Симакова ВЮ, Казакова КВ, Казаринова ДА. Современные представления о проблеме эндометриального бесплодия на фоне «тонкого эндометрия» (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2024;26(7):403–410. <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.7.202891>.
Motovilova TM, Simakova VYu, Kazakova KV, Kazarinova DA. Modern concepts about the problem of endometrial infertility against the backdrop of the "thin endometrium" (literature review). *Consilium Medicum*. 2024;26(7):403–410. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.7.202891>.
- Ata B, Mathyk B, Telek S, Kalafat E. Walking on thin endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2024;36(3):186–191. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000948>.
- Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(1):49–62. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.02.013>.
- Wu J, Huang J, Dong J, Xiao X, Li M, Wang X. The thicker the endometrium, the better the neonatal outcomes? *Hum Reprod Open*. 2023;2023(3):hoad028. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad028>.
- Zheng Y, Chen B, Dai J, Xu B, Ai J, Jin L, Dong X. Thin endometrium is associated with higher risks of preterm birth and low birth weight after frozen single blastocyst transfer. *Front Endocrinol*. 2022;13:1040140. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1040140>.
- Oron G, Hiersch L, Rona S, Prag-Rosenberg R, Sapir O, Tuttnauer-Hamburger M et al. Endometrial thickness of less than 7.5 mm is associated with obstetric complications in fresh IVF cycles: a retrospective cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(3):341–348. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.05.013>.
- Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Кайгородова ЛА, Токтар ЛР, Покуль ЛВ, Тулупова МС. «Тонкий» эндометрий – современный взгляд на проблему. *Фарматека*. 2018;(6):15–22. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.6.15-22>.
- Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Кайгородова ЛА, Токтар ЛР, Покуль ЛВ, Тулупова МС. «Thin» endometrium – modern view of the problem. *Farmateka*. 2018;(6):15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.6.15-22>.
- Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, Luo ZC, Liu KE. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertil Steril*. 2022;117(4):792–800. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.025>.
- Mathyk B, Schwartz A, DeCherney A, Ata B. A critical appraisal of studies on endometrial thickness and embryo transfer outcome. *Reprod Biomed Online*. 2023;47(4):103259. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103259>.
- Wang Y, Tang Z, Teng X. New advances in the treatment of thin endometrium. *Front Endocrinol*. 2024;15:1269382. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1269382>.
- Lv H, Zhao G, Jiang P, Wang H, Wang Z, Yao S et al. Deciphering the endometrial niche of human thin endometrium at single-cell resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(8):e2115912119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2115912119>.
- Chemerinski A, Garcia de Paredes J, Blackledge K, Douglas N, Morelli S. Mechanisms of endometrial aging: lessons from natural conceptions and assisted reproductive technology cycles. *Front Physiol*. 2024;15:1332946. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1332946>.
- Liu SM, Zhou YZ, Wang HB, Sun ZY, Zhen JR, Shen K et al. Factors Associated with Effectiveness of Treatment and Reproductive Outcomes in Patients with Thin Endometrium Undergoing Estrogen Treatment. *Chin Med J*. 2015;128(23):3173–3177. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.170258>.
- Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239120>.
- Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod*. 2018;33(10):1883–1888. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey281>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко, Д.С. Мамчич

Написание текста – А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко, Л.Т. Кулумбегова, Д.С. Мамчич, М.А. Спицына

Обзор литературы – А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко, Л.Т. Кулумбегова, Д.С. Мамчич, М.А. Спицына

Анализ материала – А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко, Л.Т. Кулумбегова, Д.С. Мамчич, М.А. Спицына

Статистическая обработка – А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко, Л.Т. Кулумбегова, Д.С. Мамчич, М.А. Спицына

Редактирование – А.В. Соловьева

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко, Л.Т. Кулумбегова, Д.С. Мамчич, М.А. Спицына

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Ermolenko, Daria S. Mamchich

Text development – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Ermolenko, Leyla T. Kulumbegova, Daria S. Mamchich, Maria A. Spitsyna

Literature review – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Ermolenko, Leyla T. Kulumbegova, Daria S. Mamchich, Maria A. Spitsyna

Material analysis – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Ermolenko, Leyla T. Kulumbegova, Daria S. Mamchich, Maria A. Spitsyna

Statistical processing – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Ermolenko, Leyla T. Kulumbegova, Daria S. Mamchich, Maria A. Spitsyna

Editing – Alina V. Solovyeva

Approval of the final version of the article – Alina V. Solovyeva, Kristina S. Ermolenko, Leyla T. Kulumbegova, Daria S. Mamchich, Maria A. Spitsyna

Информация об авторах:

Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., доцент 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

Ермоленко Кристина Станиславовна, к.м.н., заместитель главного врача, ООО «Клиника Здоровья»; 127015, Россия, Москва, ул. Большая Новодмитровская, д. 23, стр. 2; k.s.ermolenko@yandex.ru

Кулумбегова Лейла Тенгизовна, к.м.н., главный врач, ООО «Клиника Здоровья»; 127015, Россия, Москва, ул. Большая Новодмитровская, д. 23, стр. 2; leilamed@yandex.ru

Мамчич 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

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; lotyeva31@gmail.com

Information about authors:

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

Kristina S. Ermolenko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, LLC "Health Clinic"; 23, Bldg. 2, Bolshaya Novodmitrovskaya St., Moscow, 127015, Russia; k.s.ermolenko@yandex.ru

Leyla T. Kulumbegova, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, LLC "Health Clinic"; 23, Bldg. 2, Bolshaya Novodmitrovskaya St., Moscow, 127015, Russia; leilamed@yandex.ru

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

Maria A. Spitsyna, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; lotyeva31@gmail.com

Патогенетическая терапия эндометриоза: обновленные данные о применении бусерелина ацетата (депо-форма)

О.В. Якушевская, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

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

Резюме

Эндометриоз – патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам сходной с эндометрием, вне полости матки. Термин «эндометриоз» происходит от греческих слов: *endo* – «внутри», *metra* – «матка» и суффикса *osis* – «болезнь». Чаще всего эндометриальная ткань, обнаруживаемая в яичниках, приводит к образованию кист. Эндометриодные гетеротопии могут быть выявлены в фаллопиевых трубах, крестцово-маточных связках, желудочно-кишечном тракте и, что встречается реже, в плевре, перикарде или центральной нервной системе. Эндометриоз относится к распространенным гинекологическим заболеваниям (10% женщин репродуктивного возраста) и сопровождается в основном развитием диспареунии, дисменореи и бесплодия. Отсутствие четко установленных молекулярных и клеточных механизмов развития эндометриоза обуславливает трудности в разработке эффективных терапевтических стратегий. Несмотря на то что гормоны рекомендованы в качестве консервативной терапии первой линии, их эффективность и побочные эффекты значительно различаются в исследуемых популяциях. Современные гормональные препараты осуществляют коррекцию активности эндометриоза в основном путем подавления выработки эстрогенов и их системного влияния. Эффект гормональных субстанций непосредственно на эндометриодные гетеротопии пока окончательно не установлен. Данные об активации транскрипционных корегуляторов, экспрессии гормональных рецепторов в патологических очагах и их способности реагировать на соответствующие стимулы противоречивы и формируют дифференцированные терапевтические исходы у пациенток. Определение оптимально эффективной терапевтической тактики остается основной целью в исследованиях эндометриоза. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) широко используются для лечения гормонозависимых гинекологических заболеваний. Многогранное влияние аГнРГ на патогенетические звенья эндометриоза (антиэстрогенное, антигестагенное, антигонадотропное, антиандрогенное действие, а также подавление аномальной пролиферации, активного неоангиогенеза и воспаления) позволяет остановить прогрессирование заболевания и быстро блокировать болевой симптом, а длительное сохранение эффекта после окончания лечения способствует уменьшению частоты рецидивирования эндометриодных поражений. Накоплена достаточная доказательная база данных, позволяющая уверенно применять терапию аГнРГ для коррекции активности эндометриоза. Тем не менее периодическое обновление этой базы является обязательной процедурой, поскольку результаты новых исследований могут корректировать выводы предыдущих. В данной статье представлен обзор актуальных данных об эффективности бусерелина ацетата (Бусерелин-депо, 3,75 мг).

Ключевые слова: Бусерелин-депо, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, эндометриоз, хроническая тазовая боль, эндометриодные гетеротопии, дисменорея, бесплодие

Для цитирования: Якушевская ОВ. Патогенетическая терапия эндометриоза: обновленные данные о применении бусерелина ацетата (депо-форма). *Медицинский совет*. 2025;19(17):45–51. <https://doi.org/10.21518/ms2025-464>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic therapy of endometriosis: Updated data on the use of buserelin acetate (depot form)

Oksana V. Yakushevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

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

Abstract

Endometriosis is a chronic estrogen-dependent disease characterized by ectopic implantation of functional tissue lining the uterus (endometrial glands and stroma) outside its cavity. The term “endometriosis” comes from the Greek words *endo* – “inside”, *metra* – “uterus”, and the suffix *osis* – “disease”. Most often, endometrial tissue is found in the ovaries, which leads to the formation of “chocolate” cysts. Endometrioid heterotopias can be found in the fallopian tubes, uterosacral ligaments, gastrointestinal tract and, less commonly, in the pleura, pericardium or central nervous system. Endometriosis is a common gynecological disease (10% of women of reproductive age) and is accompanied by the development of dyspareunia, dysmenorrhea and infertility. The complexity of the molecular and cellular mechanisms of the disease development makes it difficult to fully understand it and develop effective therapeutic strategies. Although hormones are recommended as first-

line therapy, their efficacy and side effects vary significantly in the populations studied. Modern hormonal drugs correct the activity of endometriosis mainly by suppressing the production of estrogens and their systemic effects. The effect of hormonal substances directly on endometrioid heterotopias has not yet been fully established. Data on the activation of transcriptional coregulators, the expression of hormonal receptors in pathological foci and their ability to respond to appropriate stimuli are contradictory and form differentiated therapeutic outcomes in patients. Determining the optimally effective therapeutic tactics remains the main goal in endometriosis research. Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH agonists) are widely used to treat hormone-dependent gynecological diseases. The multifaceted effect of GnRH agonists on the pathogenetic links of endometriosis (reduced estrogen synthesis, suppression of abnormal proliferation, active neoangiogenesis and inflammation) allows to stop the progression of the disease and quickly block the pain symptom, and the long-term preservation of the effect after the end of treatment helps to reduce the frequency of recurrence of endometrioid lesions. A sufficient evidence base has been accumulated, allowing for the confident use of GnRH agonist therapy to correct the activity of endometriosis. However, periodic updating of this database is a mandatory practice, since the results of new studies may change the conclusions of previous ones. This article presents a review of current data on the efficacy of buserelin acetate (Buserelin-depo, 3.75 mg).

Keywords: Buserelin-depo, gonadotropin-releasing hormone agonists, endometriosis, chronic pelvic pain, endometrioid heterotopia, dysmenorrhea, infertility

For citation: Yakushevskaya OV. Pathogenetic therapy of endometriosis: Updated data on the use of buserelin acetate (depot form). *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-464>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на длительный исторический путь изучения эндометриоза (с 1690 г.), заболевание до сих пор находится в ранге «загадочных» в связи с отсутствием четко установленных теорий патогенеза, наличием весьма разнообразных и неспецифичных симптомов и сложностью диагностики [1–5]. Процесс исследования природы эндометриоза и оптимизации терапевтических стратегий продолжается и в настоящее время. Широко представлены результаты исследований, посвященных изучению генетических, эпигенетических, иммунных и молекулярных факторов, способствующих прогрессированию заболевания [6]. Теории ретроградной менструации, целомической метаплазии и участия стволовых клеток объясняют механизмы возникновения эндометриоза. Эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки (endometrial mesenchymal stem cells, eMSC) и эпителиальные клетки-предшественники (endometrial epithelial progenitor, eEP) способствуют формированию поражений, прикрепляясь к поверхности брюшины, избыточно пролиферируя и дифференцируясь в эктопическую ткань [5]. Аберрантные молекулы адгезии, воспалительные цитокины и сигнальные клеточные пути (PI3K/Akt и Wnt/ β -катенин) усиливают пролиферацию, ангиогенез и устойчивость к апоптозу. Роль стероидных гормонов в патогенезе эндометриоза также неоспорима. Эстрогены являются основными гормонами, ответственными за распространение и пролиферацию эндометриоидных гетеротопий. Высокая активность ароматазы приводит к локальному повышению чувствительности к эстрогенам [6]. С другой стороны, неспособность прогестерона оказывать антагонистическое действие по отношению к эстрогенам в эндометриальной ткани выступает в качестве определяющего фактора развития эндометриоза [5, 7].

Точную распространенность эндометриоза определить непросто, поскольку для окончательной постановки

диагноза требуется проведение лапароскопии. Согласно результатам эпидемиологических исследований, эндометриоз поражает примерно 10–15% женщин репродуктивного возраста. Среди женщин с хронической тазовой болью эта распространенность достигает 40–70% [8]. Боль является наиболее частым симптомом эндометриоза. При сочетании хронической тазовой боли с бесплодием эндометриоз верифицируется у 84% пациенток [5]. В исследовании National Hospital Disclosure Survey у 11,2% женщин (18–45 лет), госпитализированных в стационар по поводу заболевания мочеполовой системы, и у 10,3% женщин, перенесших гинекологические операции, был диагностирован эндометриоз [9].

Особенности патогенеза эндометриоза предрасполагают к развитию основного симптома – хронической тазовой боли. Результаты последних исследований подтверждают, что причиной боли могут быть не только сами эндометриоидные гетеротопии, но и факторы, способствующие их инвазии и пролиферации. Чрезмерная активация макрофагов, синтезирующих цитокины, и стимуляция пролиферации фибробластов и синтеза фибриногена облегчают имплантацию эндометриальных клеток. Фиброз и спайки еще в большей степени усиливают боль [10]. Матриксные металлопротеиназы отвечают за деструкцию компонентов внеклеточного матрикса и фиксацию/имплантацию эктопического эндометрия в подлежащие ткани и нервы. Таким образом, поток воспалительных изменений [11], дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, инфильтрация нервов, избыточный фиброз представляют собой облигатные звенья патогенеза хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом [10].

Боль при эндометриозе не всегда носит циклический характер и не зависит от степени распространения эндометриоидных поражений и выраженности спаечного процесса. Только невыносимые болевые ощущения могут свидетельствовать о глубоком инфильтративном

эндометриозе. Диспареуния является характерным симптомом ретроцервикального эндометриоза и эндометриоза крестцово-маточных связок. Боль в большей степени зависит от локализации эндометриозных поражений с характерной иррадиацией в прямую кишку, крестец, область придатков, поясничную область. Тем не менее оценка выраженности болевого симптома необходима для определения терапевтической стратегии и анализа эффекта терапии [12].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

Эндометриоз – мультифакторное заболевание, требующее комплексного и персонализированного подхода, направленного на облегчение боли, сохранение фертильности и предотвращение прогрессирования. Клинические возможности ведения женщин с эндометриозом включают медикаментозную, хирургическую и вспомогательную терапию, подобранную в соответствии с индивидуальными потребностями пациенток [12].

Ранняя диагностика эндометриоза, безусловно, необходима, однако сопряжена с определенными трудностями. Ультразвуковое исследование органов малого таза ограничено в основном верификацией объемных образований яичников и ретроцервикального эндометриоза. Лапароскопия позволяет проводить оптимальную диагностику и радикальное удаление эндометриозных поражений, являясь основным методом лечения пациенток с эндометриозом. При клинической ситуации, когда тазовая боль является единственной жалобой, предпочтение отдается гормональной терапии. Бережный подход к сохранению репродуктивного здоровья женщин продиктован высокой частотой рецидива заболевания (через 5 лет – до 20%, через 7 лет – до 32%), возможным снижением овариального резерва и усилением воспаления после оперативного метода лечения [13, 14].

У молодых женщин гормональную терапию начинают уже при подозрении на эндометриоз без хирургического подтверждения наличия эндометриозных гетеротопий, а также рекомендуют после операции при персистирующем или рецидивирующем течении заболевания. Действие препаратов основано на подавлении эстрогенпродуцирующей активности яичников или на непосредственном антипролиферативном действии в самих очагах поражения. К лекарственным средствам, применяемым при эндометриозе, относят прогестагены, антипрогестагены, комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), антагонисты ГнРГ, внутриматочную систему с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ), даназол и ингибиторы ароматазы. В клинической практике эффективность и профили нежелательных явлений терапевтических схем значительно варьируют. Подбор оптимальной терапии осуществляется после учета всех факторов, влияющих на активность эндометриоза, и потребностей самой пациентки. Например, контрацептивные свойства гормонов могут быть неприемлемы при бесплодии и желании женщины зачать ребенка [15].

АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

ГнРГ, являясь модулятором оси «гипоталамус – гипофиз – яичники», регулирует секрецию гонадотропинов (фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны) гипофизом, которые, в свою очередь, контролируют выработку гормонов яичниками и влияют на рост эктопических эндометриальных тканей. аГнРГ (гозерелин, лейпролид, нафарелин, бусерелин и трипторелин) – это средства, имитирующие действие естественного ГнРГ. В настоящее время их можно отнести к наиболее эффективным и хорошо изученным препаратам для лечения гиперпластических процессов репродуктивной системы. Широкая экспрессия рецепторов ГнРГ (в гипофизе и ряде тканей) обуславливает многогранное влияние аГнРГ и касается как центрального, так и периферического уровня. При постоянном введении аГнРГ связываются с рецепторами гипофиза и подавляют гипофизарно-яичниковую ось. Это приводит к десенсибилизации гипофиза, падению уровней ЛГ и ФСГ, ановуляции, гипоэстрогении и атрофии эндометрия [16, 17]. На периферическом уровне аГнРГ способны блокировать эпидермальный фактор роста, вследствие чего в эндометриозных гетеротопиях активизируются процессы апоптоза. Снижение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора приводит к подавлению интенсивности ангиогенеза и, соответственно, пролиферативного потенциала тканей. Дополнительно спектр влияний аГнРГ включает иммунологическую направленность в виде изменения соотношения Т- и В-лимфоцитов (снижение NK-клеток, Т-супрессоров, увеличение Т-хелперов, нормализация содержания В-клеток, С-реактивного белка и С4-компонента комплемента). Противоспаечный эффект аГнРГ реализуется за счет снижения интенсивности воспалительных процессов [13].

В настоящее время накоплено достаточно информации, касающейся безопасности и эффективности широкого спектра фармакологических средств, действие которых направлено на коррекцию боли, связанную с эндометриозом. Однако прямых сравнительных исследований не проводилось. В 2019 г. опубликованы результаты метаанализа, который был направлен на оценку и ранжирование анальгетического эффекта различных препаратов, используемых для лечения эндометриоза. Библиографический поиск включил 36 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (n = 7 942). Основными конечными точками были оценки изменений интенсивности циклической/неменструальной тазовой боли, дисменореи и диспареунии. Для ранжирования методов лечения использовался показатель р-score, большее значение которого указывало на лучшую эффективность. Диеногест (0,94), КГК (0,782) и элаголикс (0,38) были наиболее эффективными средствами для снижения интенсивности циклической тазовой боли через 3 мес. наблюдения, тогда как через 6 мес. пик анальгетической активности наблюдался при использовании аГнРГ (0,75), ВМС-ЛНГ (0,73) и диеногеста (0,65). Метод ранжирования р-score позволил определить аГнРГ в качестве наиболее эффективных методов коррекции дисменореи через

3 мес. наблюдения (1,00). Через 6 мес. лидирующие позиции заняли КГК (0,97) и аГнРГ (0,89). Что касается менструальной тазовой боли, то через 3 мес. наибольшую эффективность показали аГнРГ (0,63) и элаголикс (0,54), а через 6 мес. – дезогестрел (0,94) и КГК (0,91). Оптимальная активность, касающаяся уменьшения диспареунии, была зафиксирована при использовании аГнРГ и элаголикса. В заключение авторы отмечают, что аГнРГ, КГК, гестагены и элаголикс можно отнести к наиболее эффективным средствам коррекции боли при эндометриозе [18]. В соответствии с полученными результатами, систематический обзор, проведенный С.С. Jeng et al., а также метаанализ J. Brown et al. продемонстрировали сопоставимую эффективность аГнРГ и КГК в снижении боли, связанной с эндометриозом [19, 20]. В другом метаанализе J. Brown et al. (41 исследование, n = 4 935) было показано отсутствие статистической разницы в облегчении боли при назначении аГнРГ и левоноргестрела у пациенток с эндометриозом [21]. В метаанализе Y. Chen et al., включившем 16 исследований, было установлено, что аГнРГ и прогестерон более эффективны в уменьшении тазовой боли по сравнению с плацебо [22]. Следует отметить, что при планировании долгосрочной терапии эндометриоза прогестины имеют преимущества перед аГнРГ. Однако скорость достижения анальгетического эффекта и его устойчивость после окончания терапии позволяют аГнРГ занимать уверенные позиции в клинических рекомендациях и широко применяться в практике [15].

Медикаментозная терапия пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, включает две основные стратегии, главной целью которых является улучшение фертильности: либо стимуляция овуляции и достижение наступления беременности, либо подавление фолликулогенеза с последующим развитием аменореи и предотвращением прогрессирования эндометриозидных гетеротопий. В исследованиях было показано, что курсы терапии аГнРГ перед программой вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличивают шансы наступления беременности у женщин с запущенными формами эндометриоза. Предварительное лечение аГнРГ может улучшить качество ооцитов и микросреды яичников [23, 24].

В систематическом обзоре H.N. Sallam et al. (3 РКИ, n = 165 женщин) было показано, что назначение аГнРГ в течение 3–6 мес. до программы ВРТ у женщин с эндометриозом увеличивает вероятность наступления клинической беременности в четыре раза [25].

В недавнем метаанализе, проведенном R.M. Hodgson et al., оценивалась эффективность различных методов лечения эндометриоза. В анализ было включено 26 исследований (n = 2 245) с участием женщин, страдающих бесплодием вследствие эндометриоза. Авторы пришли к выводу, что лапароскопия и применение аГнРГ изолированно приводят к более высоким показателям наступления беременности по сравнению с плацебо [26]. Однако в настоящее время использование аГнРГ перед программой ВРТ ограничено из-за недостатка данных.

Средняя частота рецидивов заболевания после окончания курса терапии аГнРГ в течение 4–12 мес., по данным различных источников, достигает 20%. Возобновление симптомов, требующее повторного фармакологического или оперативного вмешательства, регистрируется примерно в 28% случаев. При необходимости возможна смена группы препаратов, предназначенных для индукции обратимого гипогонадизма.

Единственные опасения относительно терапии аГнРГ связаны с нежелательными явлениями, ассоциированными с гипоэстрогенией. К ним относятся снижение минеральной плотности костной массы (МПК), приливы (85–92%), повышенная потливость (48–90%), сухость влагалища (50–60%), снижение либидо (35–45%), дисфорические расстройства (25–40%). Реже отмечаются головная боль, депрессия, аномальные маточные кровотечения. Потеря минеральной плотности костной ткани, особенно трабекулярной, происходит после 6 мес. непрерывного применения аГнРГ, но эта потеря полностью восполняется через 6 мес. после прекращения лечения [13, 27]. Возможные побочные эффекты, связанные с приемом аГнРГ, непременно сказываются на комплаентности к терапии и качестве жизни пациенток [28]. Однако в имеющихся исследованиях частота прекращения терапии аГнРГ вследствие нежелательных явлений составляет примерно 8%, тогда как при использовании других гормональных препаратов достигает 20%. Поэтому критическая оценка нежелательных явлений аГнРГ несколько преувеличена [29].

Использование терапии прикрытия (add-back-терапии) – низкодозированных КГК, эстрогенов, прогестинов, бисфосфонатов, тиболона, ралоксифена и др. – может нивелировать побочные эффекты, не снижая анальгетической эффективности аГнРГ. При назначении add-back-терапии применение аГнРГ, первоначально ограниченное 6 мес., пролонгируется на более длительный срок [30]. Для профилактики потери МПК целесообразно применение препаратов кальция и витамина D₃. Ряд клинических испытаний и когортных исследований показал, что add-back-терапия (аГнРГ + стероид) может быть эффективна от 30 мес. до 10 лет [15, 30, 31]. Не разработано четких указаний относительно времени старта add-back-терапии. Считается, что не следует объединять прием терапии прикрытия с терапией аГнРГ, т. к. большая часть пациенток хорошо переносит последнюю. При планировании индукции обратимого гипогонадизма необходимо учитывать имеющиеся факторы риска возможных нежелательных явлений (признаки сосудистой и вегетативной дисфункции, остеопения).

БУСЕРЕЛИН

В настоящее время признано, что все аГнРГ сопоставимы по эффективности и безопасности. Поэтому при выборе препарата учитываются его стоимость, удобство использования и поддержка программы импортозамещения. Отечественный аГнРГ – Бусерелин-депо (бусерелина ацетат, депо-форма; АО «Фарм-Синтез», Россия) – не уступает по эффективности импортным аналогам и отличается

более привлекательной стоимостью. Накопленный опыт позволяет широко использовать его в клинической практике. Бусерелин-депо конкурентно связывается с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови. В среднем через 12–14 дней применения препарата в терапевтических дозах наблюдается полная блокада гонадотропной функции гипофиза. Синтез половых гормонов в гонадах достигает постклимактерических значений.

В обзоре R.N. Brogden et al., посвященном изучению фармакодинамических и фармакокинетических свойств бусерелина ацетата (Бусерелин-депо), было показано, что при повторной лапароскопии, которая проводилась после курса гормональной терапии, отмечалось снижение индекса активной эндометриальной имплантации на 70–80%. В течение 6 мес. наблюдения после завершения терапии бусерелина ацетатом симптомы вернулись у ряда пациенток с изначально тяжелой формой заболевания. Планируемая беременность наступила у 10–54% женщин в течение 6 мес. наблюдения и у 14–62% в течение более длительного периода. Испытания, сравнивающие бусерелина ацетат с даназолом, продемонстрировали схожее облегчение симптомов и процентное снижение индекса имплантации. Однако побочные эффекты, вызванные дефицитом эстрогена на фоне использования Бусерелина-депо, в целом переносились лучше, чем анаболические и андрогенные эффекты даназола [27].

Нашими отечественными клиницистами в 2013 г. проведен сравнительный анализ результатов лечения бесплодия у пациенток с эндометриозидными кистами после комбинированного лечения (оперативное лечение + Бусерелин-депо) – 1-я группа (n = 52) и изолированного оперативного лечения – 2-я группа (n = 40). В течение 1 года наблюдения беременность наступила у 78,8% пациенток 1-й группы и у 45% пациенток 2-й группы. Рецидивы эндометриозидных кист достоверно чаще наблюдались во 2-й группе. После повторного хирургического вмешательства и курса гормональной терапии аГнРГ (Бусерелин-депо, 3,75 мг, 6 инъекций) частота наступления беременности у пациенток 1-й группы, независимо от стадии заболевания, была достоверно выше (55,8%), чем во 2-й группе (30,1%) [32].

На базе Краевой клинической больницы №2 Минздрава Краснодарского края проведено проспективное исследование. Под наблюдением находились 238 пациенток с установленным бесплодием на фоне эндометриоза. Пациентки были разделены на 2 группы: группу изолированного оперативного лечения (n = 119) по общепринятой методике (коагуляция и иссечение очагов наружного генитального эндометриоза) и группу комбинированного лечения (n = 119), включающую оперативное лечение в сочетании с послеоперационной гормональной терапией аГнРГ (Бусерелин-депо 3,75 мг) в виде внутримышечных инъекций с интервалом 28 дней в течение 6 мес. Через 6 мес. после оперативного лечения болевой синдром отсутствовал у 68,9/93,2%, симптомы дисменореи купировались у 15,1/84,8%, диспареунии – у 60,5/100%, рецидивы

заболевания через 4 года наблюдались у 17,6/1,6% соответственно. Авторы исследования делают вывод, что комбинированное (хирургическое и медикаментозное) лечение позволяет достигнуть лучших результатов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием [33].

В 2020 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии Минздрава Московской области. Основную группу составили 40 пациенток с аденомиозом и наружным генитальным эндометриозом, в контрольную группу вошли 20 пациенток без признаков эндометриоза. Основная группа была разделена на 2 подгруппы: лечение аГнРГ (Бусерелин-депо) и лечение диеногестом. Через 6 мес. наблюдения отмечался аналогичный эффект от терапии в обеих подгруппах по сравнению с группой контроля. Динамика болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале снизилась в среднем на 6 баллов. Отмечено достоверное уменьшение объема эндометриом яичников в 2 раза на фоне двух видов эмпирической терапии: диеногеста (p = 0,008356) и аГнРГ (p = 0,04788). При этом уровень антимюллера гормона до лечения и после него не изменялся [34].

В Пермском государственном медицинском университете имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России проводилась оценка терапии пациенток с эндометриозом с использованием диеногеста (n = 29), КГК (n = 38) и Бусерелина-депо (n = 15). Женщины, получавшие гормональную терапию, ранее имели более реализованный репродуктивный потенциал. После курса терапии аГнРГ (Бусерелин-депо) отмечался самый длительный безрецидивный (даже при сравнении с диеногестом) и безболезненный период, который составил в среднем 15 лет [35].

Согласно клиническим рекомендациям ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) от 2022 г. [15]:

- с целью уменьшения боли, ассоциированной с эндометриозом, рекомендовано назначать аГнРГ, хотя данные относительно дозировки и продолжительности лечения ограничены;
- из-за профиля нежелательных явлений аГнРГ назначаются в качестве препаратов второй линии (например, если КГК или прогестагены оказались неэффективны) [21];
- для предотвращения потери костной массы и симптомов гипоестрогении на фоне использования аГнРГ следует рассмотреть возможность назначения терапии прикрытия [36];
- с целью повышения частоты живорождения у бесплодных женщин с эндометриозом не рекомендовано длительное применение аГнРГ перед программой ВРТ, поскольку польза четко не установлена [24, 37].

Согласно российским клиническим рекомендациям по эндометриозу 2024 г., рекомендовано назначение аГнРГ пациенткам с распространенными и инфильтративными формами эндометриоза при установленном диагнозе или после хирургического лечения. Применение аГнРГ более 6 мес. требует назначения add-back-терапии (возвратной терапии) [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Действие аГНРГ (в том числе Бусерелина-депо) на репродуктивные органы, касающееся главных звеньев патогенеза эндометриоза (нарушение соотношения пролиферация/апоптоз, гиперэстрогения, активное воспаление и ангиогенез, иммунологические сдвиги), лежит в основе купирования хронической тазовой боли и торможения прогрессирования заболевания у 75–92% пациенток.

Длительное изучение и накопленный опыт использования аГНРГ позволяют с уверенностью относить их к группе эффективных и безопасных препаратов для лечения эндометриоза. В клинической практике используется целый ряд депонированных форм данной фармакологической группы. Отечественный препарат Бусерелин-депо (бусерелина ацетат, 3,75 мг, депо-форма; АО «Фарм-Синтез», Россия) характеризуется достойным соотношением качества и цены, является приемлемым и доступным средством для большинства пациенток

с эндометриозом. Бусерелин-депо используется для внутримышечного введения 1 раз в 28 дней. Положительный эффект от терапии наблюдается примерно у 92% пациенток в первые 3 мес. Далее курс пролонгируется до 6 и более месяцев с последующим подключением add-back терапии или переходом при необходимости на терапию прогестинами и КГК. К преимуществам Бусерелина-депо можно отнести быстрое достижение эффекта купирования боли, отсутствие андрогенных и прогестагенных нежелательных эффектов на показатели липидного спектра и систему свертывания крови. Более того, Бусерелин-депо успешно может использоваться при сочетании эндометриоза с другими гиперпластическими процессами органов малого таза и молочной железы, такими как миома матки, гиперплазия эндометрия, синдром поликистозных яичников и мастопатия.



Поступила / Received 25.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2025

Принята в печать / Accepted 25.09.2025

Список литературы / References

- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Абсатарова ЮС, Артымук НВ, Беженарь ВФ, Белокрыницкая ТЕ и др. Эндометриоз: клинические рекомендации. М.; 2024. 62 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/259_2.
- Veth VB, van de Kar MM, Duffy JM, van Vely M, Majatovic V, Maas JWM. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;(6):CD014788. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014788.pub2>.
- Пустотина ОА. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и add-back-терапия. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2023;23(2):63–69. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232302163>.
- Pustotina OA. Agonists of gonadotropin-releasing-hormone and add-back-therapy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2023;23(2):63–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20232302163>.
- Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(1):1–9. <https://doi.org/10.1159/000358919>.
- Smolarz B, Szykło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>.
- Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:163–174. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.109>.
- DeMayo FJ, Zhao B, Takamoto N, Tsai SY. Mechanisms of action of estrogen and progesterone. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955:48–59. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02765.x>.
- Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34–41. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24(2):235–258. [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(05\)70302-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(05)70302-8).
- Asante A, Taylor RN. Endometriosis: The Role of Neuroangiogenesis. *Annual Review.* 2011;73:163–182. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142158>.
- Kleimenova T, Polyakova V, Linkova N, Drobintseva A, Medvedev D, Krasichkov A. The Expression of Kisspeptins and Matrix Metalloproteinases in Extragenital Endometriosis. *Biomedicines.* 2024;12(1):94. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010094>.
- Mariadas H, Chen JH, Chen KH. The Molecular and Cellular Mechanisms of Endometriosis: From Basic Pathophysiology to Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2025;26(6):2458. <https://doi.org/10.3390/ijms26062458>.
- Кузнецова ИВ. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.* 2012;(50):22–26. Режим доступа: <https://elibrary.ru/smkqrq>.
- Kuznetsova IV. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology.* 2012;(50):22–26. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/smkqrq>.
- Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(2):315–324. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew293>.
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
- Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med.* 2017;377(1):28–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700089>.
- Yan D, Liu X, Xu H, Guo SW. Mesothelial Cells Participate in Endometriosis Fibrogenesis Through Platelet-Induced Mesothelial-Mesenchymal Transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):e4124–e4147. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa550>.
- Samy A, Taher A, Sileem SA, Abdelhakim AM, Fathi M, Haggag H et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;50(1):101798. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101798>.
- Jeng CJ, Chuang L, Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(6):767–773. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.888414>.
- Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(5):CD001019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001019.pub3>.
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD008475. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008475.pub2>.
- Chen Y, Wang H, Wang S, Shi X, Wang Q, Ren Q. Efficacy of ten interventions for endometriosis: a network meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2019;120(8):13076–13084. <https://doi.org/10.1002/jcb.28579>.
- Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):535–549. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.10.002>.
- Cao X, Chang HY, Xu JY, Zheng Y, Xiang YG, Xiao B et al. The effectiveness of different down-regulating protocols on in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: A meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00571-6>.
- Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004635. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004635.pub2>.
- Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;113(2):374–382.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.031>.
- Brogden RN, Buckley MM, Ward A. Buserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical profile. *Drugs.* 1990;39(3):399–437. <https://doi.org/10.2165/00003495-199039030-00007>.
- Хашукоева АЗ, Агаева МИ, Савченко ТН, Агаева ЗА, Бурденко МВ, Лобачева ЮИ. Применение Бусерелина-депо в лечении сочетанной патологии органов репродуктивной системы. *Акушерство и гинекология.* 2024;(8):170–174. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.180>.

- Khashukoeva AZ, Agaeva MI, Savchenko TN, Agaeva ZA, Burdenko MV, Lobacheva Yul. The use of Buserelin-depo in the treatment of combined pathology of reproductive organs. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(8):170–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.180>.
29. Адамян ЛВ, Азнаурова ЯБ. Молекулярные аспекты эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2015;21(2):66–77. <https://doi.org/10.17116/repro201521266-77>.
Adamyán LV, Aznaurova YaB. Molecular aspects of endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(2):66–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201521266-77>.
30. Tosti C, Biscione A, Morgante G, Bifulco G, Luisi S, Petraglia F. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:61–66. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.032>.
31. Mitwally MFM, Gotlieb L, Casper RF. Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome. *Menopause*. 2002;9(4):236–241. <https://doi.org/10.1097/00042192-200207000-00004>.
32. Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2006;86(1):220–222. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.030>.
33. Геворкян МА, Манухина ЕИ, Прохорова МВ, Каракашян НР. Супрессивная терапия в лечении пациенток с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(55):38–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sxmwyz>.
Gevorkyan MA, Manukhina YeI, Prokhorova MV, Karakashyan NR. Suppressive therapy in the treatment of patients with infertility and external genital endometriosis. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;(55):38–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sxmwyz>.
34. Багдасарян ЛЮ, Пономарев ВВ, Пенжоян ГА. Опыт комбинированного лечения пациенток с бесплодием, оперированных по поводу наружного генитального эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2024;24(3):77–81. <https://doi.org/10.17116/rosakush20242403177>.
Baghdasaryan LYu, Ponomarev VV, Penzhoyan GA. Experience of combined treatment of patients with infertility operated for external genital endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2024;24(3):77–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20242403177>.
35. Орлова СА, Тихомирова ЕВ, Балан ВЕ, Титченко ЮП. Современные аспекты эффективности и безопасности медикаментозной терапии больных с эндометриозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(5):109–115. <https://doi.org/10.17116/rosakush202020051109>.
Orlova SA, Tikhomirova EV, Balan VE, Titchenko YuP. Modern aspects of efficiency and safety of drug therapy in patients with endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(5):109–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush202020051109>.
36. Кобаидзе ЕГ, Шелудько ВС, Статных НВ, Степанова ДА, Файрушина МР. Практические аспекты лечения эндометриоза больных репродуктивного возраста. *Пермский медицинский журнал*. 2025;42(1):55–62. <https://doi.org/10.17816/pmj42155-62>.
Kobaidze EG, Sheludko VS, Statnykh NV, Stepanova DA, Fairushina MR. Practical aspects of endometriosis treatment in patients of reproductive age. *Perm Medical Journal*. 2025;42(1):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj42155-62>.
37. Kaponis A, Chatzopoulos G, Paschopoulos M, Georgiou I, Paraskevaidis V, Zikopoulos K et al. Ultralong administration of gonadotropin-releasing hormone agonists before in vitro fertilization improves fertilization rate but not clinical pregnancy rate in women with mild endometriosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2020;113(4):828–835. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.018>.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., акушер-гинеколог, онколог, 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

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher of 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

Антибактериальная терапия неспецифических вагинитов и цервицитов, опыт применения джозамицина

Е.И. Кравцова^{1✉}, luzum69@mail.ru, И.И. Куценко¹, И.Н. Лукошкина¹, Л.А. Холина¹, О.В. Томина¹, Д.В. Козлова²

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

В современной гинекологической практике наблюдается значительный рост частоты неспецифических вагинитов и цервицитов, вызванных неклассическими патогенами. Этот тренд сопровождается расширением спектра инфекционных агентов, включающих грамотрицательные аэробы, неклостридиальные анаэробы и микоплазмы, что приводит к увеличению числа смешанных форм заболеваний. Несмотря на многообразие терапевтических стратегий, особое внимание исследователей направлено на разработку эффективных методов лечения смешанных неспецифических вагинитов и цервицитов, обусловленное недостаточной результативностью существующих схем терапии, способствующих рецидивированию патологического процесса. Микробные ассоциации способствуют усилению вирулентности каждого микроорганизма и повышают их резистентность к внешним воздействиям, включая медикаментозную терапию. В данной статье представлены результаты собственного исследования, демонстрирующего значительное повышение уровня распространенности неспецифических инфекций влагалища среди женского населения Краснодарского края. Анализируются клинические наблюдения и особенности терапии смешанных неспецифических вагинитов и цервицитов с учетом чувствительности влагалищной микрофлоры к этиотропным препаратам. Клинические случаи включают применение современной этиотропной терапии, направленной на рациональную элиминацию возбудителей с использованием препаратов с широким спектром действия, преимущественно бактериостатического характера, минимальным воздействием на нормальную микрофлору влагалища и высокой комплаентностью. Активное внедрение в клиническую практику препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью способствует повышению приверженности пациентов к лечению, снижению риска рецидивов неспецифических инфекций влагалища и минимизации осложнений, включая репродуктивные. Применение препарата Вильпрамицин CAP® продемонстрировало высокую клиническую эффективность, низкую резистентность микроорганизмов и хорошую переносимость, что обусловлено его диспергируемой формой, что делает его универсальным средством для лечения смешанных инфекций женских половых органов.

Ключевые слова: неспецифический вагинит, цервицит, антибактериальная терапия, джозамицин, Вильпрамицин CAP

Для цитирования: Кравцова ЕИ, Куценко ИИ, Лукошкина ИН, Холина ЛА, Томина ОВ, Козлова ДВ. Антибактериальная терапия неспецифических вагинитов и цервицитов, опыт применения джозамицина. *Медицинский совет.* 2025;19(17):53–61. <https://doi.org/10.21518/ms2025-455>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antimicrobial therapy of nonspecific vaginitis and cervicitis: Experience with the use of josamycin

Elena I. Kravtsova^{1✉}, luzum69@mail.ru, Irina I. Kutsenko¹, Irina N. Lukoshkina¹, Lyudmila A. Kholina¹, Oksana V. Tomina¹, Darya V. Kozlova²

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

There is a significant increase in the incidence of nonspecific vaginitis and cervicitis caused by non-classical pathogens in current gynecological practice. This trend is accompanied by an expansion of the infectious agent spectrum, including gram-negative aerobes, non-clostridial anaerobes, and mycoplasmas, which results in the increased incidence of mixed diseases. Despite the diversity of therapeutic strategies, particular attention of researchers was directed to the development of effective treatments for mixed nonspecific vaginitis and cervicitis, due to insufficient efficacy of the current treatment regimens contributing to the recurrence of the pathological process. Microbial associations produce virulence factors that promote infectivity of each microorganism and improve their resistance to external effects, including drug therapy. This article presents the results of our study demonstrating a significant increase in the prevalence of nonspecific vaginal infections among women in the Krasnodar Krai. We have analysed clinical case reports and features of the therapy of mixed nonspecific vaginitis and cervicitis with due account for the sensitivity of vaginal microbiota to etiotropic therapy. Clinical cases include the use of modern

etiotropic therapy aimed at the rational elimination of pathogens using mixed-activity drugs, preferably bacteriostatic, which are best known for their minimal effect on the normal vaginal microbiota and high patient compliance. The active introduction of drugs with proven efficacy and safety into clinical practice helps improve the patients' ability to adhere to prescribed therapies, reduce the risk of non-specific vaginal infection recurrence, and minimize complications involving reproductive disorders. The experience with Vilpramycin SAR® has demonstrated its high clinical efficacy, low resistance of microorganisms and high tolerability, owing to its orodispersible dosage form, which makes it a universal remedy for the treatment of mixed infections in the female lower genital tract.

Keywords: nonspecific vaginitis, cervicitis, antibacterial therapy, josamycin, Vilpramycin SAR

For citation: Kravtsova EI, Kutsenko II, Lukoshkina IN, Kholina LA, Tomina OV, Kozlova DV. Antimicrobial therapy of nonspecific vaginitis and cervicitis: Experience with the use of josamycin. *Meditinskiy Sovet.* 2025;19(17):53–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-455>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В современной акушерско-гинекологической практике неспецифические вагиниты и цервициты диагностируются значительно чаще, чем заболевания, вызванные классическими патогенами. Так, среди вульвовагинальных инфекций наибольшее распространение имеют неспецифические вагиниты, которые составляют от 76 до 80% случаев [1]. Среди этиологических факторов в развитии неспецифических вульвовагинитов и хронических экзо- и эндоцервицитов ключевую роль может играть условно-патогенная микрофлора, включающая как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы. В последние годы отмечается тенденция к расширению спектра этиологических агентов: возрастает частота выявления грамотрицательных аэробов, таких как *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* и *Clostridium spp.*, а также неклостридиальных анаэробов, включая *Peptococcus spp.* и *Bacteroides spp.* Такие патогены, как *Streptococcus haemolyticus* и *Staphylococcus aureus*, регистрируются реже. Уреаплазмы и *M. hominis* могут присутствовать у клинически здоровых людей в 5–20% случаев, однако, при определенных условиях они способны вызывать инфекционные и воспалительные заболевания мочеполовой системы. Распространенность патологических процессов, вызванных генитальными микоплазмами (*Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis*), значительно варьирует в разных популяциях. В некоторых исследованиях этот показатель достигает 50%, а по данным других авторов – даже до 80%. В 2021 г. был опубликован систематический обзор данных за последние 10 лет, который показал высокую частоту сочетания аэробного вагинита и бактериального вагиноза, вызванных различными ассоциациями условно-патогенных микроорганизмов в различных исследованиях [2].

В рамках многолетнего исследования, проведенного в период с 2022 по 2024 г., сотрудниками кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета (КубГМУ) был осуществлен детальный анализ 1 283 641 амбулаторной медицинской карты пациенток, обратившихся в женские консультации Краснодарского края. Целью данного исследования являлось изучение распространенности

инфекционной патологии влагалища и шейки матки, а также выявление динамики и структуры данных заболеваний.

В результате проведенного анализа были выявлены 197 395 случаев неспецифических инфекционных заболеваний влагалища (НИЗВ) и бактериального вагиноза (код N89 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, МКБ-10), что свидетельствует о высокой частоте встречаемости данных патологий в исследуемой популяции.

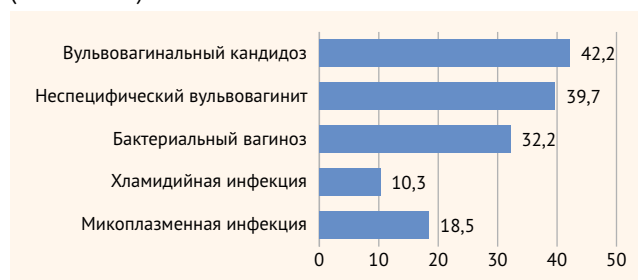
Статистический анализ показал, что распространенность НИЗВ в Краснодарском крае составляет в среднем 2256 ± 67 случаев на 100 тыс. населения ($p < 0,05$). За период 2022–2024 гг. наблюдалось увеличение числа женщин с диагностированными НИЗВ в 1,6 раза, что эквивалентно приросту на 117% (рисунок).

Полученные данные указывают на значительное повышение уровня распространенности неспецифических инфекций влагалища среди женского населения Краснодарского края. Данный факт требует разработки и внедрения эффективных стратегий профилактики и лечения приведенных заболеваний, а также проведения дальнейших исследований для более глубокого понимания факторов, влияющих на высокую распространенность и течение заболеваний.

Среда влагалища здоровых женщин включает сложную и динамичную систему микробиоты, представленную большим разнообразием бактерий. Основу нормальной микрофлоры у женщин репродуктивного возраста

● **Рисунок.** Структура медианы инфекционной патологии влагалища и шейки матки взрослого женского населения Краснодарского края (2019–2024 гг.)

● **Figure.** Median infectious pathology pattern of the vagina and cervix in the adult female population of Krasnodar Krai (2019–2024)



составляют лактобациллы – грамположительные бактерии семейства *Lactobacillaceae*, которые могут быть представлены факультативно анаэробными, микроаэрофильными и, реже, облигатно анаэробными формами. Ключевым механизмом защиты от патогенных микроорганизмов является продукция молочной кислоты лактобациллами, что способствует поддержанию кислотно-щелочного баланса вагинальной среды [3, 4]. Кислая среда, поддерживаемая выработкой молочной кислоты (рН 3,5–4,5), является важным фактором, препятствующим росту и размножению патогенных микроорганизмов, обеспечивая тем самым поддержание гомеостаза и защиту репродуктивной системы [5, 6].

Цервикаловагинальная слизь содержит множество антимикробных компонентов, вырабатываемых эпителиальными и иммунными клетками влагалищных оболочек. Среди них выделяются рецепторы, которые распознают структуры микроорганизмов и вирусов, стимулируя точный иммунный ответ. Течение воспалительного инфекционного процесса во влагалище определяется видом доминирующего микроорганизма и составом микробных ассоциаций, синергизма или антагонизма в сформированном биоценозе [7]. Неспецифические вагиниты могут приводить к ряду осложнений. Среди них распространение инфекции на верхние отделы генитального тракта, вероятность инфекционных осложнений после операций на органах малого таза, риск заражения половыми инфекциями. Микробиота влагалища играет ключевую роль в предотвращении роста патогенной микрофлоры, способствует наступлению и поддержанию нормального течения беременности, участвуя в формировании местной иммунологической толерантности во время беременности и инвазии трофобласта. Нарушения влагалищного микробиома непосредственно связаны с увеличением риска бесплодия, выкидышей, преждевременных родов и перинатальной патологии [8, 9].

Многочисленные исследования подтверждают, что инфекционный фактор является одним из ключевых элементов, поддерживающих нарушение процессов репаративной регенерации. В 3,6–9,0% случаев персистирующая инфекция может способствовать развитию морфологических изменений шейки матки и увеличению риска развития онкологических заболеваний, вызванных вирусами [10]. Воспалительные изменения в шейке матки редко протекают изолированно и часто ассоциируются с другими патологическими состояниями, такими как эктопия, полипы, гиперкератоз, дисплазии и другие. Это создает порочный круг патологических изменений, усугубляющих течение основного заболевания и требующих комплексного подхода к диагностике и лечению.

Современные стратегии терапии неспецифических вагинитов и цервицитов разрабатываются с всесторонним учетом этиологии, патогенеза и клинических проявлений, а также фармакологических характеристик лекарственных препаратов и методов локальной терапии инфекционных очагов [11]. Микробные ассоциации не только способствуют более эффективному внутриклеточному паразитированию бактерий, но и усиливают вирулентность

каждого микроорганизма [12]. Трансформации в патогенной микрофлоре влагалища и образование микробных консорциумов с условно-патогенными микроорганизмами стимулируют активный поиск новых комбинаций лекарственных средств [13]. Сложности в терапии пациенток с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища связаны с экономической составляющей верификации возбудителя, приобретенной резистентностью микроорганизмов к часто, и порой бесконтрольно, применяемым антибактериальным препаратам. В этой связи особое значение приобретают препараты, обладающие выраженной поливалентной активностью и эффективностью в отношении возбудителей, присутствующих в цервикаловагинальном биоценозе женщины. Вышеизложенные факторы подчеркивают необходимость разработки инновационных, эффективных, безопасных и доступных комплексных методов терапии рецидивирующих неспецифических вагинитов и цервицитов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка П. 28 лет, планирующая беременность, была направлена на консультацию на кафедру акушерства, гинекологии и перинатологии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России женской консультацией. На момент осмотра она предъявляла жалобы на белесовато-желтые выделения из половых путей, зуд и жжение в области вульвы и влагалища, дизурические нарушения, а также болезненность при половом акте (диспареуния). Симптомы впервые возникли у пациентки год назад, после смены полового партнера и незащищенного полового акта. В ходе первичного обследования были выявлены клинические признаки бактериального вагиноза, в связи с чем пациентке было назначено стандартное лечение, включающее пероральный прием и вагинальное введение метронидазола, в соответствии с клиническим протоколом. Партнер пациентки также прошел обследование, результаты которого не выявили у него патологии. Однако, несмотря на проведенную терапию, через полгода произошел рецидив заболевания, что потребовало повторного курса лечения, включающего системное применение клиндамицина и локальное применение комбинированного препарата, содержащего миконазол и метронидазол.

У пациентки отсутствовали сопутствующие соматические заболевания, менструальный цикл умеренный безболезненный и составлял 28–30 дней, длился по 5 дней, гинекологический анамнез не был отягощен, беременностей ранее не было. Также известно, что пара применяла барьерный метод контрацепции.

Объективная клиническая картина соответствовала субъективным жалобам. При гинекологическом осмотре (в зеркалах) определялись клинические признаки вульвовагинита (умеренная диффузная гиперемия и отечность, бело-серые сливкообразные выделения). Дополнительно при осмотре отмечена гипертрофия шейки матки с незначительной гиперемией и отеком слизистой цервикального канала.

По результатам проведения расширенной кольпоскопии в зоне экзоцервикса / эндоцервикса было выявлено наличие открытых и закрытых желез, участки метаплазии плоского эпителия и усиление сосудистого рисунка.

По данным ультразвукового исследования патологии матки и придатков не было выявлено, в области влажной части шейки матки визуализировались единичные nabotovy kisty диаметром от 3 до 5 мм.

Микробиоз влагалища по критериям Е.Ф. Кира и Nay/Ison у пациентки оценивался как вагинит и промежуточное состояние между бактериальным вагинозом и аэробным вагинозом соответственно, потому как при умеренно выраженном лейкоцитозе и уменьшенном количестве лактобактерий наблюдалось наличие палочковой и кокковой микрофлоры и единичные клетки *Candida*. Уровень рН влагалищного содержимого составил 6,7, а характерный для бактериального вагиноза аминный запах отсутствовал, но при проведении пробы с ощелачиванием вагинального содержимого – выявлялся.

При общем (качественно-количественном) анализе методом ПЦР и ПЦР-РВ состояния микрофлоры влагалища пациентки получены следующие результаты (табл. 1). В вагинальном содержимом специфической микрофлоры (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*) и вирусных инвазий (HSV-1, HSV-2 и вирусов папилломы человека) у пациентки не выявлено. Общая бактериальная масса (ОБМ) соответствовала нормальным значениям. Лактобактерии выделялись в клинически значимом, но недостаточном количестве (10⁶ КОЕ/мл).

По результатам проведенного анализа было выявлено увеличение количества облигатно-анаэробных бактерий, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Eubacterium spp.* и *Bacteroides spp.* Преобладающими аэробными микроорганизмами были грамположительные стафилококки (*Staphylococcus spp.*) и стрептококки (*Streptococcus spp.*). Также было выявлено наличие повышенных титров урогенитальных микоплазм – *Mycoplasma hominis* – 10^{5,1} и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* – 10^{5,7}.

Учитывая рецидивирующий характер заболевания и наличие хронического цервицита, целесообразным было выполнение бактериального посева с исследованием у выявленных возбудителей чувствительности и устойчивости к антибактериальным препаратам. По итогу обследования во влагалищной среде и содержимом цервикального канала выявлены *Staphylococcus aureus* /10⁵ и *Streptococcus pyogenes* /10⁵, чувствительные к макролидам, цефалоспорином 2 и 3 поколения (цефтриаксону, цефтазидиму и цефатоксиму), хлорамфениколу и гентамицину.

На основании жалоб, данных анамнеза, клинического, инструментального и лабораторного обследования пациентке был выставлен диагноз «Неспецифический вагинит, рецидивирующее течение. Хронический неспецифический эндоцервицит».

Пациентке была назначена поэтапная комбинированная этиотропная терапия, включающая в качестве базовой системной деконтаминационной антибактериальной

составляющей антибиотик из группы макролидов Вильпрамицин Сар® (джозамицин) в дозе 1000 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Джозамицин характеризуется уникальной химической структурой, обеспечивающей его устойчивость к механизмам резистентности, связанным с эффлюкс-насосами. Эта особенность делает его высокоэффективным антибиотиком в ситуациях, где традиционные макролиды демонстрируют неудовлетворительные результаты. Джозамицин обладает высокой кислотостойкостью, что позволяет ему полностью абсорбироваться в просвете желудочно-кишечного тракта после перорального приема. Пик концентрации

- **Таблица 1.** Количественный состав (Lg ГЭ/мл) микробиоценоза влагалища у пациентки до начала лечения
- **Table 1.** Quantitative profile (Lg GE/ml) of the vaginal microbiota in a female patient before initiation of treatment

Показатель	Результаты	
	Количественный	Относительный Lg (Х/БМ)
Общая бактериальная масса	10 ^{7,1}	
Нормофлора		
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ^{6,0}	-0,1 (68–92)
Факультативно-анаэробные (аэробные) микроорганизмы		
<i>Cem. Enterobacteriaceae</i>	10 ^{4,0}	-2,4 (0,4–0,5)
<i>Streptococcus spp.</i>	10 ^{5,0}	-1,4 (4–5)
<i>Staphylococcus spp.</i>	10 ^{6,1}	-0,3 (45–61)
Облигатно-анаэробные микроорганизмы		
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	10 ^{5,2}	-1,2 (5–7)
<i>Eubacterium spp.</i>	10 ^{5,8}	-0,6 (22–30)
<i>Sneathia spp.</i> / <i>Leptotrichia spp.</i> / <i>Fusobacterium</i>	Не выявлено	-
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	Не выявлено	-
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	10 ^{5,0}	-1,5 (3–4)
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	10 ^{4,8}	-1,4 (3–4)
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	10 ^{4,6}	-1,4 (3–4)
<i>Atopobium vaginae</i>	Не выявлено	-
Микоплазмы		
<i>Mycoplasma hominis</i>	10 ^{5,1}	-
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	10 ^{5,7}	-
Дрожжеподобные грибы		
<i>Candida spp.</i>	10 ^{3,7}	-
Патогенные микроорганизмы		
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Не выявлено	

препарата в плазме крови отмечается примерно через 1 час после однократного введения. Механизм действия данного антибиотика заключается в бактериостатическом эффекте, обусловленном ингибированием синтеза бактериальных белков. Однако при достижении высоких концентраций в тканях он может проявлять бактерицидную активность.

Препарат эффективен против грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), которые в патологических титрах были выявлены у обследуемой пациентки. Назначение Вильпрамицин Сар® (джозамицина) данной пациентке также было обусловлено наличием у препарата высокой аффинности к полиморфно-ядерным лейкоцитам, что обуславливает его высокую селективность в отношении этих клеток. Данное свойство обеспечивает высокую эффективность джозамицина в терапии инфекций, требующих активации клеточного звена иммунной системы. Режим дозирования препарата с кратностью приема 2 раза в сут. делает его применение более удобным в амбулаторной практике и повышает комплаентность пациентов.

Для интравагинального введения (1 свеча 1 раз в день на ночь в течение 10 дней) на деконтаминационном этапе был назначен препарат с комбинированным составом, содержащим в одной вагинальной свече метронидазол 500 мг, хлорамфеникол 200 мг, натамицин 150 мг и гидрокортизон 15 мг. Наличие гидрокортизона в данном препарате обеспечивает противовоспалительное действие – обезболивающее, антиэкссудативное, противоотечное, противозудное и местное иммуотропное воздействие.

На этапе контаминации использовался лиофилизат ацидофильных лактобактерий (не менее 1×10^8 КОЕ) и эстриол (30 мкг) 1 раз в день. Контаминационная терапия проводилась курсом 6 дней (в первую фазу цикла в течение 3 менструальных циклов).

Партнер пациентки был направлен на дополнительное углубленное обследование у уролога. Впоследствии у него был выявлен хронический простатит и проведено этиотропное лечение.

В результате проведенного лечения наступило стойкое улучшение в виде разрешения субъективных симптомов (зуд и жжение в области вульвы и влагалища, дизурические нарушения, а также болезненность при половом акте (диспареуния)) и клинических признаков заболевания (гиперемия и отечность слизистых влагалища, нивелировалась визуальная картина хронического эндоцервиксита). Кольпоскопический осмотр также подтвердил наличие неизменной слизистой экзоцервиксита и видимой части эндоцервиксита. Реакция влагалищной среды (Ph) при контрольном исследовании составила 4,2. Результаты микроскопического исследования по унифицированной схеме Херлена с классификацией результатов по Е.Ф. Кира и критериям Hay/Ison определялись как нормоценоз. Бактериологическое исследование влагалищной среды и цервикальной слизи выявило наличие нормофлоры (*Lactobacillus spp.*). По результатам ПЦР-РВ регистрировался абсолютный нормоценоз (табл. 2).

В ходе исследования также была проведена оценка удовлетворенности пациентки результатами терапии с использованием 5-балльной шкалы Лайкерта, по результатам которой применение препарата Вильпрамицин Сар® получило оценку в 5 баллов, что соответствует вербальной характеристике «совершенно удовлетворен».

Наблюдение за пациенткой проведено в течение одного года с 2-кратным анализом микробиоценоза влагалища в режиме ПЦР-РВ. Рецидивов заболевания отмечено не было. Планируемая беременность наступила через 3 мес. после окончания наблюдения, протекала без осложнений и закончилась рождением доношенного здорового ребенка.

● **Таблица 2.** Количественный состав (Lg ГЭ/мл) микробиоценоза влагалища у пациентки после лечения

● **Table 2.** Quantitative profile (Lg GE/ml) of the vaginal microbiota in a female patient after treatment

Показатель	Результаты	
	Количественный	Относительный Lg (X/БМ)
Общая бактериальная масса	10 ^{5,8}	
Нормофлора		
<i>Lactobacillus spp.</i>	10 ^{8,2}	0,0 (85–100%)
Факультативно-анаэробные (аэробные) микроорганизмы		
<i>Сем. Enterobacteriaceae</i>	10 ^{2,8}	-4,7 (<0,1%)
<i>Streptococcus spp.</i>	Не выявлено	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	Не выявлено	-
Облигатно-анаэробные микроорганизмы		
<i>Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	Не выявлено	-
<i>Eubacterium spp.</i>	10 ^{3,1}	-4,9 (<0,1%)
<i>Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium</i>	Не выявлено	-
<i>Megasphaera spp. / Veillonella spp. / Dialister spp.</i>	Не выявлено	-
<i>Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.</i>	Не выявлено	-
<i>Mobiluncus spp. / Corynebacterium spp.</i>	10 ^{3,0}	-4,7 (<0,1%)
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	Не выявлено	-
<i>Atopobium vaginae</i>	Не выявлено	-
Микоплазмы		
<i>Mycoplasma spp.</i>	Не выявлено	-
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	Не выявлено	-
Дрожжеподобные грибы		
<i>Candida spp.</i>	Не выявлено	-
Патогенные микроорганизмы		
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Не выявлено	-

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка П. 32 лет длительно наблюдалась в женской консультации в связи с невынашиванием беременности. В анамнезе у пациентки отмечалось 2 потери беременности в сроках 7–8 нед. (самопроизвольный выкидыш и замершая беременность). Обе беременности были планируемые, но полноценного прегравидарного обследования пациентка не проходила. В настоящее время пациентка планирует беременность. На кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии №1 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России пациентка была обследована согласно клиническими рекомендациям «Привычный выкидыш» (РОАГ, 2025) и приказу № 1130н от 20 октября 2020 г. об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология». Несмотря на отсутствие жалоб, при осмотре было выявлено наличие слабо выраженного вагинита и цервицита. Микроскопическое исследование мазка половых путей выявило 3-ю степень чистоты влагалища: количество лейкоцитов во влагалище и цервикальном канале было увеличено до 20 клеток в поле зрения, присутствовала обильная смешанная флора. Кислотность вагинальной среды была смещена в щелочную сторону, рН среды составил 5,1. Признаков бактериального вагиноза по критерии Е.Ф. Кира выявлено не было. По результатам анализа микрофлоры влагалища методом ПЦР и ПЦР-РВ специфических патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*), вирусных инфекций (HSV-1, HSV-2, ВПЧ) обнаружено не было. Общая бактериальная масса находилась в норме. Лактобактерии были обнаружены в клинически значимом количестве, которое составляло 10^5 КОЕ/мл. По результатам проведенного анализа было выявлено незначительное количество облигатно-анаэробной и аэробной микрофлоры в количествах, не требующих терапии. Однако ПЦР-РВ показал наличие повышенных титров урогенитальных микоплазм – *Mycoplasma hominis* – $10^{5,3}$ и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* – $10^{5,6}$. Бактериальный посев из цервикального канала с исследованием у выявленных возбудителей чувствительности и устойчивости к антибактериальным препаратам патогенной микрофлоры не выявил.

На основании данных анамнеза, клинической картины, результатов лабораторных исследований пациентке был выставлен диагноз «вынашивание беременности, неспецифический вагинит и цервицит, вызванные урогенитальными микоплазмами».

В связи с тем, что джозамицин демонстрирует наименьшие значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении микоплазм среди всех известных антибактериальных препаратов, пациентке был назначен Вильпрамицин Сар® (МНН джозамицин) в дозе 1000 мг 2 раза в день в течение 10 дней [14]. Для интравагинального введения ей был рекомендован комбинированный препарат, содержащий тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 65 000 ЕД, нистатин 10 000 ЕД и преднизолона метасульфобензоат натрия 4,7 мг (1 свеча 1 раз в день на ночь в течение 10 дней).

Партнер пациентки также был обследован, патологии у него не было выявлено.

Через 10 дней после окончания терапии пациентке было проведено повторное обследование, по результатам которого признаков вагинита и цервицита не выявлено. В мазках на микрофлору – количество лейкоцитов составило не более 10, микрофлора палочковая. Полимеразная цепная реакция наличия ДНК *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp* не выявила. Расширенное молекулярно-биологическое исследование качественного и количественного состава микрофлоры влагалища было расценено как абсолютный нормоценоз.

Беременность у пациентки наступила через 5 мес. регулярной половой жизни без предохранения, и в дальнейшем велась согласно протоколу «Нормальная беременность» (РОАГ, 2024). Осложнений гестационного процесса в ходе беременности выявлено не было. В сроке 38 нед. и 2 дня родилась девочка, 3400 г, 54 см, на 8–9 баллов по Апгар.

По результатам оценки удовлетворенности проводимой антибактериальной терапией у пациентки препаратом Вильпрамицин Сар® была зарегистрирована наивысшая оценка «5» баллов (совершенно удовлетворен) по шкале Лайкерта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность неспецифических заболеваний влагалища и шейки матки и рецидивирующий характер их течения обуславливают важность и необходимость своевременной диагностики, эффективного лечения и профилактики их развития. Активное применение в клинической практике препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью потенциально повысит приверженность пациента к лечению, позволит снизить риск рецидивов неспецифических инфекционных заболеваний влагалища и возникновения осложнений.

Лечение хронического неспецифического вагинита и цервицита представляет собой сложную задачу, т. к. воспаление может быть вызвано несколькими факторами: воздействием неидентифицированных сочетанных патогенов влагалища, местными иммунными нарушениями и дисбалансом микрофлоры влагалищной среды.

Комбинация избыточного количества аэробной и анаэробной микрофлоры во влагалищном содержимом в контексте НВЗВ объясняет наличие воспалительной реакции в области наружных половых органов у пациентки, т. к. патогенез заболевания существенно усугубляется за счет воздействия целого комплекса деструктивных факторов. Ключевую роль в инициации и поддержании воспалительного процесса играют альфа-токсин, лейкоцидин, стрептолизины, стрептокиназа и гиалуронидаза, приводящие к усилению воспалительной реакции и активации нейтрофилов, что является важным аспектом патогенеза данного заболевания. При этом синергическое взаимодействие анаэробной и аэробной микрофлоры оказывает модулирующее влияние на воспалительную реакцию, снижая ее интенсивность и подавляя

локальные механизмы противоинфекционной защиты. Это приводит к нарушению формирования адекватного иммунного ответа и способствует хронизации воспалительного процесса [15].

Современная комбинированная этиотропная терапия неспецифических вагинитов и цервицитов включает рациональную элиминацию возбудителей препаратом с максимально широким спектром действия, преимущественно бактериостатического действия, с минимальным воздействием на нормальную микробиоту влагалища. Полиэтиологичность инфекционных процессов и нарастающая проблема антибиотикорезистентности диктуют необходимость использования комбинаций системных и местных антибактериальных препаратов и местных антисептических средств [16–18]. Это обеспечивает высокую эффективность терапевтических мероприятий. Оптимальная стратегия воздействия включает индивидуализированный подбор системной и местной антибиотикотерапии в сочетании с применением иммунотропных и противовоспалительных компонентов, а также длительную контаминационную терапию, направленную на восстановление нормального микробиоценоза влагалища. Обследование полового партнера на предмет наличия не только венерических, но и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний предстательной железы, а также своевременное их лечение позволяет предупредить развитие рецидивирующего течения неспецифических вагинитов и цервицитов у женщин. Такой комплексный подход позволяет минимизировать риски, связанные с нерациональным использованием антибиотиков, и способствует достижению наилучших клинических результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препаратом выбора для лечения НИЗВ является джозамицин (Вильпрамицин CAP®) – антибактериальный препарат из группы макролидов, действующий путем нарушения синтеза белка в микробной клетке за счет обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосомы. Диспергируемая форма и дозировка 1000 мг позволяют снизить риск развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ (трудности с проглатыванием крупных таблеток, диарея, боль в желудке и др.), а также снизить кратность приема до 2 раз в сут. Препарат активен в отношении

внутриклеточных микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. Высокая эффективность, низкая резистентность и хорошая переносимость за счет диспергируемой формы позволяют широко использовать Вильпрамицин CAP® при лечении смешанных инфекций женских половых органов.

Низкая антибиотикорезистентность к Вильпрамицину CAP® объяснима тем, что данный препарат длительно отсутствовал на российском рынке и в настоящее время является импортозамещающим. Вильпрамицин CAP® – единственный препарат джозамицина (1000 мг) в России, который имеет удобную для применения диспергируемую форму. В нашей клинической практике мы неоднократно использовали данный препарат в случаях сочетания вагинита и цервицита смешанной неспецифической этиологии при рецидивирующем течении процесса со стойким положительным эффектом. При применении препарата нами не было отмечено нежелательных явлений. Пролонгированное применение пробиотиков при данной патологии способствует стабилизации иммунитета слизистой, качественной контаминации влагалища «конкурентными» лактобактериями, а входящие в состав некоторых пробиотиков микродозы эстрогена позволяют повысить репаративные способности эпителиоцитов.

Выбор оптимальной полиэтиологичной и безопасной системной и локальной антибактериальной терапии способствует качественной элиминации условно-патогенной микрофлоры влагалища и шейки матки. Джозамицин обладает высокой чувствительностью к широкому спектру микроорганизмов, имеет высокую эффективность воздействия, не формирует антибиотикорезистентности, имеет благоприятный профиль безопасности, низкую частоту нежелательных реакций, способствует достижению положительных результатов в лечении за счет эффективной эрадикации возбудителя. Диспергируемая форма Вильпрамицин CAP® (джозамицин) 1000 мг и возможность 2-кратного приема увеличивает приверженность к лечению и обосновывает его применение в терапии неспецифических вагинитов и цервицитов, в том числе и рецидивирующих.



Поступила / Received 25.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2025

Принята в печать / Accepted 23.09.2025

Список литературы / References

1. Прилепская ВН, Абакарова ПР, Мухамбеталиева ДД. Вульвовагинальные инфекции и женское здоровье. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(7):40–46. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vulvovaginalnye_infektsii_i_zhenskoe_zdorove.html. Prilepskaya VN, Abakarova PR, Mukhambetalieva DD. Vulvovaginal infections and women's health. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(7):40–46. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vulvovaginalnye_infektsii_i_zhenskoe_zdorove.html.
2. Доброхотова ЮЭ, Маркова ЭА. Смешанный вагинит в современных условиях: особенности течения и выбор подходов к лечению. *Проблемы репродукции*. 2022;28(4):137–144. <https://doi.org/10.17116/repro202228041137>. Dobrokhotova YuE, Markova EA. Mixed vaginitis. What's new? Features of the course and therapy of mixed vaginitis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(4):137–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro202228041137>.
3. Тевлин КП, Ханалиев БВ, Тевлина ЕВ. Бактериальный вагиноз и инфекция нижних мочевыводящих путей у женщин. Клинический случай. *Гинекология*. 2022;24(2):140–143. <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.2.201411>. Tevlin KP, Khanaliev BV, Tevlina EV. Bacterial vaginosis as a risk factor for lower urinary tract infection in women: case report. *Gynecology*. 2022;24(2):140–143. <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.2.201411>.
4. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):5. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>.
5. Дрожжина МБ. Влагалищная микробиота, иммунный ответ и некоторые инфекции, передаваемые половым путем: механизмы взаимодействия

- и регуляции влагалищной экосистемы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(6):926–933. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019061926>.
- Drozhdina MB. Vaginal microbiota, immune response and some sexually transmitted infections: mechanisms of interaction and regulation of the vaginal ecosystem. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venereologiya*. 2020;19(6):926–933. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202019061926>.
6. Созонова ЕА, Чапова НЕ, Буданова ЕВ. Динамические изменения микробиоты влагалища женщины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):106–114. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-106-114>.
Sozonova EA, Chapova NE, Budanova EV. Dynamic changes in the women's vaginal microbiota. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(4):106–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-106-114>.
 7. Vagios S, Mitchell CM. Mutual Preservation: A Review of Interactions Between Cervicovaginal Mucus and Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:676114. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.676114>.
 8. Saadaoui M, Singh P, Ortashi O, Al Khodor S. Role of the vaginal microbiome in miscarriage: exploring the relationship. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1232825. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1232825>.
 9. Доброхотова ЮЭ, Боровкова ЕИ, Хертек СЕ, Королева ВИ. Бактериальный вагиноз в первом триместре беременности: микробиологические и иммунологические показатели в оценке эффективности терапии. *Акушерство и гинекология*. 2020;(6):98–104. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.6.98-104>.
Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Hertek SE, Koroleva VI. Bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy: microbiological and immunological indicators in the evaluation of therapy efficiency. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(6):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.6.98-104>.
 10. Zhou ZW, Long HZ, Cheng Y, Luo HY, Wen DD, Gao LC. From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer. *Front Microbiol*. 2021;12:767931. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.767931>.
 11. Аполихина ИА, Горбунова ЕА, Эфендиева ЗН. Современные возможности в терапии смешанного и аэробного вагинита. *Медицинский совет*. 2022;16(5):137–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-137-143>.
Apolikhina IA, Gorbunova EA, Efendieva ZN. Modern treatment options for mixed and aerobic vaginitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):137–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-137-143>.
 12. Олина АА, Метелева ТА. Современные возможности терапии больных с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(6):89–94. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616689-94>.
Olina AA, Meteleva TA. Current possibilities in the treatment of non-specific vaginal infectious diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(6):89–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201616689-94>.
 13. Рогожина ИЕ, Нейфельд ИВ, Столярова УВ, Скупова ИН. Оптимизация лечения женщин с рецидивирующими неспецифическими вагинитами и цервицитами. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;(1):70–75. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00025>.
Rogozhina IE, Neufeld IV, Stolyarova UV, Skupova IN. Treatment optimization in women with recurrent vaginitis and nonspecific cervicitis. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(1):70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00025>.
 14. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Nordeng H. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(12):1241–1248. <https://doi.org/10.1002/pds.3900>.
 15. Боровиков ИО, Куценко ИИ, Булгакова ВП, Рубина ЭР, Горринг ХИ. Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища: опыт локальной терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(4):221–227. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Smeshannyye_nespecificheskie_infekcionnye_zabolevaniya_vlagalisha_opyt_lokalnoy_terapii/.
Borovikov IO, Kutsenko II, Bulgakova VP, Rubina ER, Gorrinng KH. Mixed non-specific vaginal infections: the experience with topical therapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(4):221–227. Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Smeshannyye_nespecificheskie_infekcionnye_zabolevaniya_vlagalisha_opyt_lokalnoy_terapii/.
 16. Одыванова АА, Межевитинова ЕА, Прилепская ВН, Донников АЕ, Уруймагова АТ, Абакарова ПР и др. Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении хронического неспецифического цервицита. *Медицинский совет*. 2022;(14):178–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-178-184>.
Odyvanova AA, Mezhevitinova EA, Prilepskaya VN, Donnikov AE, Uruymagova AT, Abakarova PR et al. Modern ideas about the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic nonspecific cervicitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(14):178–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-178-184>.
 17. Пестрикова ТЮ, Астафьева АС, Юрасова Е.А. Эффективность лечения цервицита неспецифической этиологии в зависимости от сопутствующей патологии урогенитального тракта: результаты пятилетнего исследования. *Женское здоровье и репродукция*. 2023;(6). Режим доступа: <https://journalgynecology.ru/statyi/effektivnost-lecheniya-cervicita-nespecificheskoj-etologii-v-zavisimosti-ot-soputstvujushhej-patologii-urogenitalnogo-trakta-rezultaty-pyatiletnego-issledovaniya/>.
Pestrikova TYu, Astafieva AS, Yurasova EA. The effectiveness of treatment of cervicitis of nonspecific etiology depending on concomitant pathology of the urogenital tract: results of a five-year study. *Women's Health and Reproduction*. 2023;(6). (In Russ.) Available at: https://journalgynecology.ru/statyi/effektivnost-lecheniya-cervicita-nespecificheskoj-etologii-v-zavisimosti-ot-soputstvujushhej-patologii-urogenitalnogo-trakta-rezultaty-pyatiletnego-issledovaniya.
 18. Ших ЕВ, Махова АА. Вопрос безопасности. *Non nocere. Новый терапевтический журнал*. 2025;(7):18–28. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/non-nocere/2025/7/1265864282025071018>.
Shikh EV, Makhova AA. A security issue. *Non Nocere. New Therapeutic Journal*. 2025;(7):18–28. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/non-nocere/2025/7/1265864282025071018>.

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.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Кравцова Елена Иосифовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>; luzum69@mail.ru

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>; iikucenko@mail.ru

Лукошкина Ирина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6214-8404>; ilukoshkina@mail.ru

Холина Людмила Алексеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-6778-4087>; holina1667@mail.ru

Томина Оксана Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>; tominaoksana@mail.ru

Козлова Дарья Васильевна, врач-дерматовенеролог, ассистент кафедры дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>; dashauchenaya@yandex.ru

Information about the authors:

Elena I. Kravtsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>; luzum69@mail.ru

Irina I. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>; iikucenko@mail.ru

Irina N. Lukoshkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6214-8404>; ilukoshkina@mail.ru

Lyudmila A. Kholina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6778-4087>; holina1667@mail.ru

Oksana V. Tomina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>; tominaoksana@mail.ru

Darya V. Kozlova, Dermatovenerologist, Assistant Professor of the Department of Dermatovenerology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6942-2880>; dashauchenaya@yandex.ru

Профилактика инфекций, передаваемых половым путем, в эпоху антибиотикорезистентности

Г.Б. Дикке, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, galadikke@yandex.ru

Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М

Резюме

В описательном обзоре представлены современные стратегии профилактики инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в условиях возросшей резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Для анализа использовали материалы ВОЗ, рекомендации ведущих профессиональных сообществ, результаты клинических исследований. В настоящее время считается, что комплексная помощь людям с ИППП должна обеспечиваться через комбинацию различных услуг в рамках трех стратегических направлений: коллективной профилактики, индивидуальной профилактики и своевременной диагностики и лечения. Основные меры борьбы с ИППП в мире и в России включают организационные мероприятия, повышение информированности населения, расширение использования средств индивидуальной защиты. Приведены установленные факты о резистентности возбудителей ИППП к антимикробным препаратам, а также описаны меры, способствующие ограничению распространения резистентных микроорганизмов. В условиях, связанных с антибиотикорезистентностью при лечении, особенно остро стоит вопрос о профилактике ИППП. Описаны подходы первичной (просвещение, модификация факторов риска, тестирование на ИППП, вакцинация) и вторичной профилактики (предотвращение передачи инфекции, раннее выявление и лечение). Основное внимание в рамках первичных мер уделено постконтактной профилактике (доксциклин, антимикробные средства), приведены сведения об их эффективности и ограничениях. Дано обоснование использования препарата Мирамистин® для постконтактной профилактики. Проведенные исследования его антимикробной активности *in vitro* и *in vivo* показали микробицидное действие в отношении всех возбудителей ИППП. Показана также клиническая эффективность препарата Мирамистин®. Полученные данные свидетельствуют о высоком потенциале данного средства в борьбе с ИППП как бактериальной, так и вирусной природы.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, резистентность, антибиотики, постконтактная профилактика, Мирамистин®

Для цитирования: Дикке ГБ. Профилактика инфекций, передаваемых половым путем, в эпоху антибиотикорезистентности. *Медицинский совет*. 2025;19(17):62–72. <https://doi.org/10.21518/ms2025-435>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке ООО «ИНФАМЕД». Это никак не повлияло на мнение автора.

Prevention of sexually transmitted infections in the era of antibiotic resistance

Galina B. Dikke, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, galadikke@yandex.ru

Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev; 22, Letter M, Moscow Ave., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

The descriptive review presents modern strategies for the prevention of sexually transmitted infections (STIs) in the context of increasing resistance of microorganisms to antibiotics at present. WHO materials, recommendations of leading professional communities, and clinical studies were used for the analysis. The main measures to combat STIs in the world and in Russia include organizational activities, raising public awareness, and increasing the use of personal protective equipment. The article presents established facts about the resistance of STI pathogens to antimicrobial drugs and measures to limit the spread of resistant microorganisms. In the context of restrictions associated with antibiotic resistance for treatment, the issue of STI prevention is especially acute. Approaches to primary and secondary prevention of STIs are described. The main attention is paid to post-exposure prophylaxis (doxycycline, antimicrobial agents), information is provided on their effectiveness and limitations. The rationale for the use of Miramistin® for post-exposure prophylaxis is given. Conducted studies of the antimicrobial activity and clinical effectiveness of Miramistin® convince us that this drug has high potential in the fight against STIs, both bacterial and viral.

Keywords: sexually transmitted infections, resistance, antibiotics, post-exposure prophylaxis, Miramistin®

For citation: Dikke GB. Prevention of sexually transmitted infections in the era of antibiotic resistance. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(17):62–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-435>.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of INFAMED LLC. This did not influence the author's opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время считается, что комплексная помощь людям с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), должна обеспечиваться через комбинацию различных услуг в рамках трех стратегических направлений: коллективной профилактики, индивидуальной профилактики и своевременной диагностики и лечения.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. зарегистрировано 374 млн новых случаев наиболее распространенных ИППП: хламидиоз (129 млн), гонорея (82 млн), сифилис (7,1 млн) и трихомоноз (156 млн). Кроме того, более 520 млн человек являлись носителями вируса простого герпеса второго типа (ВПГ2), 254 млн страдали гепатитом В, а около 300 млн женщин инфицированы вирусом папилломы человека (ВПЧ)¹. В 2024 г. число людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), составляло 40,8 млн человек². Четыре излечимые ИППП – сифилис, гонорея, хламидиоз и трихомоноз – составляют более 1 млн новых случаев ежедневно³.

В 2023 г. в РФ зарегистрировано 127 080 случаев ИППП; уровень заболеваемости составил 86,8 на 100 тыс. населения, что на 57,4% меньше по сравнению с 2014 г. [1]. Заболеваемость по излечимым ИППП в сравнении со странами Евросоюза представлена в *таблице*.

ИППП могут иметь серьезные последствия для здоровья. Так, ВПГ2, гонорея и сифилис связаны с риском заражения ВИЧ. ВПЧ вызывает рак половых органов и ежегодно приводит более чем к 311 тыс. случаев смерти от рака шейки матки. Гонорея и хламидиоз являются причинами воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и бесплодия. Передача ИППП от матери ребенку может привести к врожденным уродствам, мертворождению, недоношенности, низкой массе тела при рождении, сепсису и смерти новорожденного [1].

Эффективная профилактика позволяет снизить вероятность передачи ВИЧ, избежать серьезных осложнений и повысить качество жизни, уменьшить затраты на лечение ИППП и их последствий.

ИНИЦИАТИВЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИЯМИ, ПЕРЕДАВАЕМЫМИ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

На 75-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (май 2022 г.) были представлены новые «Глобальные стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на период 2022–2030 гг.» и одобрена их реализация на следующие 8 лет. В стратегиях обозначена конкретная

● **Таблица.** Заболеваемость излечимыми инфекциями, передаваемыми половым путем, в Европе и в России: число случаев на 100 тыс. населения (мужчины и женщины в возрасте 15–49 лет)

● **Table.** Incidence of curable sexually transmitted infections in Europe and Russia: number of cases per 100,000 population (men and women aged 15–49 years)

Нозология	Европа*	Мужчины: женщины	Динамика за 10 лет (к 2014 г.)	Россия**	Динамика за 10 лет (к 2012 г.)
Сифилис	9,8	7,4:1	+100%	18,9	-42,7%
Гонорея	25,0	3,9:1	+321%	8,1	-77,7%
Хламидиоз	70,4	0,9:1	+13%	17,1	-72,1%
Трихомоноз	5,3	1,1:1	-15,9%	22,7	-75,8%

Примечание. * – в 29 государствах-членах Европейского союза (European Union, EU) и Европейской экономической зоны (European Economic Area, EEA), данные за 2023 г. (Annual Epidemiological Report for 2023. European Centre for Disease Prevention and Control; 2024. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monitoring/all-annual-epidemiological-reports>); ** – данные за 2022 г. [2].

цель – снижение заболеваемости ИППП на 90% по сравнению с уровнем 2010 г. При этом пять стратегических направлений формируют общую основу для ее достижения: 1) предоставлять высококачественные, основанные на фактических данных и ориентированные на людей услуги; 2) оптимизировать деятельность систем и партнерств для достижения эффекта; 3) генерировать и использовать данные для принятия решений по действиям; 4) вовлекать уполномоченные сообщества и гражданское общество; 5) содействовать инновациям⁴.

Вместе с тем в отчете о прогрессе и пробелах реализации стратегий, представленном в 2024 г., подчеркивается, что во многих регионах число случаев ИППП либо растет, либо снижается недостаточно быстро для достижения поставленных целей к 2030 г., что требует повышения усилий со стороны государств-членов⁵.

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 июля 2001 г. №291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем» является документом, определяющим меры борьбы с ИППП в России⁶. Он включает положения об организации деятельности кожно-венерологических диспансеров, *профилактике ИППП*, устанавливает порядок оказания медицинской помощи пациентам с ИППП, предусматривает меры по мониторингу заболеваемости и выявлению очагов инфекции, уделяет внимание обучению медицинских работников. Отметим, что рекомендации по профилактическим мероприятиям, направленным на снижение заболеваемости ИППП, ограничиваются информированием населения и пропагандой здорового образа жизни.

В целом результаты реализации данного приказа можно охарактеризовать как частично успешные. С одной

¹ Sexually transmitted infections (STIs). World Health Organization; 2025. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)); Hepatitis B. Key facts and overview. World Health Organization; 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.

² HIV and AIDS. World Health Organization; 2025. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.

³ Sexually transmitted infections (STIs). World Health Organization; 2025. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).

⁴ Глобальные стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. Всемирная организация здравоохранения; 2022. 134 с. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240053779>.

⁵ Implementing the global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022–2030: report on progress and gaps 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. 69 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240094925>.

⁶ Приказ Минздрава РФ от 30 июля 2001 г. №291 «О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем» (с изменениями и дополнениями). Режим доступа: <https://base.garant.ru/4177729/>.

стороны, удалось добиться снижения заболеваемости по ряду ИППП, с другой – сохраняется проблема позднего обращения за медицинской помощью, что приводит к развитию осложнений и хронических форм заболеваний. Также сохраняется высокий уровень заболеваемости среди групп населения, таких как мигранты и лица, ведущие асоциальный образ жизни. Отмечается недостаточное финансирование программ профилактики и лечения ИППП и необходимость дальнейшего повышения доступности медицинской помощи, улучшения информированности населения и разработки новых методов профилактики [3].

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Устойчивость к лекарственным препаратам представляет собой серьезную угрозу для снижения бремени ИППП во всем мире. Еще в 2014 г. ВОЗ был опубликован доклад «О глобальном наблюдении за устойчивостью к противомикробным препаратам», в котором эксперты с большой тревогой сообщили о надвигающейся «постантибиотиковой эре», связанной с резистентностью микроорганизмов к антибиотикам⁷. Доклад ВОЗ «О глобальном наблюдении за инфекциями, передаваемыми половым путем» 2015 г. подтвердил, что антибиотикорезистентность некоторых инфекционных возбудителей имеет место во всем мире и ставит под угрозу возможность лечения инфекций, которые ранее поддавались лечению в течение десятилетий и которые снова будут приводить к летальному исходу⁸.

В докладе перечислены группы антибиотиков, к которым в настоящее время обнаружена резистентность возбудителей ИППП: цефалоспорины третьего поколения (*Neisseria gonorrhoeae*), макролиды и тетрациклины (*Mycoplasma genitalium*: резистентность к азитромицину отмечалась в 16% случаев, к доксициклину – в 64%), препараты антиретровирусной терапии первой и второй линии (при ВИЧ), противогрибковые препараты (*Candida* spp. – к флюконазолу)⁹.

Появлению и распространению устойчивости к противомикробным препаратам способствуют: их бесконтрольный прием, применение в животноводстве (что приводит к селекции резистентных штаммов и передаче их человеку), недостаточные меры по профилактике и инфекционному контролю¹⁰.

В связи с этим ВОЗ разработан «Глобальный план действий по борьбе с антимикробной резистентностью», который был принят на 68-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (май 2015 г.)¹¹. Особо отмечается, что в борьбе с антибиотикорезистентностью главным

является повышение гигиеничности и снижение риска передачи резистентных организмов – дома, в населенных пунктах, медицинских учреждениях, пищевых предприятиях, через водоснабжение, в сельском хозяйстве.

В связи с установленными фактами резистентности к антибиотикам эксперты пересмотрели рекомендуемые схемы лечения ИППП, вызванных *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, которые были опубликованы в 2016 г.¹² и представлены в обзоре Г.Б. Дикке [4].

В 2017 г. в России принято распоряжение №2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года»¹³. Основные направления Стратегии: *улучшение профилактики инфекций*, оптимизация использования антимикробных препаратов, развитие системы мониторинга, информирование населения и специалистов, развитие научных исследований.

Конкретные результаты реализации Стратегии на данный момент не представлены в открытом доступе.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, НА ОБЩЕСТВЕННОМ УРОВНЕ

Для первичной профилактики ИППП (включая ВИЧ), а также предотвращения нежеланной беременности, предлагаются консультирование и меры, направленные на изменение поведения¹⁴. Они включают:

- половое просвещение, консультирование в отношении более безопасного секса, пропаганду использования презервативов;
- тестирование и консультирование до и после него в отношении ИППП и ВИЧ;
- вакцинацию и меры, ориентированные на уязвимые группы населения (подростки, секс-работники, ЛГБТ и лица, употребляющие инъекционные наркотики).

Эффективность программ просвещения продемонстрирована в систематическом обзоре (25 исследований среди подростков 14–16 лет). Наблюдалось повышение уровня знаний, изменения в отношении, навыках и рост самоэффективности в использовании презервативов. Отмечалось увеличение показателей здорового поведения и намерений воздерживаться от раннего сексуального дебюта, сокращение количества сексуальных партнеров, улучшение коммуникации между подростками и родителями по вопросам сексуального здоровья. В некоторых исследованиях также зафиксировано снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией и другими ИППП [5]. Результаты подтверждены метаанализом (47 исследований):

⁷ Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. 256 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748>.

⁸ Report on global sexually transmitted infection surveillance 2015. Geneva: World Health Organization; 2016. 62 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/report-on-global-sexually-transmitted-infection-surveillance-2015>.

⁹ Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. 256 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748>.

¹⁰ Ibid.

¹¹ Surveillance of Antimicrobial Resistance for Local and Global Action. Stockholm on 2–3 December 2014. World Health Organization; 2014. Available at: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2014/12/02/default-calendar/surveillance-of-antimicrobial-resistance-for-local-and-global-action>.

¹² WHO guidelines for the Treatment of *Chlamydia trachomatis*. Geneva: World Health Organization; 2016. 47 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-154971-4>; WHO guidelines for the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. Geneva: World Health Organization; 2016. 55 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/who-guidelines-for-the-treatment-of-neisseria-gonorrhoeae>.

¹³ Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. №2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года и плана мероприятий по ее реализации с проектом доклада Президенту Российской Федерации по данному вопросу». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201710030067>.

¹⁴ Глобальные стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022. 134 с. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240053779>.

комплексное сексуальное образование оказало значимый общий эффект (отношение шансов (ОШ) 1,31; 95% ДИ 1,13–1,51) с наибольшим влиянием на воздержание от раннего начала половой жизни (ОШ 2,90), знания (ОШ 2,0) и изменение отношения (ОШ 1,76) [6].

В России отсутствует единая обязательная программа полового воспитания в системе образования. Эти вопросы освещаются в рамках различных предметов, внеклассных мероприятий и родительских собраний. Существуют программы нравственно-полового воспитания, направленные на формирование правильного представления о взаимоотношениях полов, нормах поведения и семейных ценностях, которые разрабатываются на уровне отдельных образовательных учреждений или регионов [7]. В СМИ представлены позиции разных социальных институтов – семьи, церкви, психологического, педагогического и родительского сообществ – которые указывают на существование противоречий как внутри каждого из них, так и между ними [8].

Эффективность использования презервативов

При правильном и постоянном использовании презервативы являются одним из самых эффективных методов защиты от ИППП, включая ВИЧ. Исследование J. Stover и Y. Teng показало, что более широкое использование презервативов с 1990 г. позволило предотвратить около 117 млн новых случаев заражения ВИЧ в 77 странах с высоким уровнем заболеваемости [9]. Правильное и постоянное использование презервативов способствует снижению риска заражения гонореей на 90% и хламидиозом на 60% [10]. По данным популяционного исследования, в России презервативы являются наиболее часто используемым методом контрацепции (45%) [11]. Методы поведенческого консультирования, направленные на более широкое использование презервативов и снижение рискованного сексуального поведения, связаны со снижением риска ИППП на треть (метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований; n = 52 072; ОШ 0,66) [12].

Эффективность тестирования на инфекции, передаваемые половым путем

В России действует ряд нормативно-методических документов, регламентирующих тестирование на ИППП. Ключевыми из них являются приказы МЗ РФ, регулирующие профилактику и лечение этих инфекций, а также определяющие порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология». Круг людей, подлежащих тестированию на ИППП, включает следующие категории: лица с наличием симптомов ИППП; лица, имевшие незащищенные половые контакты; половые партнеры лиц с ИППП; женщины, планирующие беременность и беременные; лица из групп риска (меняющие половых партнеров, употребляющие наркотики, а также секс-работники). Рекомендуется периодическое обследование на ИППП (1 раз в год) в рамках общего медицинского осмотра (диспансеризации), а также при обследовании и планировании лечения по поводу бесплодия. В рамках скрининга

ВПЧ в России рекомендуется проводить ПАП-тест один раз в 3 года женщинам 21–29 лет, ПАП-тест (мазок по Папаниколау) и ВПЧ-тест (котестирование) не реже одного раза в 5 лет в возрасте 30–69 лет. Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендует проводить скрининг на сифилис всем лицам репродуктивного возраста, проживающим в регионах с уровнем заболеваемости выше порога 4,6 на 100 000, а также трижды во время беременности независимо от риска: при первом дородовом посещении, в третьем триместре и при родах; обсуждаются новые рекомендации в поддержку скрининга на гонорею и хламидиоз у женщин в экстрагенитальных участках (анус и глотка) [13].

Тесты на ИППП, проводимые по месту оказания медицинской помощи, обеспечивают этиологическую диагностику ИППП и способствуют сокращению сроков лечения, что положительно сказывается на общественном здравоохранении за счет прерывания передачи заболевания [14]. В зарубежных странах служба экспресс-тестирования на бессимптомные инфекции обеспечивает более быстрое получение результатов, что позволяет ускорить лечение, сокращает периоды инфицирования и приводит к снижению числа случаев передачи ВИЧ и расходов на лечение [15]. Программы домашнего тестирования с использованием самостоятельно собранных образцов могут быть эффективным и приемлемым способом увеличения числа случаев тестирования, особенно для тех, кто не обращается в клиники [16, 17]. Внедрение онлайн-услуг позволяет расширить доступ и, как правило, хорошо воспринимаются пациентами, способствует увеличению общего количества выполненных тестов и снижению средней стоимости одного законченного курса лечения [18]. Зарубежными исследователями показано, что целевой и общедоступный скрининг, по сравнению с отсутствием скрининга, представляют собой экономически эффективные стратегии выявления и лечения хламидийных и гонококковых инфекций. Общедоступный скрининг связан с выявлением и успешным лечением более высокой доли ИППП [19].

Клиническая эффективность тестирования на бессимптомную хламидийную и гонококковую инфекции в исследовании A. Cantor et al. была высокоточной в большинстве анатомических областей, включая мочу и самостоятельно собранные образцы (90–100% чувствительности тестирования). На основании 27 исследований (n = 179 515) было показано, что скрининг на хламидиоз по сравнению с его отсутствием был достоверно связан со снижением риска ВЗОНТ на 40% [20]. Объединенные данные европейских испытаний в 4 странах (176 464 женщины) продемонстрировали, что ВПЧ-скрининг обеспечивает на 60–70% более высокую защиту от инвазивного рака шейки матки по сравнению с цитологическим исследованием [21].

Эффективность вакцинации против инфекций, передаваемых половым путем

Для профилактики гепатита В и ВПЧ применяются вакцины с высокой эффективностью, составляющей 94–98% в течение как минимум 20 лет [22]. К концу 2023 г. вакцина против ВПЧ была внедрена в программы плановой

иммунизации в 140 странах [23]. После введения вакцинации против ВПЧ в Австралии наблюдалось значительное снижение заболеваемости, связанной с ВПЧ: на 93% среди девушек, вакцинированных в возрасте до 21 года, и на 73% – среди вакцинированных до 30 лет¹⁵. Для ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения во всем мире необходимо к 2030 г. достичь высоких показателей охвата вакцинацией против ВПЧ, скринингом и лечением предраковых состояний и поддерживать этот высокий уровень на протяжении последующих десятилетий [24].

Исследования по разработке вакцин против генитального герпеса находятся на продвинутом этапе. Несколько вакцин-кандидатов находятся на ранней стадии клинической разработки и основаны на технологиях ДНК, матричной РНК, белковых субъединиц, инактивированного вируса и ослабленных живых вирусных вакцин [25].

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Индивидуальная (личная) профилактика – это самостоятельное применение здоровыми лицами мер, направленных на предупреждение заражения ИППП. Это обеспечивается использованием презервативов, а также пред- и постконтактной профилактикой с использованием антибиотиков. Другие биомедицинские вмешательства включают лечение партнеров, добровольное обрезание у взрослых мужчин и использование микробицидов [26].

Российские клинические рекомендации включают меры индивидуальной профилактики сифилиса, которые предусматривают использование барьерных методов контрацепции (презервативов). В случае случайного незащищенного полового контакта может быть проведена самостоятельно с применением индивидуальных профилактических средств, например, бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида моногидрата (БМПА) [27]. Для профилактики хламидийной и гонококковой инфекций рекомендуется использование средств барьерной контрацепции или отказ от всех форм случайных половых контактов. Также важными мерами являются обследование и лечение половых партнеров. Рекомендации по применению постконтактной профилактики отсутствуют [28, 29].

Пред- и постконтактная профилактика инфекций, передаваемых половым путем

В последнее десятилетие наблюдается рост интереса к до- и постконтактной профилактике ИППП, что связано с увеличением устойчивости к антибиотикам и накоплением опыта применения различных противомикробных препаратов.

Доконтактная профилактика обладает множеством преимуществ по сравнению с лечением заболеваний,

включая возможность профилактики до их развития, простоту применения, экономическую эффективность, меньшую вероятность обнаружения лекарственно-устойчивых возбудителей, предотвращение осложнений заболевания и многое другое [30]. Это оправдывает концепцию «периода развития», которая применяется в медицине общественного здравоохранения. Аналогично, постконтактная профилактика, которая обычно проводится в течение 24–48 ч после высокорискованного полового акта, также обеспечивает значительные преимущества с точки зрения защиты от ИППП [31]. Последняя концепция – «непрерывная профилактика», описанная в области ВИЧ, – предполагает постоянную профилактику с учетом продолжающегося высокорискованного поведения и существования серодискордантных пар [32]. Для постконтактной профилактики бактериальных ИППП используют доксициклин, а для профилактики ВИЧ – антиретровирусные препараты. Схемы до- и постконтактной профилактики ИППП представлены в обзоре А. Chakraborty [31]. До- и постконтактной профилактики гепатита В, герпесвирусной и папилломавирусной инфекций не существует.

Постконтактная профилактика доксициклином

Постконтактная профилактика доксициклином (докси-ПКП) – это стратегия профилактики сифилиса, хламидиоза и гонореи путем приема дозы доксициклина (200 мг) в течение 24 ч после незащищенного полового контакта. Прием антибиотика до 72 ч также считается эффективным. Этот подход продемонстрировал многообещающие результаты: согласно данным систематического обзора и метаанализа, наблюдалось снижение риска заражения сифилисом на 77% и хламидиозом на 65%, при этом существенного влияния на риск заражения гонореей выявлено не было [33]. Однако, по другим данным, риск заражения гонореей снизился на 50% [34]. Обобщенный анализ 6 исследований (1 766 участников) показал снижение общей заболеваемости ИППП на 56% [35].

Вместе с тем отмечается возможность негативных последствий, включая повышение антибиотикорезистентности и изменение микробиома кишечника [36]. Большинство врачей, участвовавших в опросе (2022 г.), сообщили о готовности рекомендовать докси-ПКП, однако 90% из них выразили обеспокоенность по поводу устойчивости к антибиотикам, прежде всего *N. gonorrhoeae* [37]. Среди населения групп риска только 53,5% сообщили о готовности использовать докси-ПКП для профилактики ИППП, при этом большинство из них выразили сомнения в отношении эффективности (82,5%) и безопасности (81,7%) этого метода [38]. Ограничения применения докси-ПКП связаны также с тем, что этот метод рекомендуется не всем группам риска (согласно европейским Центрам по контролю и профилактике заболеваний – лицам нетрадиционной сексуальной ориентации, трансгендерным женщинам, подверженным повышенному риску ИППП, перенесшим в анамнезе гонорею, хламидиоз или сифилис) и не рекомендуется в других группах риска из-за недостатка доказательств [39].

¹⁵ Impact evaluation of Australian national human papillomavirus vaccination program. Final report. National Centre for Immunisation Research and Surveillance; 2021. 262 p. Available at: <https://ncirs.org.au/impact-evaluation-australian-national-hpv-vaccination-program>.

Постконтактная профилактика инфекций, передаваемых половым путем, антисептиками

Среди средств экстренной профилактики, обладающих микробицидным действием, в русскоязычной (в основном популярной) литературе упоминаются 0,05% раствор хлоргексидина биглюконата, 0,01% раствор Мирамистина, бензалкония хлорид и деквалиния хлорид.

Деквалиния хлорид и хлоргексидин обладают широким спектром активности против бактерий и вирусов с высокой эффективностью лечения вульвовагинальных инфекций и профилактики инфекционных осложнений после оперативных вмешательств и широко используются в клинической практике [40–42]. Однако нет данных, подтверждающих их эффективность в качестве постконтактной профилактики ИППП.

Как сообщают в своей работе F. Mendez и A. Castro, в 1990-х гг. в Институте Луи Пастера в исследованиях *in vivo* оценили действие бензалкония хлорида и ноноксинол-9 на ВИЧ [43]. Инактивация ВИЧ бензалкония хлоридом была достигнута в течение 10 мин после контакта при концентрации 0,025–0,08%, тогда как ноноксинол-9 инактивировал вирус при концентрации 0,05% через 30 мин. Те же авторы сообщают об исследовании профилактической эффективности бензалкония хлорида против ИППП у 903 женщин из группы высокого риска, которые использовали его в течение 3–6 мес., в то время как контрольная группа его не применяла. Наблюдалось снижение числа случаев ИППП на 41%. Однако постоянное использование средства было нереалистичным, и некоторые положительные диагнозы могли быть связаны с отдельными сексуальными практиками (оральными, анальными), не охватываемыми интравагинально действующим продуктом [43].

В литературе имеются сведения о перспективности использования для этих целей БМПА (Мирамистин®, производитель – ООО «Инфамед К», Россия). Это местный антисептик, разработанный в начале 1980-х гг. в рамках программы «Космическая биотехнология», целью которой было создание антисептика для использования на орбитальных спутниковых станциях, обладающего широким спектром антимикробной активности, а также активностью против резистентных штаммов и низкой токсичностью.

ОБОСНОВАНИЕ ПОСТКОНТАКТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, ПРЕПАРАТОМ МИРАМИСТИН®

Профиль антимикробной активности БМПА изучен в нескольких исследованиях, в которых было показано его микробицидное действие в отношении всех возбудителей ИППП [44].

В исследованиях *in vitro* БМПА в концентрациях 0,01–0,007% продемонстрировал бактерицидное действие на *Treponema pallidum* в течение 1–10 мин. Это означает, что БМПА способен уничтожать эти бактерии при прямом контакте, причем отмечено, что он действует быстрее, чем бензалкония хлорид [45]. На моделях

экспериментального сифилиса у кроликов показано профилактическое действие БМПА: обработка кожи животных сроком до 3 ч после заражения *Treponema pallidum* предотвратила развитие заболевания [46].

В настоящее время устойчивость *N. gonorrhoeae* к противомикробным препаратам представляет собой серьезную угрозу общественному здравоохранению. С.Р. Kenyon и I.S. Schwartz утверждают, что устойчивость к антибактериальным препаратам в группах населения с высоким уровнем заболеваемости обусловлена сочетанием плотной сексуальной сети взаимосвязей и воздействия антибиотиков [47]. Это поддерживает высокую распространенность *N. gonorrhoeae* и увеличивает вероятность заражения. продемонстрирована связь между применением доксициклина и возникновением резистентности *N. gonorrhoeae* [48].

В исследовании *ex vivo* установлено, что антисептические вещества различаются по своей способности ингибировать рост *N. gonorrhoeae* [49]. БМПА проявляет бактерицидное действие на гонококки и используется для лечения и профилактики гонореи. Комплексная терапия уретритов, ассоциированных с различными ИППП (в том числе гонореей), показала, что использование препарата Мирамистин® повышает эффективность этиологического лечения до 98,2% по сравнению с 85% без него, клинического – 94% против 43,7% соответственно [50]. В условиях прямого контакта *in vitro* в концентрации 0,01% БМПА оказывал микробицидное действие в отношении возбудителей гонореи в течение 3 мин, что в 2 раза превышало действие бензалкония хлорида [51].

У больных урогенитальным хламидиозом этиопатогенетическая антибиотикотерапия в сочетании с местным применением препарата Мирамистин® привела к более быстрому купированию симптомов и положительному эффекту у 84,4% больных основной группы по сравнению с 73,3% в группе сравнения (без препарата Мирамистин®) [52]. Через месяц после завершения курса лечения исследование методом ПЦР не выявляло хламидии у 90,6% против 73,3% больных соответственно [52]. Применение препарата Мирамистин® способствует сокращению курса антибиотикотерапии с 3 нед. до 10–14 дней у пациентов с урогенитальным хламидиозом. Клиническая и этиологическая эффективность в этой группе больных составила 89%, а у страдающих эндоцервицитами – 92%. При этом отмечено уменьшение количества рецидивов на 60%. Авторы объясняют это свойством препарата повышать проницаемость клеточных мембран и способствовать лучшему проникновению антибактериальных средств в клетки очага воспаления, а также ингибирующим влиянием БМПА на цикл репродукции хламидий, что было показано *in vitro* [53].

В эксперименте *in vitro* установлено действие БМПА на атипичные формы трихомонад: наблюдается разрушение части клеток сообщества и появление большого числа мелких сферических форм размером 4,1 мкм и гранулярных образований (2 мкм) [54, 55]. Показано, что Мирамистин® способен помогать в уничтожении *Trichomonas vaginalis* в концентрации 15 мкг/мл в течение 1 ч или 1 мкг/мл в течение 24 ч [54].

Подтверждено прямое вирулицидное действие БМПА в отношении штаммов ВПГ, в том числе ацикловир-резистентных. Препарат тормозил репликацию вирусов в инфицированных культурах клеток, что привело к существенному снижению титров инфекционной активности ВПГ. Клинически и экспериментально доказано, что Мирамистин® проявляет активность на ранних этапах инфекционного процесса, предотвращая адсорбцию и пенетрацию вируса в клетки хозяина [44]. На модели герпесвирусной инфекции в культуре клеток почек зеленых мартышек показано, что в концентрации 100 мкг/мл (что соответствует стандартному 0,01% раствору) Мирамистин® полностью инактивировал все вирионы ВПГ-1 и ВПГ-2 [55].

Н.В. Зароченцева и соавт. наблюдали полный регресс аногенитальных кондилом и отрицательный результат ПЦР на ВПЧ (11-й тип) у пациенток с кондиломатозом вульвы через 6 мес. после комплексной терапии, включавшей иммуномодулирующую терапию и раствор для местного применения Мирамистин® (орошение 2 раза в день в течение 14 дней) [56].

И.М. Кириченко в обзорной статье приводит результаты исследований анти-ВИЧ-активности БМПА, выполненные в 1990-х гг., которые позволили доказать, что в рабочих (0,01% раствор) концентрациях он эффективен для уничтожения внеклеточного и внутриклеточного ВИЧ и показал более высокую активность по сравнению с другими дезинфектантами. Была доказана дозозависимая инактивация ВИЧ: в эксперименте культуральную жидкость, содержащую ВИЧ, инкубировали с БМПА, после чего Т-клетки инфицировали этой жидкостью в различных разведениях. Мирамистин® в концентрации 100 мкг/мл предотвращал репликацию ВИЧ в индикаторных клетках, а добавление 0,50 мкг/мл препарата в культуральную жидкость приводило к 1000-кратному снижению разности вируса [51].

Сочетание ИППП с условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) может приводить к более тяжелому течению заболеваний, осложнениям и трудностям в лечении. УПМ, которые обычно не вызывают заболеваний, могут активизироваться и вызывать воспалительные процессы в присутствии ИППП. Поэтому считаем уместным привести результаты исследований по изучению действия БМПА на эту группу бактерий.

Изучена чувствительность 236 штаммов бактерий к БМПА. После 18-часовой экспозиции штаммов в 0,01% растворе БМПА жизнеспособными оставались лишь 9,3% выделенных микроорганизмов (в основном стафилококки). Грамотрицательные кокки погибали через 6 ч, стрептококки – через 1 ч [57].

В тесте микроразведений БМПА проявил выраженную активность в отношении *Staphylococcus aureus* (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) – 8 мкг/мл) и *Escherichia coli* (МИК – 32 мкг/мл). В суспензионном тесте Мирамистин® снижал количество колониеобразующих единиц не менее чем на 6 log₁₀ единиц для *S. aureus* и не менее чем на 4,5 log₁₀ единиц для *E. coli* [58].

Противогрибковая активность БМПА изучена в масштабном исследовании *in vitro*, в котором использовали

101 клинический изолят 31 видов грибов. Наиболее чувствительными к БМПА оказались грибы родов *Rhodotorula* spp., *Cryptococcus* spp., *Trichosporon* spp., *Candida* spp., *Trichophyton* spp. и др. [59]. В другом исследовании показано, что БМПА оказывает ингибирующее влияние на грибы в концентрации раствора 1–100 мг/л [60]. Еще в одном эксперименте *in vitro* сравнили жизнеспособность культур через 10 дней инкубации БМПА с 10 противогрибковыми азольными препаратами, и БМПА показал наибольшую активность [61]. При культивировании 22 клинических изолятов *Candida* spp. в 0,01% (100 мг/л) водном растворе БМПА в течение 15, 45 и 60 мин показано, что БМПА оказывал фунгицидное действие на *Candida* spp., причем некоторые изоляты погибали всего через 15 мин инкубации [62]. В исследовании, выполненном учеными из Манчестерского университета, оценка активности БМПА позволила выявить одинаково высокую активность в отношении как чувствительных, так и устойчивых к противогрибковым препаратам изолятов. Диапазон МИК в отношении грибов составил 1,56–25 мг/л [63].

БМПА оказывал выраженное ингибирующее действие на формирование биопленок и на уже сформированные биопленки всех протестированных микроорганизмов (*S. pyogenes*, *S. aureus*, *E. coli*, *L. acidophilus* и *L. plantarum*), и это действие было в 2–3 раза выше по сравнению с контролем. Подавление формирования биопленок проявлялось уже при использовании низких доз (3–12 мкг/мл), ингибирование роста сформированной биопленки – при более высоких дозах (25–50 мкг/мл) [64].

Эффективность терапии раствором для местного применения Мирамистин® в элиминации УПМ и грибов при лечении неспецифического вульвовагинита у часто болеющих девочек 6–9 лет составила 95% [65]. При этом наблюдались изменения уровней локальных про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов (интерлейкина-8, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-альфа) в вагинальном смыве, свидетельствующие о восстановлении естественной резистентности организма на локальном уровне. Аналогичные данные получены и по содержанию иммуноглобулинов классов А и G [65].

У пациенток с вульвовагинальными инфекциями микробиологическая эффективность составила 84,2–91,6%, клиническая эффективность – 84,5–95,6% [66, 67]. При этом значимое улучшение состояния отмечалось у 69,5–84,2% пациенток уже к 5-му дню терапии. Мирамистин применялся амбулаторно в виде влагалищных спринцеваний по 5–10 мл, длительностью 3–5 мин дважды в день в течение 10 дней. [67].

Перенесенные ИППП (хламидиоз, гонорея, трихомоноз) и антибиотикотерапия рассматриваются как факторы риска, ассоциированные с развитием бактериального вагиноза (БВ). И хотя БВ не относится к ИППП, увеличение риска заражения ИППП при наличии БВ и высокая частота их сочетаемости требуют рассмотрения этого вопроса в настоящей статье.

У пациенток с БВ изучена эффективность новой формы выпуска препарата Мирамистин® – суппозиториев по 10 и 15 мг, которые применяли 2 раза в сутки (1-я группа,

86 пациенток) и 1 раз в сутки (2-я группа, 86 пациенток) соответственно в течение 7 дней, в сравнении с суппозиториями с хлоргексидином (16 мг 2 раза в сутки 7 дней; 3-я группа, 86 пациенток). Полное выздоровление, определяемое по клиническим и лабораторным критериям («ключевые клетки» $\leq 20\%$ и присутствие ≤ 2 критериев Амсея) на 7-й день лечения наступило у 100% пациентов в 1-й и 2-й группах и у 96,4% – в 3-й группе (разница статистически значима, $p = 0,046$) [68]. Высокой комплаентности пациентов лечению с помощью суппозитория Мирамистин® способствует их форма, органолептические свойства (цвет, полутвердая консистенция, простота введения), тщательно подобранная основа препарата и небольшая продолжительность курса лечения (7 дней). Преимущество дозы 15 мг в плане удобства применения (сокращенная кратность приема до 1 раза в день) дополняется фармакоэкономической эффективностью: затраты на единицу эффекта составляют 2,4 руб., что приблизительно в 2 раза ниже по сравнению с хлоргексидином и метронидазолом и в 4 раза ниже по сравнению с клиндамицином [68].

Лечение неспецифических, смешанных вагинитов было эффективным у 96,7% беременных женщин с использованием новой формы (суппозитории Мирамистин®) уже в течение 2 сут. от начала лечения [69].

Для сравнения приведем результаты систематического обзора и метаанализа 12 исследований (32 464 женщины), оценившего местные микробициды для профилактики ИППП. В этих исследованиях тенофовир, сульфат целлюлозы, BufferGel, Carraguard, PRO 2000 и SAVVY сравнивались с плацебо. Эксперты заключили, что только дапивириин, вероятно, снижает риск заражения ВИЧ (ОР 0,71), тогда как другие показали незначительное влияние или отсутствие какого-либо влияния на риск заражения ВИЧ. Все протестированные средства не оказывали никакого влияния на риск заражения ИППП и не снижали заболеваемость сифилисом, хламидиозом, гонореей, остроконечными кондиломами, трихомониазом или ВПЧ [70].

Механизм антимикробного действия БМПА основан на ассоциации между отрицательно заряженными фосфолипидами в микробных мембранах и положительно заряженным азотом БМПА. Гидрофобный хвост молекулы БМПА проникает в бактериальную мембрану, нарушая ее физические и биохимические свойства. Положительно заряженный азот остается на внешней поверхности и изменяет нормальное распределение заряда внешней поверхности мембраны. Это приводит к маскировке клеточных рецепторов, разрушению мембраны и, в итоге, к утечке клеточного содержимого. При более высоких концентрациях БМПА может солюбилизовать клеточные мембраны (процесс образования мицеллярных агрегатов и коллоидного растворения в них труднорастворимых в жидкой среде веществ) [71]. Существует также вероятность того, что мирамистин связывается с микробной ДНК [45]. Экспериментальные исследования выявили у препарата иммуномодулирующий эффект, заключающийся в стимуляции функциональной активности Т- и В-лимфоцитов [71]. Несколько клинических исследований показали дозозависимое увеличение фагоцитоза

нейтрофильных гранулоцитов, при этом максимальный стимулирующий эффект наблюдается при концентрации БМПА 0,001% [44]. Такой комплекс свойств выгодно отличает Мирамистин® от всех остальных катионных антисептиков, применяемых в медицинской практике.

Опыт посткоитальной профилактики ИППП препаратом Мирамистин® представили С.В. Рищук и соавт. на примере 110 мужчин в возрасте от 16 до 44 лет, 85% которых относились к контингенту повышенного риска (мобильные группы населения) [45]. Применяли однократную инстилляцию в уретру 5–6 мл препарата и орошение кожных покровов наружных половых органов и прилегающих участков в срок до 2 ч после полового контакта. При последующем обследовании признаков ИППП обнаружено не было. На основании полученных данных авторы сделали вывод об эффективности профилактики ИППП путем обработки препаратом Мирамистин®.

Практические рекомендации по профилактике ИППП препаратом Мирамистин® включают его применение не позже 2 ч после полового акта: 0,01% раствор для местного применения необходимо ввести с помощью урологического аппликатора в мочеиспускательный канал на 2–3 мин (мужчинам 2–3 мл, женщинам 1–2 мл и во влагалище при помощи гинекологической насадки 5–10 мл) и обработать кожу внутренних поверхностей бедер, лобка, половых органов¹⁶. После процедуры рекомендуется не мочиться в течение 2 ч.

БМПА не обладает местнораздражающим, аллергизирующим и цитотоксическим действием. При интравагинальном введении препарата в исследуемом диапазоне доз гистологическое исследование внутренних органов не выявило признаков местнораздражающего и ulcerогенного действия [71].

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Вторичная профилактика ИППП включает мероприятия, направленные на предотвращение передачи инфекции от уже инфицированных лиц их половым партнерам, а также на предупреждение повторного заражения. Профилактические меры ориентированы на людей, уже инфицированных ИППП, и включают раннее выявление заболевания у лиц с симптомами или у тех, кто был в контакте с инфицированными; своевременное лечение с учетом конкретного возбудителя; реабилитацию больных и работу по предотвращению дальнейшего распространения инфекции.

Вторичная профилактика ИППП имеет большое значение для снижения заболеваемости и предотвращения осложнений, связанных с ИППП, а также для контроля за распространением ВИЧ-инфекции и является важным компонентом комплексной борьбы с ИППП, направленной на защиту здоровья как отдельных людей, так и всего общества¹⁷.

¹⁶ Инструкция к лекарственному препарату Мирамистин®. Пер. уд. №: ЛП-№(005744)-(PF-RU). Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4921cc23-1308-4de1-b770-ef4ea4a65a11.

¹⁷ European Centre for Disease Prevention and Control. Developing a national strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections. Stockholm: ECDC; 2019. 49 p. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/strategies-to-control-STIs.pdf>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для искоренения ИППП/ВИЧ необходим комплексный подход и многоуровневые вмешательства. Для достижения этой цели требуются масштабные воздействия с учетом технических, социальных, экономических и политических особенностей нашей страны и особых потребностей каждой группы населения.

Первичная профилактика ИППП является наиболее эффективным способом борьбы с ними, т. к. позволяет предотвратить заражение и избежать тяжелых последствий

для здоровья. Применение антибиотиков в эпоху всевозрастающей резистентности микроорганизмов к ним, как с лечебной, так и с профилактической целью, должно быть строго обосновано. Проведенные исследования антимикробной активности БМПА и клинической эффективности препарата Мирамистин® убеждают в том, что это средство обладает высоким потенциалом в борьбе с ИППП как бактериальной, так и вирусной природы.



Поступила / Received 13.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2025

Принята в печать / Accepted 16.09.2025

Список литературы / References

1. Рахматулина МР, Мелехина ЛЕ, Новоселова ЕЮ. Ретроспективный анализ заболеваемости сифилисом в Российской Федерации в 2009–2023 гг. и тенденции динамического развития эпидемиологического процесса. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2025;101(1):7–27. <https://doi.org/10.25208/vdv16851>. Rakhmatulina MR, Melekhina LE, Novoselova EYu. A retrospective analysis of the increase in syphilis incidence in the Russian Federation in 2009–2023 and trends in dynamic development of epidemiological processes. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2025;101(1):7–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv16851>.
2. Рахматулина МР, Новоселова ЕЮ, Мелехина ЛЕ. Анализ эпидемиологической ситуации и динамики заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации за десятилетний период (2012–2022 гг.). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2024;100(1):8–23. <https://doi.org/10.25208/vdv16741>. Rakhmatulina MR, Novoselova EYu, Melekhina LE. Analysis of the epidemiological situation and dynamics of the incidence of sexually transmitted infections in the Russian Federation over a ten-year period (2012–2022). *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(1):8–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv16741>.
3. Иванова МА, Варавикова ЕА. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, и их профилактика в Российской Федерации и за рубежом. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;3(3):459–477. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-459-477>. Ivanova MA, Varavikova EA. Incidence of sexually transmitted infections and prevention of their spread in the Russian Federation and abroad. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2022;3(3):459–477. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-3-459-477>.
4. Дикке ГБ. Новые инициативы и рекомендации Всемирной организации здравоохранения по профилактике и лечению инфекций, передаваемых половым путем. *Фарматека*. 2017;3(3):6–11. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34498>. Dikke GB. New initiatives and recommendations of the World Health Organization for the prevention and treatment of sexually transmitted infections. *Farmateka*. 2017;3(3):6–11. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34498>.
5. Rodríguez-García A, Botello-Hermosa A, Borrillo-Riego Á, Guerra-Martín MD. Effectiveness of Comprehensive Sexuality Education to Reduce Risk Sexual Behaviours Among Adolescents: A Systematic Review. *Sexes*. 2025;6(1):6. <https://doi.org/10.3390/sexes6010006>.
6. Kim EJ, Park B, Kim SK, Park MJ, Lee JY, Jo AR et al. A Meta-Analysis of the Effects of Comprehensive Sexuality Education Programs on Children and Adolescents. *Healthcare*. 2023;11(18):2511. <https://doi.org/10.3390/healthcare11182511>
7. Паллотта ВИ, Сичкарь ТВ. Психолого-педагогический аспект полового воспитания подростков. *Мир науки. Педагогика и психология*. 2022;10(2):54PDMN222. Режим доступа: <https://mir-nauki.com/PDF/54PDMN222.pdf>. Pallotta VI, Sichkar TV. Psychological and pedagogical aspect of adolescent sex education. *World of Science. Pedagogy and Psychology*. 2022;10(2):54PDMN222. (In Russ.) Available at: <https://mir-nauki.com/PDF/54PDMN222.pdf>.
8. Захарова ЕК. Репрезентация институциональных установок в отношении подросткового сексуального образования в российских СМИ. *Журнал исследований социальной политики*. 2023;21(2):293–310. <https://doi.org/10.17323/727-0634-2023-21-2-293-310>. Zakharova EK. Representation of Institutional Attitudes Towards Adolescent Sexual Education in Russian Media. *The Journal of Social Policy Studies / Zhurnal Issledovaniy Sotsial'noy Politiki*. 2023;21(2):293–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.17323/727-0634-2023-21-2-293-310>.
9. Stover J, Teng Y. The impact of condom use on the HIV epidemic. *Gates Open Res*. 2022;5:91. <https://doi.org/10.12688/gatesopenres.13278.2>.
10. Paz-Bailey G, Koumans EH, Sternberg M, Pierce A, Papp J, Unger ER et al. The Effect of Correct and Consistent Condom Use on Chlamydial and Gonococcal Infection Among Urban Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(6):536–532. <https://doi.org/10.1001/archpedi.159.6.536>.
11. Дикке ГБ, Ерофеева ЛВ. Контрацепция в современной России: применение и информированность (популяционное исследование). *Акушерство и гинекология*. 2016;2(2):108–113. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.108-113>. Dikke GB, Erofeeva LV. Contraception Russia today: use and awareness (a population-based study). *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;2(2):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.108-113>.
12. Henderson JT, Senger CA, Henninger M, Bean SI, Redmond N, O'Connor EA. Behavioral Counseling Interventions to Prevent Sexually Transmitted Infections: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324(7):682–699. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10371>.
13. Hufstetler K, Llata 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>.
14. Adamson PC, Loeffelholz MJ, Klausner JD. Point-of-Care Testing for Sexually Transmitted Infections: A Review of Recent Developments. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(11):1344–1351. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0118-RA>.
15. Whitlock GG, Gibbons DC, Longford N, Harvey MJ, McOwan A, Adams EJ. Rapid testing and treatment for sexually transmitted infections improve patient care and yield public health benefits. *Int J STD AIDS*. 2018;29(5):474–482. <https://doi.org/10.1177/0956462417736431>.
16. Ogale YP, Grabowski MK, Nabakka P, Ddaaki W, Nakubulwa R, Nakanjyo N et al. The Acceptability of Self-Collected Samples for STI Testing: A Qualitative Study Among Adults in Rakai, Uganda. *MedRxiv*. 2023;2023.02.17.23286055. <https://doi.org/10.1101/2023.02.17.23286055>.
17. Дикке ГБ. Современные стратегии повышения эффективности программ организованного скрининга рака шейки матки. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022;3(3):8–16. https://doi.org/10.46393/27826392_2022_3_8. Dikke GB. Modern strategies for increasing the efficiency of organized screening programs for cervical cancer. *Issues of Practical Colposcopy. Genital Infections*. 2022;3(3):8–16. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27826392_2022_3_8.
18. Turner KME, Looker KJ, Syred J, Zienkiewicz A, Baraitser P. Online testing for sexually transmitted infections: A whole systems approach to predicting value. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0212420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212420>.
19. Eckman MH, Reed JL, Trent M, Goyal MK. Cost-effectiveness of Sexually Transmitted Infection Screening for Adolescents and Young Adults in the Pediatric Emergency Department. *JAMA Pediatr*. 2021;175(1):81–89. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3571>.
20. Cantor A, Dana T, Griffin JC, Nelson HD, Weeks C, Winthrop KL, Chou R. Screening for Chlamydial and Gonococcal Infections: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;326(10):957–966. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.10577>.
21. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7).
22. Dusheiko G. Towards the elimination and eradication of hepatitis B. *J Virus Erad*. 2015;1(1):4–12. [https://doi.org/10.1016/S2055-6640\(20\)31151-1](https://doi.org/10.1016/S2055-6640(20)31151-1).
23. Oliver SE, Unger ER, Lewis R, McDaniel D, Gargano JW, Steinau M, Markowitz LE. Prevalence of Human Papillomavirus Among Females After Vaccine Introduction – National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2003–2014. *J Infect Dis*. 2017;216(5):594–603. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix244>.

24. Бебнева ТН. Вирус папилломы человека. Глобальная стратегия по ликвидации рака шейки матки. *Акушерство и гинекология сегодня*. 2025;(3):10–11. Режим доступа: <https://abvpress.ru/upload/iblock/035/035d11e07d4711272c08d69eee84dc6d.pdf>.
Bebneva TN. Human papillomavirus. Global strategy to eliminate cervical cancer. *Obstetrics and Gynecology Today*. 2025;(3):10–11. (In Russ.) Available at: <https://abvpress.ru/upload/iblock/035/035d11e07d4711272c08d69eee84dc6d.pdf>.
25. Chang JY, Balch C, Oh HS. Toward the Eradication of Herpes Simplex Virus: Vaccination and Beyond. *Viruses*. 2024;16(9):1476. <https://doi.org/10.3390/v16091476>.
26. Vermund SH, Tique JA, Cassell HM, Pask ME, Ciampa PJ, Audet CM. Translation of biomedical prevention strategies for HIV: prospects and pitfalls. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(Suppl. 1):S12–S25. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31829202a2>.
27. Белова ЕГ, Бессараб ТП, Волова ЛА, Гаджикулиева ММ, Гейне МД, Гусев ДА и др. *ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2024. 143 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/197_2.
28. Кубанов АА, Соколовский ЕВ, Красносельских ТВ, Катунин ГЛ, Плахова КИ, Мавлютова ГИ и др. *Сифилис: клинические рекомендации*. М.; 2024. 85 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/197_2.
29. Кубанов АА, Серов ВН, Абдуев НК, Аполихина ИА, Богданова ЕВ, Васильев ММ и др. *Гонококковая инфекция: клинические рекомендации*. М.; 2024. 36 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/218_2.
30. Кубанов АА, Серов ВН, Рахматулина МР, Аполихина ИА, Гомберг МА, Горбунова ЕА и др. *Хламидийная инфекция: клинические рекомендации*. М.; 2024. 42 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/194_2.
31. Chakraborty A. Pre- and Post-Exposure Prophylaxis in Sexually Transmitted Diseases: An Uncharted Territory. *Indian J Dermatol*. 2024;69(6):471–474. https://doi.org/10.4103/ijid.ijid_828_22.
32. Liao Y, Wen Z, Shi M, Zou H, Sun C. Biomedical Interventions for HIV Prevention and Control: Beyond Vaccination. *Viruses*. 2025;17(6):756. <https://doi.org/10.3390/v17060756>.
33. Sokoll PR, Migliavaca CB, Döring S, Traub U, Stark K, Sardeli AV. Efficacy of postexposure prophylaxis with doxycycline (Doxo-PEP) in reducing sexually transmitted infections: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2025;101(1):59–67. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2024-056208>.
34. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med*. 2023;388(14):1296–1306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211934>.
35. Boschiero MN, Sansone NMS, Matos LR, Marson FAL. Efficacy of Doxycycline as Preexposure and/or Postexposure Prophylaxis to Prevent Sexually Transmitted Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis*. 2025;52(2):65–72. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000002082>.
36. Allan-Blitz LT, Mayer KH. Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infections: The Current Landscape and Future Directions. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2024;22(1):1. <https://doi.org/10.1007/s11904-024-00709-w>.
37. Imerishvili E, Lake J, Todorovic S, Gonzalez C, Boos EM, Hart-Malloy R. Doxycycline post-exposure prophylaxis for preventing bacterial sexually transmitted infections (STIs): Are clinical providers supportive? *Int J STD AIDS*. 2025;36(4):297–303. <https://doi.org/10.1177/09564624241309433>.
38. Liang P, Zhao P, Huang S, Wang C. Willingness to accept Doxycycline post-exposure prophylaxis for bacterial stis prevention among men who have sex with men in Southern China: a cross-sectional analysis. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):911. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11290-x>.
39. Bachmann LH, Barbee LA, Chan P, Reno H, Workowski KA, Hoover K et al. CDC Clinical Guidelines on the Use of Doxycycline Postexposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection Prevention, United States, 2024. *MMWR Recomm Rep*. 2024;73(2):1–8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r7302a1>.
40. Mirzaei S, Zangeneh M, Veisi F, Parsa S, Hematti M. Chlorhexidine, clotrimazole, metronidazole and combination therapy in the treatment of vaginal infections. *J Med Life*. 2021;14(2):250–256. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0160>.
41. Eckel F, Farr A, Deinsberger J, Kernmayer-Farr K, Foesselstner P. Dequalinium Chloride for the Treatment of Vulvovaginal Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Low Genit Tract Dis*. 2024;28(1):76–83. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000790>.
42. La Verde M, Torella M, Iavarone I, Moliterno R, Cerillo A, Casillo M et al. Vaginal Cleansing and Post-Cesarean Infectious Morbidity? Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Biomedicines*. 2025;13(6):1505. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13061505>.
43. Mendez F, Castro A. Prevention of sexual transmission of AIDS / STD by a spermicide containing benzalkonium chloride. *Arch AIDS Res*. 1990;4(1-2):115–135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12283019/>.
44. Osmanov A, Farooq Z, Richardson MD, Denning DW. The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity. *FEMS Microbiol Rev*. 2020;44(4):399–417. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa012>.
45. Ришук СВ, Гусев СН, Душенкова ТА. Использование препарата «Мирамистин®» при репродуктивно значимой патологии. *Terra Medica*. 2012;(1):18–23. Режим доступа: <http://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/1-67-2012-f9.pdf>.
Rishchuk SV, Gusev SN, Dushenkova TA. Use of the drug Miramistin® in reproductively significant pathology. *Terra Medica*. 2012;(1):18–23. (In Russ.) Available at: <http://www.terramedica.spb.ru/all/public/pdf/terra/1-67-2012-f9.pdf>.
46. Кривошеин ЮС, Скуратович АА, Рудько АП. Использование поверхностно-активных веществ для профилактики экспериментального сифилиса. *Вестник дерматологии*. 1983;(11):29–32.
Krivoshein YuS, Skuratovich AA, Rudko AP. Use of surfactants for the prevention of experimental syphilis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 1983;(11):29–32. (In Russ.)
47. Kenyon CR, Schwartz IS. Effects of Sexual Network Connectivity and Antimicrobial Drug Use on Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(7):1195–1203. <https://doi.org/10.3201/eid2407.172104>.
48. Robinson LR, McDevitt CJ, Regan MR, Quail SL, Swartz M, Wadsworth CB. Revisiting the potential impact of doxycycline post-exposure prophylaxis on the selection of doxycycline resistance in *Neisseria* commensals. *Sci Rep*. 2025;15:12400. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-96244-8>.
49. Williams E, Zhang B, Chow EPF, Chea S, Phillips TR, Maddaford K et al. Inhibitory Activity of Antibacterial Mouthwashes and Antiseptic Substances against *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(6):e0004222. <https://doi.org/10.1128/aac.00042-22>.
50. Абдрахманов РМ, Файзуллина ЕВ, Абдрахманов АР, Халиуллин РР. К вопросу о местном лечении в комплексной терапии хронических уретритов, ассоциированных с инфекциями, передаваемыми половым путем. *Урология*. 2015;(6):40–46. Режим доступа: <https://urologyjournal.ru/articles/K-voprosu-o-mestnom-lechenii-v-kompleksnoi-terapii-hronicheskikh-uretritov-associirovannyh-s-infekciyami-peredavaemyimi-polovym-putem.html>.
Abdrakhmanov RM, Faizullina EV, Abdrakhmanov AR, Haliullin RR. To the issue of local treatment in combination therapy of chronic urethritis, associated with sexually transmitted infections. *Urologiya*. 2015;(6):40–46. (In Russ.) Available at: <https://urologyjournal.ru/articles/K-voprosu-o-mestnom-lechenii-v-kompleksnoi-terapii-hronicheskikh-uretritov-associirovannyh-s-infekciyami-peredavaemyimi-polovym-putem.html>.
51. Кириченко ИМ. Использование препарата Мирамистин® при инфекционной патологии в гинекологии. *Полликлиника*. 2013;(6):98–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tpwctt>.
Kirichenko IM. Use of the drug Miramistin® in infectious pathology in gynecology. *Poliklinika*. 2013;(6):98–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tpwctt>.
52. Пасечников СП, Никитин ОД. Комплексное лечение урогенитального хламидиоза с применением раствора Мирамистина. *Клинические достижения*. 2008;(3):69–71. Режим доступа: http://health-medix.com/articles/liki_ukr/2008-04-15/69-71.pdf.
Pasechnikov SP, Nikitin OD. Complex treatment of urogenital chlamydia using Miramistin solution. *Clinical Achievements*. 2008;(3):69–71. (In Russ.) Available at: http://health-medix.com/articles/liki_ukr/2008-04-15/69-71.pdf.
53. Кириченко ИМ. Комплексная терапия хронических и вялотекущих форм урогенитальных инфекций с использованием Мирамистина®. *Медицинский алфавит*. 2014;(24):18–20. Режим доступа: <https://www.pharmaclon.ru/upload/iblock/b61/b616eabde7b26ba11ec6559e5efe9bc5.pdf>.
Kirichenko IM. Combined therapy of chronic and indolent forms of urogenital infections using Miramistin®. *Medical Alphabet*. 2014;(24):18–20. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmaclon.ru/upload/iblock/b61/b616eabde7b26ba11ec6559e5efe9bc5.pdf>.
54. Морева ЖГ, Гарасько ЕВ. Об особенностях влияния антимикробных препаратов на трихомонады *in vitro*. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2006;11(3-4):17–24. Режим доступа: <https://vestnik-ivgma.ru/issues/5/publications/93>.
Moreva ZhG, Garasko EV. Peculiarities of antimicrobial preparations influence on trichomonas *in vitro*. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2006;11(3-4):17–24. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-ivgma.ru/issues/5/publications/93>.
55. Кириченко ИМ, Баринский ИФ, Алимбарова ЛМ. Изучение противовирусных свойств мирамистина *in vitro* в отношении вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов. *Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2012;(2):28–57. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/skfvzf>.
Kirichenko IM, Barinsky IF, Alimbarova LM. Study of antiviral properties of miramistin *in vitro* against herpes simplex virus types 1 and 2. *Effective Pharmacotherapy. Dermatovenerology and Dermatocosmetology*. 2012;(2):28–57. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/skfvzf>.
56. Зароченцева НВ, Белая ЮМ, Самсыгина ГА, Щербак МЮ, Выжлова ЕН. Ведение пациентки с рецидивирующими аногенитальными кондиломами. Клинический случай применения препарата ВИФЕРОН®. *Вестник Ферона*. 2017;(4):26–29. Режим доступа: https://viferon.su/2015/wp-content/uploads/2017/12/VestnikFeron_04_2017.pdf.

- Zarochentseva NV, Belaya YM, Samsygina GA, Shcherbakova MYu, Vyzhlova EN. Recurring anogenital condyloma patient management. *Clinical VIFERON® administration case. Feron Bulletin*. 2017;(4):26–29. (In Russ.) Available at: https://viferon.su/2015/wp-content/uploads/2017/12/VestnikFeron_04_2017.pdf.
57. Васильева ТВ, Раскидайло АС, Арутчева АА. Антибактериальная активность и клиническая эффективность нового антисептика мирамистина. *Антибиотики и химиотерапия*. 1993;38(8-9):61–63. Vasilyeva TV, Raskidaylo AS, Arutcheva AA. Antibacterial activity and clinical efficacy of the new antiseptic drug miramistin. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 1993;38(8-9):61–63. (In Russ.)
 58. Agafonova MN, Kazakova RR, Lubina AP, Zeldi MI, Nikitina EV, Balakin KV, Shtyrlyn YG. Antibacterial activity profile of miramistin in vitro and in vivo models. *Microb Pathog*. 2020;142:104072. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104072>.
 59. Молочков ВА, Арзуманян ВГ, Кириченко ИМ. Изучение противогрибкового действия препаратов мирамистина in vitro и эффективность их применения в дерматологии. М.: ММА им. И.М.Сеченова, НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; 2003.
 60. Дунаевский АМ, Кириченко ИМ. Клиническое обоснование использования препарата Мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы. *Поликлиника*. 2013;(5):6–12. Режим доступа: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/201305\(3\)/6-12.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/201305(3)/6-12.pdf). Dunaevsky AM, Kirichenko IM. Clinical rationale for the use of Miramistin in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory system. *Poliklinika*. 2013;(5):6–12. (In Russ.) Available at: [https://www.poliklin.ru/imagearticle/201305\(3\)/6-12.pdf](https://www.poliklin.ru/imagearticle/201305(3)/6-12.pdf).
 61. Арзуманян ВГ. Минимальные подавляющие концентрации некоторых противогрибковых препаратов для клинически значимых базидомичетных дрожжей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2002;47(2):7–10. Arzumanyan VG. Minimum inhibitory concentrations of some antifungal drugs for clinically significant basidiomycete yeasts. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2002;47(2):7–10. (In Russ.)
 62. Криворутченко ЮЛ, Кирсанова МА, Постникова ОН. Чувствительность к мирамистину, амфотерицину В и та-уризиду Sx1 грибов, выделенных от больных в Крыму. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2010;(15):144–149. Krivorutchenko YuL, Kirsanova MA, Postnikova ON. Sensitivity to miramistin, amphoteracin B and tauroside Sx1 of fungi isolated from patients in Crimea. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2010;(15):144–149. (In Russ.)
 63. Osmanov A, Wise A, Denning DW. In vitro and in vivo efficacy of miramistin against drug-resistant fungi. *J Med Microbiol*. 2019;68(7):1047–1052. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001007>.
 64. Danilova TA, Danilina GA, Adzhieva AA, Minko AG, Nikolaeva TN, Zhukhovitskii VG, Pronin AV. Effects of Miramistin and Phosprenil on Microbial Biofilms. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(4):439–442. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3823-x>.
 65. Андреева ВО, Левкович МА. Эффективность местного применения препарата Мирамистин® в лечении неспецифического вульвовагинита у часто болеющих девочек. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2016;(4):14–20. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/fa3/miramistin.pdf>. Andreeva VO, Levkovich MA. Efficacy of Topical Miramistin® in Treatment of Non-Specific Vulvovaginitis in Sickly Girls. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2016;(4):14–20. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/fa3/miramistin.pdf>.
 66. Миронова АВ. Возможности применения препарата Мирамистин® в практике детского гинеколога (обзор литературы). *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2016;(14):42–46. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/7dd/miramistin.pdf>. Mironova AV. Opportunities of Using Miramistin® in Practice of Pediatric and Adolescent Gynecologist (Literature Review). *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2016;(14):42–46. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/7dd/miramistin.pdf>.
 67. Довлетханова ЭР, Абакарова ПР. Современные тенденции в терапии вульвовагинитов. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология*. 2014;(35):12–16. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/5e5/5e5ad0a77b07574755981c599cf334cf.pdf>. Dovelkhanova ER, Abakarova PR. Current trends in treatment of vulvovaginitis. *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2014;(35):12–16. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/5e5/5e5ad0a77b07574755981c599cf334cf.pdf>.
 68. Дикке ГБ. Новая лекарственная форма препарата мирамистин для лечения вульвагинальных инфекций. *Женская клиника*. 2023;(1):51–60. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wfiguz>. Dikke GB. New dosage form of Miramistin for the treatment of vulvovaginal infections. *Women's Clinic*. 2023;(1):51–60. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wfiguz>.
 69. Подзолкова НМ, Зефирова ТП, Созаева ЛГ, Садыкова ДА. Вагинальные инфекции у беременных: диагностика, новые парадигмы терапии. *Гинекология*. 2025;27(1):4–11. <https://doi.org/10.26442/20795696.2025.1.203164>. Podzolkova NM, Zefirova TP, Sozaeva LG, Sadykova DA. Vaginal infections in pregnant women: diagnostics, new paradigms of therapy. *Gynecology*. 2025;27(1):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2025.1.203164>.
 70. Obiero J, Ogongo P, Mwethera PG, Wiysonge CS. Topical microbicides for preventing sexually transmitted infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(3):CD007961. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007961.pub3>.
 71. Зырянов СК. Клинико-фармакологический анализ применения антисептических препаратов в практической медицине. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2022;(1):10–24. Режим доступа: https://doi.org/10.46393/27132129_2022_1_10. Zyryanov SK. Clinical and pharmacological analysis of the application of antiseptic drugs in practical medicine. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2022;(1):10–24. (In Russ.) Available at: https://doi.org/10.46393/27132129_2022_1_10.

Информация об авторе:

Дикке Галина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М; galadikke@yandex.ru

Information about the author:

Galina B. Dikke, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, Academy of Medical Education named F.I. Inozemtsev; 22, Letter M, Moscow Ave., St Petersburg, 190013, Russia; galadikke@yandex.ru

Особенности этозной трансформации лейкоцитов у беременных с плацентарными нарушениями

С.А. Гаспарян^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8284-8117>, prof-gasp55@yandex.ru

И.А. Орфанова², <https://orcid.org/0000-0002-7871-7218>, idiliya24@yandex.ru

И.А. Василенко³, <https://orcid.org/0000-0002-6374-9786>, vasilenko0604@gmail.com

¹ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8

² Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

³ Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство); 117997, Россия, Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1

Резюме

Введение. Важным этапом в развитии теории нетотической трансформации лейкоцитов явилось появление фактов о способности к экструзии ДНК не только у нейтрофилов, но и у других клеток врожденного иммунитета.

Цель. Провести количественную оценку высвобождения внутриклеточной ДНК (внеклеточных ловушек) для нейтрофилов, эозинофилов и базофилов периферической крови на разных сроках гестации при нормальной беременности и у беременных с плацентарными нарушениями, ассоциированными с тромбофилией.

Материалы и методы. Исследование включало 85 беременных в возрасте от 19 до 42 лет (45 беременных с тромбофилией (дефицит протеина S и протеина C) и плацентарными нарушениями (группа 1), 40 женщин с нормально протекающей беременностью (группа 2). Группу 3 (контроль) составили 20 небеременных женщин. В динамике (I, II и III триместр) проводили анализ количественного и качественного состава популяции лейкоцитов периферической крови, оценивали уровень ДНК-ловушек для нейтрофилов (NETs), эозинофилов (EETs) и базофилов (BETs).

Результаты. У беременных в группе 1 на сроках второго и третьего триместра общее количество лейкоцитов увеличилось по отношению к исходным данным в 1,4 и 1,8 раза соответственно, преимущественно за счет увеличения популяции нейтрофилов. Абсолютное число эозинофилов ко второму триместру выросло на 25%, а к третьему – на 50%. Уровень базофилов в периферической крови ко второму триместру увеличился в 2 раза с сохранением этих значений и на 35–37-й нед.

Выводы. Получение новых данных способствует расширению патогенетических представлений о факторах риска развития возможных осложнений беременности, выявлению новых биомаркеров, имеющих диагностический потенциал, и обоснованию целесообразности внедрения в практическое здравоохранение новых современных исследовательских технологий, подтверждающих эффективность тактики ведения беременности с использованием низкомолекулярных гепаринов (надропарина кальция) начиная с прегравидарного этапа.

Ключевые слова: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, внеклеточные ловушки, NETs, EETs, BETs, беременность, плацентарные нарушения, тромбофилия

Для цитирования: Гаспарян СА, Орфанова ИА, Василенко ИА. Особенности этозной трансформации лейкоцитов у беременных с плацентарными нарушениями. *Медицинский совет.* 2025;19(17):74–80. <https://doi.org/10.21518/ms2025-477>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of ethotic transformation of leukocytes in pregnant women with placental disorders

Susanna A. Gasparyan^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8284-8117>, prof-gasp55@yandex.ru

Idiliya A. Orfanova², <https://orcid.org/0000-0002-7871-7218>, idiliya24@yandex.ru

Irina A. Vasilenko³, <https://orcid.org/0000-0002-6374-9786>, vasilenko0604@gmail.com

¹ State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia

² Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

³ Russian State University named after A.N. Kosygin (Technology. Design. Art); 33, Bldg. 1, Sadovnicheskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. An important step in the development of the theory of netotic transformation of leukocytes was the emergence of facts about the ability to extrude DNA not only in neutrophils, but also in other cells of the innate immune system.

Aim. To quantitatively assess the release of intracellular DNA (extracellular traps) for neutrophils, eosinophils and basophils of peripheral blood at different stages of gestation during normal pregnancy and in pregnant women with placental disorders associated with thrombophilia.

Materials and methods. The study included 85 pregnant women aged 19 to 42 years (45 pregnant women with thrombophilia (protein S deficiency and protein C deficiency) and placental disorders (Group 1), 40 women with normal pregnancy (Group 2). Group 3

(control) consisted of 20 non-pregnant women. In dynamics (I, II and III trimesters), an analysis of the quantitative and qualitative composition of the peripheral blood leukocyte population was performed, the level of DNA traps for neutrophils (NETs), eosinophils (EETs) and basophils (BETs) was assessed. Results. In pregnant women in Group 1, during the second and third trimesters, the total number of leukocytes increased in relation to the initial data by 1.4 and 1.8 times, respectively, mainly due to an increase in the neutrophil population. The absolute number of eosinophils by the second trimester increased by 25%, and by the third – by 50%. The level of basophils in the peripheral blood by the second trimester increased 2-fold, maintaining these values at 35–37 weeks. **Conclusions.** Further studies of the features of the formation of NETs, EETs and BETs and the identification of correlations between the level of ethosis and the clinical picture are needed, which will contribute to understanding the mechanism of pathological tissue damage and the progression of immunothrombosis, and will determine potential therapeutic targets for the development of promising therapeutic strategies.

Keywords: neutrophils, eosinophils, basophils, extracellular traps, NETs, EETs, BETs, pregnancy, placental disorders, thrombophilia

For citation: Gasparyan SA, Orfanova IA, Vasilenko IA. Features of ethotic transformation of leukocytes in pregnant women with placental disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-477>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Недавнее открытие новой защитной стратегии нейтрофилов в виде способности к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) послужило основой для критического пересмотра роли и значения этих клеток в реализации многих физиологических и патологических реакций в организме. Процесс образования NETs, названный NETosis (нетоз), существенно расширил спектр классических антибактериальных механизмов нейтрофилов – фагоцитоза и дегрануляции, а полученные факты привлекли внимание специалистов различного профиля к изучению механизмов образования, функций и возможных эффектов NETs.

Установлено, что NETs представляют собой сетеподобные трехмерные паутиновые структуры, выбрасываемые активированными нейтрофилами и состоящие из нитей хроматина диаметром 15–17 нм с адсорбированными на них высокоактивными протеазами и многочисленными молекулами протеинов ядерного, цитозольного и гранулярного происхождения [1–3].

Несмотря на то что многие исследователи рассматривают механизм нетотической трансформации лейкоцитов как один из вариантов запрограммированной гибели клеток, реализация самого процесса отличается как от апоптоза, так и от некроза [4]. Контакт нейтрофила с различными индукторами (микроорганизмами, факторами, продуцируемыми эндотелиоцитами и тромбоцитами, компонентами комплемента, аутоантителами, интерлейкинами и др.) активирует многокомпонентный молекулярный каскад, который приводит к фундаментальной реорганизации и дезинтеграции субклеточных структур нейтрофила, деконденсации хроматина и его гомогенизации с цитозольными и гранулярными компонентами. Плазматическая мембрана разрушается или, сохраняя целостность, становится проницаемой, что позволяет NETs высвободиться во внеклеточную среду [5]. При этом дальнейшее развитие событий может идти по трем возможным направлениям: suicide netosis (суицидальный нетоз, приводящий к гибели клетки), vital netosis (витальный нетоз по типу экзоцитоза с сохранением целостности мембраны и внутриклеточной структуры) и mitochondrial netosis (митохондриальный нетоз с образованием NETs только из митохондриальной ДНК) [6–8].

Бесспорной физиологической ролью NETs является их участие в обновлении тканей и устранении поврежденных клеток, т. е. в поддержании биологического гомеостаза [9]. Высокая локальная концентрация антимикробных веществ в ловушке способствует реализации защитных функций, приводящих к гибели микроорганизмов, инактивации факторов вирулентности бактерий и повышению эффективности фагоцитоза [10]. Кроме того, подтверждено участие нейтрофилов и NETs в регуляции многих реакций врожденного и адаптивного иммунного ответа посредством интра-, ауто- и паракринных взаимодействий между клетками иммунной системы [11, 12].

В последние годы получены новые данные о важном значении NETs в патогенезе целого ряда заболеваний, включая острые и хронические воспалительные процессы, атеросклероз, псориаз, диабет, рак, сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания и т. д. [13]. Доказано, что NETs могут способствовать образованию аутоантигенов и неоантигенов, как, например, при системной красной волчанке, участвовать в процессах тканевого повреждения, реализовывать цитотоксические функции и проявлять протромботическую активность [14, 15].

В контексте этих сведений особую актуальность приобретают исследования участия NETs как в процессе гестации, так и в патофизиологии осложнений беременности. Значительные гематологические изменения на фоне перестройки организма будущей матери в условиях развития стерильного воспаления связаны с увеличением общего числа циркулирующих лейкоцитов, и в первую очередь с повышением уровня и активационного статуса нейтрофилов и моноцитов [16]. Под контролем гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и/или половых гормонов происходит и соответствующий избыточный выброс NETs [13]. Точные механизмы повышенной активности нейтрофилов и NETs во время беременности остаются не до конца изученными. Однако многочисленные исследования, посвященные патогенезу невынашивания, преэклампсии, плацентарным нарушениям и другим осложнениям беременности, свидетельствуют о ключевом значении NETs в их развитии [15, 17–19]. Показано, что высокое содержание внеклеточных нейтрофильных ловушек, являющихся источником провоспалительных и антиангиогенных факторов, провоцирует активацию и повышенную

агрегацию тромбоцитов, стимулирует внешний и внутренний пути коагуляции, развитие микрососудистой дисфункции, служит внутрисосудистым каркасом для построения тромба, т. е. создает условия прогрессирования имунотромбоза – патофизиологического состояния, обусловленного эволюционно консервативной связью между коагуляцией и врожденным иммунитетом [20].

Важным этапом в развитии теории нетотической трансформации лейкоцитов явилось появление фактов о способности к избыточной продукции и высвобождению внеклеточных ловушек и другими типами клеток врожденного иммунитета, такими как эозинофилы, базофилы, тучные клетки и макрофаги. Это послужило введению нового термина ETosis (этоз), также обозначающего процесс активации внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к конденсации ДНК и ее выбросу во внеклеточную среду, но имеющего более широкое значение [21, 22].

Несмотря на то что в основе этоза лежат общие механизмы высвобождения в окружающую среду паутиных структур внутриклеточной ДНК по модели нейтрофильной трансформации, оказалось, что для других клеток иммунной системы имеются и некоторые особенности. Кроме того, не определены многие детали участия внеклеточных ловушек иных клеток врожденного иммунитета в реализации целого ряда физиологических и патологических процессов, в т. ч. при беременности. Эти пробелы, несомненно, представляют критически важные области интереса, поскольку могут открывать специалистам потенциальные возможности для разработки новых лечебных стратегий.

Цель настоящего исследования – провести количественную оценку высвобождения внутриклеточной ДНК (внеклеточных ловушек) для нейтрофилов, эозинофилов и базофилов периферической крови на разных сроках гестации при нормальной беременности и у беременных с плацентарными нарушениями, ассоциированными с тромбофилией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное продольное контролируемое исследование были включены 85 беременных в возрасте от 19 до 42 лет (Me [Q1; Q3] 34,7 [20,9; 39,5]). Группу 1 составили 45 беременных с тромбофилией (дефицит протеина S и протеина C) и плацентарными нарушениями (изменения маточно-плодово-плацентарного кровотока IБ-II степени), ранней или поздней задержкой роста плода (ЗРП) (замедление прироста показателей предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) менее 10-го перцентил в сочетании с патологическими показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерографии или значения ПМП и/или ОЖ менее 3-го перцентил) и маловодием (максимальная вертикальная глубина кармана (МВК) амниотической жидкости менее 2 см, индекс амниотической жидкости менее 5 см). Группу 2 – 40 женщин с нормально протекающей беременностью, группу 3 (контроль) – 20 небеременных женщин в возрасте от 18 до 43 лет.

Критериями включения были: возраст женщин от 18 до 45 лет; одноплодная беременность; отягощенный анамнез по венозным тромбоэмболическим осложнениям

(ВТЭО); отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА); плацентарные нарушения (ранняя или поздняя ЗРП и/или нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) IБ-II степени); наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет; тяжелые экстрагенитальные заболевания; сахарный диабет; многоплодная беременность; врожденные пороки развития женских половых органов; хромосомные аномалии и пороки развития плода; онкологические заболевания; аутоиммунные заболевания; отказ от участия в исследовании.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России (протокол №97 от 15 апреля 2021 г.).

Все пациентки были обследованы согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2021 г.), «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия» (2022 г.) и «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022 г.), «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери» (2023 г.).

Анализ количественного и качественного состава популяции лейкоцитов периферической крови осуществляли на гематологическом анализаторе LH-500 (Beckman Coulter, США), оценивали следующие абсолютные показатели: WBC – количество лейкоцитов ($10^9/л$), NEUT – количество нейтрофилов ($10^9/л$), BAS – количество базофилов ($10^9/л$), EOS – количество эозинофилов ($10^9/л$).

Для количественной оценки уровня ДНК-ловушек производили взятие крови из вены в вакуумные пробирки с ЭДТА К-3 объемом 3 мл. При приготовлении мазков крови по типу монослой использовали специальную платформу с металлическим валиком [23]. Мазок фиксировали по Май – Грюнвальду в течение 3,5 мин, а затем окрашивали по Романовскому – Гимзе. Микроскопию мазков проводили с помощью автоматической микроскопической системы МЕКОС-Ц2 с интеллектуальной системой обучения (ООО «Медицинские компьютерные системы», МЕКОС).

Процентное содержание ДНК-ловушек в мазке высчитывали по формуле:

$$\% \text{ этоз-трансформированных гранулоцитов (нейтрофилов/эозинофилов/базофилов)} = \frac{N \text{ этоз-трансформированных гранулоцитов (нейтрофилов/эозинофилов/базофилов)}}{(N \text{ нативных гранулоцитов (нейтрофилов/эозинофилов/базофилов)} + N \text{ этоз-трансформированных гранулоцитов (нейтрофилов/эозинофилов/базофилов)})} \times 100.$$

Лабораторные исследования проводили в динамике в сроки I (7–8 нед.), II (20–22 нед.) и III триместра (35–37 нед.).

На прегравидарном этапе, учитывая наличие подтвержденной тромбофилии (консультация гематологом) – дефицит протеина S/дефицит протеина S в сочетании с невынашиванием беременности, включая привычную, неразвивающуюся беременность, преждевременные роды, ЗРП, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), высокую степень риска ВТЭО, в фертильном цикле с 11-го дня

назначался препарат низкомолекулярного гепарина в соответствии с рекомендациями Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); April 2015.

НМГ вводили в подкожную клетчатку передней брюшной стенки 1 раз в сутки с соблюдением равных промежутков времени между инъекциями. Дозу подбирали индивидуально в зависимости от массы тела пациентки. При массе тела менее 50 кг – надропарин кальция – 2850 ЕД; 51–90 кг – 3800 ЕД; 91–130 кг – 5700 ЕД; 130–170 кг – 7600 ЕД; более 170 кг – 42 ЕД/кг/сут. В случае недостаточной эффективности при наличии осложненного течения беременности профилактические дозы надропарина кальция увеличивали до промежуточных.

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 21.0. Рассчитывали медиану, 1 и 3 квартили Me [Q1; Q3]. Нормальность распределения данных определяли по критерию Шапиро – Уилка. Статистические различия между группами оценивали при помощи U-теста Манна – Уитни, точного критерия Фишера. Уровень статистической значимости принимали при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа динамики гематологических количественных показателей состава лейкоцитарной популяции, проведенного на 7–8, 20–22 и 35–37-й нед. беременности у обследованных женщин, представлены в *табл. 1*.

У беременных с плацентарными нарушениями, ассоциированными с дефицитом протеинов S и C (группа 1), на сроках второго и третьего триместра общее количество лейкоцитов увеличилось по отношению к исходным данным в 1,4 и 1,8 раза соответственно. Причем это увеличение происходило преимущественно за счет популяции нейтрофилов ($8,5 \times 10^9/\text{л}$ и $9,2 \times 10^9/\text{л}$ vs $6,7 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$).

Абсолютное число эозинофилов ко второму триместру выросло на 25%, а к третьему – на 50%. Уровень базофилов в периферической крови ко второму триместру увеличился в 2 раза с сохранением этих значений и на 35–37-й нед. ($p < 0,05$).

В группе 2 (нормальная беременность) на протяжении всех триместров также отмечалась незначительная тенденция к увеличению общего количества лейкоцитов при сохранении значений WBC в пределах референтного интервала. Абсолютное количество нейтрофилов к третьему триместру увеличилось по сравнению с исходными значениями всего на 10%. Количество эозинофилов и базофилов оставалось в пределах референтного диапазона.

Полученный нами с помощью автоматизированной микроскопии массив сканов ДНК-ловушек использовали для создания банка обучающей выборки с целью объективной преклассификации и дискриминации различных видов этоз-трансформированных лейкоцитов (*рисунок*).

Для NETs характерно наличие мелких нейтрофильных гранул фиолетового цвета. В отличие от нейтрофильной ловушки у EETs визуализируются округлые эозинофильные гранулы оранжевого или розово-красного цвета. При идентификации BETs учитывали присутствие округлых базофильных гранул темно-фиолетового или синевато-черного цвета.

Соотношение различных типов этоз-трансформированных клеток в 1-й и 2-й группах в сроки беременности 7–8, 20–22 и 35–37 суммировано в *табл. 2*.

Как видно из данных, представленных в *табл. 2*, у беременных в обеих группах подавляющее большинство ДНК-ловушек было представлено именно нейтрофильными внеклеточными структурами (NETs). Так, в процентном отношении к общему числу подсчитанных внеклеточных образований количество NETs у беременных группы 1 на 7–8-й нед. гестации составляло 84,5%, на 20–22-й нед. – 83,2%, на 35–37-й нед. – 87,4%; в группе 2 – 83,0, 79,4 и 82,9%; в группе 3 (контрольной) – 88,6%. Причем разница между уровнем NETs у беременных в группах 1 и 2 была статистически значима ($p < 0,05$) вне зависимости от срока гестации.

Является очевидным плавное повышение уровня EETs с увеличением срока гестации в обеих группах беременных, но с явным преобладанием у пациенток с плацентарными нарушениями, ассоциированными с дефицитом протеина C и S 1,1 vs 0,8 в первом триместре ($p > 0,05$), 1,3 vs 1,1 – во втором ($p > 0,05$), 1,7 vs 1,1 – в третьем триместре ($p < 0,05$). Не исключено, что увеличение процента EETs может быть связано с наличием у пациенток инфекционного

● **Таблица 1.** Гематологические показатели популяции лейкоцитов периферической крови беременных в исследуемых группах (Me [Q1; Q3])

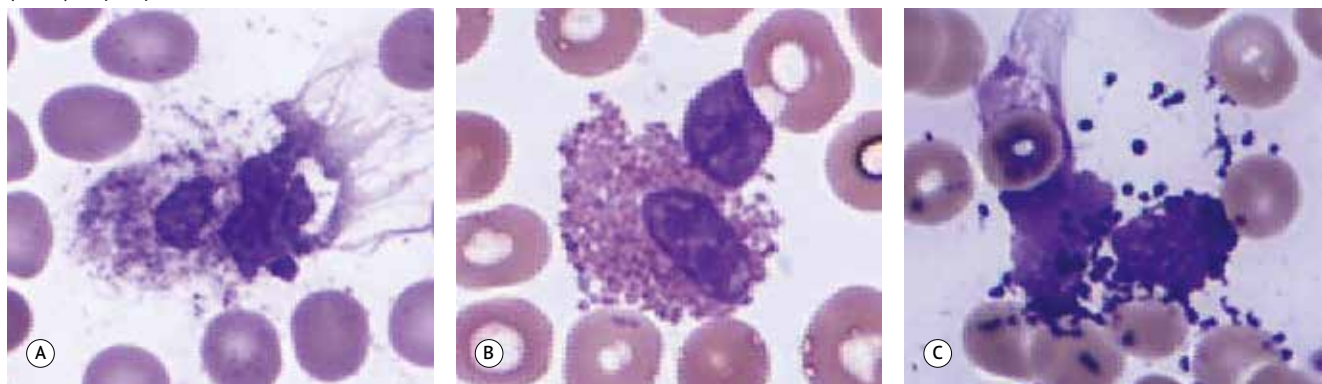
● **Table 1.** Hematological indices of the leukocyte population of the peripheral blood of pregnant women in the study groups (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контроль (вне беременности)	Срок гестации								
		7–8 нед.			20–22 нед.			35–37 нед.		
		Группа 1	Группа 2	<i>p</i>	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
WBC	6,4 [4,6; 10,2]	7,6 [4,9; 12,1]	7,2 [4,8; 11,3]	0,982	10,9* [5,7; 16,4]	8,6 [4,9; 11,6]	0,067	13,8* [7,5; 17,1]	9,1 [5,1; 12,3]	0,046
NEUT	4,2 [2,9; 8,6]	6,7 [3,4; 10,2]	6,4 [2,9; 9,7]	0,793	8,5* [3,6; 13,5]	6,9 [3,5; 10,8]	0,681	9,2* [3,9; 14,1]	7,1 [3,4; 10,5]	0,662
EOS	0,2 [0,1; 0,4]	0,4 [0,1; 0,6]	0,3 [0,1; 0,4]	0,814	0,5 [0,1; 0,6]	0,3 [0,1; 0,5]	0,053	0,6* [0,2; 0,7]	0,2 [0,1; 0,4]	0,039
BAS	0,2 [0,0; 0,3]	0,2 [0,0; 0,4]	0,2 [0,0; 0,4]	1,231	0,4* [0,1; 0,5]	0,3 [0,1; 0,4]	0,874	0,4* [0,1; 0,7]	0,2 [0,1; 0,4]	0,691

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к исходным показателям группы.

WBC – количество лейкоцитов ($10^9/\text{л}$), NEUT – количество нейтрофилов ($10^9/\text{л}$), BAS – количество базофилов ($10^9/\text{л}$), EOS – количество эозинофилов ($10^9/\text{л}$).

- **Рисунок.** Автоматизированная микроскопия ДНК-ловушек
- **Figure.** Visualization of neutrophil DNA traps (NETs), eosinophil extracellular traps (EETs) and basophil extracellular traps (BETs) in peripheral blood



A – визуализация нейтрофильной ДНК-ловушки (NETs); B – эозинофильная внеклеточная ловушка (EETs); C – базофильная внеклеточная ловушка (BETs) в периферической крови. Мазок по типу мазка, окраска по Романовскому – Гимзе. Увеличение 50х

- **Таблица 2.** Уровни различных видов ДНК-ловушек в периферической крови беременных в исследуемых группах (Me [Q1; Q3])
- **Table 2.** Levels of various types of DNA traps in the peripheral blood of pregnant women in the study groups (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контроль (вне беременности)	Срок гестации								
		7–8 нед.			20–22 нед.			35–37 нед.		
		Группа 1	Группа 2	p	Группа 1	Группа 2	p	Группа 1	Группа 2	p
NETs	3,9 [1,3; 8,7]	7,1 [5,8; 11,2]	4,9** [3,5; 8,4]	0,046	8,4 [5,6; 12,9]	5,4** [3,1; 8,5]	0,049	13,9* [5,1; 15,3]	6,3** [3,2; 9,7]	0,036
EETs	0,4 [0,0; 0,9]	1,1 [0,3; 1,9]	0,8 [0,3; 1,9]	0,741	1,3 [0,2; 1,5]	1,1 [0,3; 1,6]	0,942	1,7* [0,3; 1,9]	1,1** [0,3; 1,6]	0,051
BETs	0,1 [0,0; 0,3]	0,2 [0,0; 1,2]	0,2 [0,0; 1,1]	1,185	0,4 [0,1; 1,4]	0,3 [0,1; 1,2]	0,783	0,3 [0,1; 1,2]	0,2 [0,1; 0,8]	0,825

Примечание. * p < 0,05 по отношению к исходным показателям группы. ** p < 0,05 по отношению к показателям группы 1.
NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки, EETs – эозинофильные внеклеточные ловушки, BETs – базофильные внеклеточные ловушки.

и/или аутоиммунных факторов патогенеза ПН. Количество BETs на протяжении всего срока наблюдения изменялось незначительно, однако тенденция к повышению была более выражена у беременных группы 1 (p > 0,05).

Полученные результаты свидетельствуют, что NETs, безусловно, являются преобладающим видом этой трансформации лейкоцитов. В то же время не следует пренебрегать и особенностями изменения эозинофильных и базофильных ловушек, которые имеют явную тенденцию к увеличению и также могут играть определенную роль в патогенезе плацентарных нарушений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многокомпонентный патогенез плацентарных нарушений усугубляется изменениями сложных механизмов адапционно-гомеостатических реакций, происходящих в организме беременной на молекулярном, клеточно-тканевом и органном уровнях, связанных как с факторами иммунной, так и системы гемостаза. Дискордантность таких изменений способствует нарушению маточно-плацентарного кровотока и развитию целого ряда акушерских осложнений.

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии провоспалительной активации не только циркулирующих нейтрофилов, но и эозинофилов, и базофилов с повышенным уровнем NETs, EETs и BETs у беременных с плацентарными нарушениями и дефицитами протеинов S и C.

Вопросы механизма образования и патогенетического значения нейтрофильных внеклеточных ловушек не

теряют актуальности и продолжают достаточно подробно освещаться в научной печати. В то же время в последние годы все больше внимания исследователей привлекает роль других типов лейкоцитов, также способных к генерации внеклеточных структур, обладающих высокой биологической активностью.

Так, эозинофилы, ранее традиционно воспринимаемые в качестве активных участников преимущественно противопаразитарных и аллергических реакций, стали позиционироваться как субпопуляция многофункциональных лейкоцитов, имеющих важное значение в регуляции гомеостаза, воспалении, иммуномодуляции, ремоделировании и восстановлении тканей, патоморфогенезе различных заболеваний [24]. Одна из интригующих ролей этих клеток – центральное участие в сложноподчиненной сигнальной сети, включающей компоненты врожденного и адаптивного иммунитета: Th2-и В-лимфоциты, плазматические и дендритные клетки [25]. Эозинофил рассматривают теперь как одну из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления с высоким цитотоксическим потенциалом, реализуемым за счет продуцируемых белков: главного основного белка (MBP), пероксидазы эозинофилов (EPO), катионного белка эозинофилов (ECP), нейротоксина (EDN) и галактина (Galactin-10), а также многочисленных цитокинов [26, 27]. Предметом дискуссий остается способность эозинофилов к представлению антигена посредством экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса и ко-стимулирующих белков CD40, CD80 и CD86 [28].

Установлено, что в большинстве случаев высвобождающаяся ДНК эозинофильных ловушек имеет преимущественно митохондриальное, а не ядерное происхождение и не приводит к гибели клетки. При этом образующиеся менее чем за секунду EETs превышают размеры эозинофила в два и более раза, обладают высокой токсичностью и способствуют образованию тромбов, хотя их значение в патогенезе иммунотромбоза изучено еще недостаточно [29].

Базофилы, с одной стороны, составляют совсем небольшую субпопуляцию лейкоцитов (не более 0,5–1,0%), но с другой – отвечают за многочисленные эффекторские функции: поддержание воспаления аллергической природы, повышение проницаемости и тонуса микрососудов, регуляция процесса свертывания крови, реализация фагоцитоза в иммунном ответе на многоклеточных паразитов [30]. Недавно был постулирован мощный иммунорегуляторный потенциал этих клеток: способность продуцировать цитокины (IL-4 и IL-13), координировать деятельность Т-лимфоцитов и контролировать силу вторичного иммунного ответа за счет привлечения в очаг воспаления Th2-лимфоцитов, эозинофилов и моноцитов [31]. Активированные различными индукторами базофилы выделяют VETs, которые содержат митохондриальную, но не ядерную ДНК. Считается, что циркулирующие VETs преимущественно выполняют антибактериальные задачи и противоопухолевые функции. Однако точная роль этих лейкоцитов, содержащих специфические гранулы, до сих пор не изучена и остается предметом дискуссий [5, 32].

Анализ современных знаний об экстрезии ДНК нейтрофилов, эозинофилов и базофилов позволяет заключить, что процесс этоза является критически важным механизмом защиты организма. В то же время массивный и неконтролируемый выброс ДНК-ловушек может приводить к прогрессированию патологических процессов тромбовоспаления с повреждением ткани плаценты, эндотелия сосудов, нарушением сосудистого кровотока,

гипоксии плода и в конечном итоге к развитию грозных гестационных осложнений.

Таким образом, заключая представленные результаты, подчеркиваем необходимость реализации комплексного подхода к анализу нарушений коагуляционного звена гемостаза. Получение новых данных способствует расширению патогенетических представлений о факторах риска развития возможных осложнений беременности, выявлению новых биомаркеров, имеющих диагностический потенциал, и обоснованию целесообразности внедрения в практическое здравоохранение новых современных исследовательских технологий, подтверждающих эффективность тактики ведения беременности с использованием надропарина кальция начиная с прегравидарного этапа.

ВЫВОДЫ

Несмотря на определенный прогресс в изучении патофизиологии этозной трансформации лейкоцитов, многие вопросы, касающиеся механизмов их стимуляции, активации, воспалительных свойств и патогенных реакций, имеющих критическое значение для развития гестационных осложнений, далеки от разрешения.

Необходимы дальнейшие исследования специфических молекулярных путей формирования NETs, EETs и VETs, оценки возможных эффектов, выявления корреляций между уровнем этоза и клинической картиной.

Изучение особенностей и закономерностей формирования внеклеточных ловушек в условиях нормальной и осложненной беременности будет способствовать пониманию механизма патологического повреждения тканей и прогрессирования иммунотромбоза, определит потенциальные терапевтические мишени для разработки перспективных терапевтических стратегий.

Поступила / Received 27.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2025

Принята в печать / Accepted 24.09.2025



Список литературы / References

- Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, Aramburu IV, Papayannopoulos V, Silvestre-Roig C. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology. *Cardiovasc Res*. 2022;118(13):2737–2753. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab329>.
- Кассина ДВ, Василенко ИА, Гурьев АС, Волков АЮ, Метелин ВБ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(Suppl. 1):43–50. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-029>.
- Кассина ДВ, Василенко ИА, Гурьев АС, Волков АЮ, Метелин ВБ. Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(Suppl. 1):43–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-029>.
- Кисина ТЕ, Воробьева НА. Внеклеточные ловушки – новая функция нейтрофилов и их роль в воспалении и гемостазе. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2024;17(4):63–74. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-9>.
- Kisina TE, Vorobyeva NA. Extracellular traps: a new function of neutrophils and their role in inflammation and hemostasis. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2024;17(4):63–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2024-4-9>.
- Park W, Wei S, Kim BS, Kim B, Bae SJ, Chae YC et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review. *Exp Mol Med*. 2023;55(8):1573–1594. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01078-x>.
- Nija RJ, Sanju S, Sidharthan N, Mony U. Extracellular Trap by Blood Cells: Clinical Implications. *Tissue Eng Regen Med*. 2020;17(2):141–153. <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00241-z>.
- Wang Y, Du C, Zhang Y, Zhu L. Composition and Function of Neutrophil Extracellular Traps. *Biomolecules*. 2024;14(4):416. <https://doi.org/10.3390/biom14040416>.
- Singhal A, Kumar S. Neutrophil and remnant clearance in immunity and inflammation. *Immunology*. 2022;165(1):22–43. <https://doi.org/10.1111/imm.13423>.
- Zhu S, Yu Y, Ren Y, Xu L, Wang H, Ling X et al. The emerging roles of neutrophil extracellular traps in wound healing. *Cell Death Dis*. 2021;12(11):984. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04294-3>.
- Fernández-Lázaro D, Sanz B, Seco-Calvo J. The Mechanisms of Regulated Cell Death: Structural and Functional Proteomic Pathways Induced or Inhibited by a Specific Protein-A Narrative Review. *Proteomes*. 2024;12(1):3. <https://doi.org/10.3390/proteomes12010003>.
- Koh CC, Gollub KJ, Dutra WO. Balancing the functions of DNA extracellular traps in intracellular parasite infections: implications for host defense, disease pathology and therapy. *Cell Death Dis*. 2023;14(7):450. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05994-8>.
- Mankan AK, Czajka-Francuz P, Prendes M, Ramanan S, Koziej M, Vidal L, Saini KS. Intracellular DNA sensing by neutrophils and amplification of the innate immune response. *Front Immunol*. 2023;14:1208137. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1208137>.
- Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, Czaikoski PG, Azevedo CHM, Monteiro MC. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J Transl Med*. 2017;15(1):36. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1141-8>.
- Wang H, Kim SJ, Lei Y, Wang S, Wang H, Huang H et al. Neutrophil extracellular traps in homeostasis and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):235. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01933-x>.
- Kaplan M. Exploring the Role of Neutrophil Extracellular Traps in Systemic Lupus Erythematosus: A Clinical Case Study and Comprehensive Review. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(3):247–252. <https://doi.org/10.1002/art.43019>.
- Yao M, Ma J, Wu D, Fang C, Wang Z, Guo T, Mo J. Neutrophil extracellular traps mediate deep vein thrombosis: from mechanism to therapy.

- Front Immunol.* 2023;14:1198952. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1198952>.
16. Gebere YF, Bimerew LG, Malko WA, Fenta DA. Hematological and CD4+ T-cell count reference interval for pregnant women attending antenatal care at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital, Hawassa Southern Ethiopia. *PLoS ONE.* 2021;16(4):e0249185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249185>.
 17. Бицадзе ВО, Слуханчук ЕВ, Хизроева ДХ, Третьякова МВ, Шкода АС, Радецкая ЛС и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021;76(1):75–85. <https://doi.org/10.15690/vravn1395>.
 18. Макацария АД, Слуханчук ЕВ, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Третьякова МВ, Макацария НА и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2021;15(4):335–350. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238>.
 19. Gimeno-Molina B, Muller I, Kropf P, Sykes L. The Role of Neutrophils in Pregnancy, Term and Preterm Labour. *Life.* 2022;12(10):1512. <https://doi.org/10.3390/life12101512>.
 20. De Nardi AC, Coy-Canguçu A, Saito A, Florio MF, Marti G, Degasperis GR, Orsi FA. Immuno-thrombosis and its underlying biological mechanisms. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2024;46(1):49–57. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.05.008>.
 21. Guimarães-Costa AB, Nascimento MT, Wardini AB, Pinto-da-Silva LH, Saraiva EM. E-Tosis: A Microbicidal Mechanism beyond Cell Death. *J Parasitol Res.* 2012;2012:929743. <https://doi.org/10.1155/2012/929743>.
 22. Rasmussen KH, Hawkins CL. Role of macrophage extracellular traps in innate immunity and inflammatory disease. *Biochem Soc Trans.* 2022;50(1):21–32. <https://doi.org/10.1042/BST20210962>.
 23. Гурьев АС, Мосальская ДВ, Волков АЮ. *Способ определения относительного количества этотически трансформированных фагоцитов.* Патент RU №2712179: МПК G01N 33/48, G01N 33/49. 24.01.2020. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2712179C1/ru>.
 24. Frettet L, Gigon L, Karulov A, Yousefi S, Simon HU. The Enigma of Eosinophil Degranulation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7091. <https://doi.org/10.3390/ijms22137091>.
 25. Kim HJ, Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune Netw.* 2020;20(3):e24. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e24>.
 26. Tomizawa H, Yamada Y, Arima M, Miyabe Y, Fukuchi M, Hikichi H et al. Galectin-10 as a Potential Biomarker for Eosinophilic Diseases. *Biomolecules.* 2022;12(10):1385. <https://doi.org/10.3390/biom12101385>.
 27. Прилуцкий АС, Сорокина ОВ, Прилуцкая ОА, Баранова ОВ. Эозинофилы в норме и патологии. Структура, медиаторы, развитие. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2023;1(1):5–15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-5-15>.
 28. Prilutskij AS, Sorokina OV, Prilutskaia OA, Baranova OV. Eosinophils in normal and pathological conditions. Structure, mediators, development. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2023;1(1):5–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-5-15>.
 29. Чернов ИП, Ененко НВ. Тканевые эозинофилы и их роль в патологии. В: Костюкевич СВ (ред.). *Вопросы морфологии XXI века.* Выпуск 7. СПб.: Издательство ДЕАН; 2023. С. 344–350. Режим доступа: <https://biomed.szgmu.ru/morphology/v7/74%20Чернов.pdf>.
 30. Hashimoto T, Ueki S, Kamide Y, Miyabe Y, Fukuchi M, Yokoyama Y et al. Increased Circulating Cell-Free DNA in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Implications for Eosinophil Extracellular Traps and Immuno-thrombosis. *Front Immunol.* 2022;12:801897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.801897>.
 31. Бычкова НВ. Активация базофилов: теоретические аспекты и применение в диагностике аллергических заболеваний. *Медицинская иммунология.* 2021;23(3):469–482. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-BAT-2174>.
 32. Bychkova NV. Basophil activation: theoretical aspects and use in the diagnosis of allergic diseases. *Medical Immunology (Russia).* 2021;23(3):469–482. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-BAT-2174>.
 33. Shah H, Eisenbarth S, Tormey CA, Siddon AJ. Behind the scenes with basophils: an emerging therapeutic target. *Immunother Adv.* 2021;1(1):itab008. <https://doi.org/10.1093/immadv/itab008>.
 34. Mamtimin M, Pinarci A, Han C, Braun A, Anders HJ, Gudermann T, Mammadova-Bach E. Extracellular DNA Traps: Origin, Function and Implications for Anti-Cancer Therapies. *Front Oncol.* 2022;12:869706. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.869706>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.А. Гаспарян
 Написание текста – И.А. Орфанова
 Сбор и обработка материала – И.А. Орфанова, И.А. Василенко
 Анализ материала – И.А. Орфанова, И.А. Василенко
 Редактирование – С.А. Гаспарян, И.А. Василенко
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.А. Гаспарян, И.А. Василенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Susanna A. Gasparyan
 Text development – Idiliya A. Orfanova
 Collection and processing of material – Idiliya A. Orfanova, Irina A. Vasilenko
 Material analysis – Idiliya A. Orfanova, Irina A. Vasilenko
 Editing – Susanna A. Gasparyan
 Approval of the final version of the article – Susanna A. Gasparyan, Irina A. Vasilenko

Информация об авторах:

Гаспарян Сусанна Арташевовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8; prof-gasp55@yandex.ru
Орфанова Идиллия Ашотовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; idiliya24@yandex.ru
Василенко Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры неорганической и аналитической химии, Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство); 117997, Россия, Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1; vasilenko0604@gmail.com

Information about the authors:

Susanna A. Gasparyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical and Biological University of Innovations and Continuous Education, A State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; prof-gasp55@yandex.ru
Idiliya A. Orfanova, Postgraduate Student of the Departments of Obstetrics and Gynecology, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; idiliya24@yandex.ru
Irina A. Vasilenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Inorganic and Analytical Chemistry, Russian State University named after A.N. Kosygin (Technology. Design. Art); 33, Bldg. 1, Sadovnicheskaya St., Moscow, 117997, Russia; vasilenko0604@gmail.com

Особенности течения беременности и родов у пациентки с гиперпаратиреозом

Н.В. Батрак[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5230-9961>, batrakn@inbox.ru

Г.А. Батрак, <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>, gbatrak@mail.ru

А.В. Стрижова, <https://orcid.org/0009-0007-4176-548X>, alya.strizhova.01@bk.ru

Я.Д. Слепнева, <https://orcid.org/0009-0008-7441-8510>, yana.slepneva.02@mail.ru

М.В. Жабурин, <https://orcid.org/0000-0003-4028-0708>, mari9065122928@mail.ru

Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Резюме

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – редкое эндокринное заболевание, которое является наиболее распространенной причиной гиперкальциемии у небеременных женщин. В научной литературе и клинической практике акушера-гинеколога и эндокринолога планирование, наступление беременности и рождение здорового ребенка у женщины с ПГПТ представлены в редких случаях и, несомненно, вызывают научно-практический интерес. Из практики гинеколога и эндокринолога представлен клинический случай пациентки, у которой на фоне гиперпаратиреоза наступила беременность. Описаны анамнез и клиническая картина заболевания, данные гормональных и инструментальных методов обследования, проводимое лечение. Пациентка с гиперпаратиреозом и беременностью наблюдалась эндокринологом и гинекологом весь период гестации, проводились в динамике необходимые лабораторные и инструментальные методы обследования, постоянный контроль клинического состояния, коррекция лекарственной терапии. В настоящее время не существует единого мнения о лечении ПГПТ во время беременности; для беременных женщин с ПГПТ требуется индивидуальный подход к терапии. Тактика ведения беременности у женщин с ПГПТ зависит от тяжести симптомов, гестационного возраста на момент проявления, возраста, сопутствующих заболеваний и осложнений. У женщин детородного возраста с ПГПТ, выявленным до беременности, крайне важно организовать прегравидарное консультирование и провести радикальную операцию на основе основной этиологии ПГПТ до зачатия. Для достижения оптимальных результатов для матери и плода рекомендуется междисциплинарный подход с тесным взаимодействием эндокринолога, акушера и педиатра. Особые случаи (рак паращитовидных желез, синдромные формы) должны сопровождаться индивидуальным планом лечения в специализированном эндокринном отделении. Ведение ПГПТ во время беременности должно основываться на гестационном возрасте, тяжести гиперкальциемии и балансе риска и пользы для матери и плода.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, беременность, гиперкальциемия, паратиреоидный гормон, щитовидная железа, паращитовидные железы

Для цитирования: Батрак НВ, Батрак ГА, Стрижова АВ, Слепнева ЯД, Жабурин МВ. Особенности течения беременности и родов у пациентки с гиперпаратиреозом. *Медицинский совет*. 2025;19(17):81–86. <https://doi.org/10.21518/ms2025-478>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of pregnancy and delivery in patients with hyperparathyroidism

Nataliya V. Batrak[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5230-9961>, batrakn@inbox.ru

Galina A. Batrak, <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>, gbatrak@mail.ru

Aleksandra A. Strizhova, <https://orcid.org/0009-0007-4176-548X>, alya.strizhova.01@bk.ru

Yana D. Slepneva, <https://orcid.org/0009-0008-7441-8510>, yana.slepneva.02@mail.ru

Maria V. Zhaburina, <https://orcid.org/0000-0003-4028-0708>, mari9065122928@mail.ru

Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Abstract

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a rare endocrine disease, but it is the most common cause of hypercalcemia in non-pregnant women. In the scientific literature and clinical practice of an obstetrician-gynecologist and endocrinologist, planning, pregnancy and the birth of a healthy child in a woman with PHPT are presented in rare cases and undoubtedly arouse scientific and practical interest. A clinical case from the practice of a gynecologist and endocrinologist of a patient who became pregnant against the background of hyperparathyroidism is presented. The history and clinical picture of the disease, the data of hormonal and instrumental methods of examination, and the treatment are described. A patient with hyperparathyroidism and pregnancy was observed by an endocrinologist and a gynecologist throughout the entire gestational period, the necessary laboratory and instrumental methods of examination, constant monitoring of the clinical condition, and correction of drug therapy were carried out in dynamics. Currently, there is no consensus on the treatment of PHPT during pregnancy, and an individualized approach to therapy is required for pregnant women with PHPT. The management of pregnancy in women with

PHPT depends on the severity of symptoms, gestational age at the time of manifestation, age, concomitant diseases and complications. In women of childbearing potential with PHPT detected before pregnancy, it is essential to provide preconception counseling and radical surgery based on the underlying etiology of PHPT before conception. For optimal maternal and fetal outcomes, a multidisciplinary approach is recommended with close collaboration between an endocrinologist, obstetrician, and pediatrician. Special cases (parathyroid cancer, syndromic forms) should be accompanied by an individual treatment plan in a specialized endocrine department. The management of PHPT during pregnancy should be based on gestational age, severity of hypercalcemia, and the balance of risk and benefit to the mother and fetus.

Keywords: primary hyperparathyroidism, pregnancy, hypercalcemia, parathyroid hormone, thyroid gland, parathyroid glands

For citation: Batrak NV, Batrak GA, Strizhova AV, Slepneva YaD, Zhaburina MV. Characteristics of pregnancy and delivery in patients with hyperparathyroidism. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):81–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-478>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – редкое эндокринное заболевание, которое тем не менее является наиболее распространенной причиной гиперкальциемии у небеременных женщин [1].

Распространенность ПГПТ во время беременности была изучена в одном ретроспективном исследовании 2005–2013 гг., по результатам которого среди 292 042 женщин репродуктивного возраста у 0,05% наблюдался ПГПТ. Диагноз «ПГПТ» во время беременности может быть подтвержден при наличии гиперкальциемии (повышенный уровень ионизированного кальция в сыворотке или кальция, скорректированного по альбумину) с подавленным уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ). ПГПТ обычно связан с одиночной аденомой паращитовидной железы (85%), гиперплазия встречается реже, а карцинома встречается крайне редко, всего во время беременности было зарегистрировано восемь случаев [2]. У лиц моложе 40 лет ПГПТ может быть связан с генетической мутацией [3]. Генетические мутации могут быть частью синдромов: множественная эндокринная неоплазия, синдром гиперпаратиреоза – опухоли челюсти и семейный изолированный гиперпаратиреоз [3].

ПГПТ во время беременности вызывает ряд осложнений у матери, включая неукротимую рвоту беременных, нефролитиаз, острый панкреатит, выкидыш, преэклампсию, HELLP-синдром, многоводие [4–7]. Также сообщалось о неонатальной гипокальциемии, тетании, задержке роста и гибели плода при ПГПТ во время беременности [8].

Ранняя диагностика и правильно организованное лечение ПГПТ значительно снижает риск неблагоприятных последствий для матери и плода.

В научной литературе и клинической практике акушера-гинеколога и эндокринолога планирование, наступление беременности и рождение здорового ребенка у женщины с ПГПТ представлены в редких случаях и, несомненно, вызывают научно-практический интерес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На прием к эндокринологу обратилась пациентка 37 лет с диагнозом «Гипотиреозидизм, возникший после медицинских процедур. Нарушение теста толерантности к глюкозе. Недостаточность витамина D неуточненная.

Гиперпаратиреоз неуточненный. Диффузные изменения в щитовидной железе. Носитель антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). Медикаментозный эутиреоз на фоне заместительной терапии левотироксином натрия. Дефицит витамина D в анамнезе. Беременность 7–8 нед».

Впервые в возрасте 20 лет отметила образование на нижней челюсти справа, постепенно увеличивающееся в размере. При обследовании выявлена фиброзная дисплазия нижней челюсти с последующим удалением опухоли. Через полгода направлена к эндокринологу с жалобами на увеличение в объеме шеи, выявлен узловой зоб. Выполнена субтотальная струмэктомия с удалением перешейка и нижнего полюса левой доли щитовидной железы с последующим назначением заместительной гормональной терапии левотироксином натрия 100 мг. Гистологический диагноз: «фолликулярный рак щитовидной железы».

Направлена в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, где выявлено повышение паратиреоидного гормона (ПТГ) до 335,741 нг/мл (15–65 пг/мл). В биохимическом анализе крови щелочная фосфатаза – 1355 ммоль/л (150–350 мкмоль/л), Са ионизированный (1,1–1,35 ммоль/л) и Са общий (2,25–2,45 ммоль/л) – в норме, витамин 25(OH) D – 17,9 нг/мл (30–100 нг/мл).

Сцинтиграфия околощитовидных желез: признаки новообразования околощитовидной железы слева, интра-тиреоидного расположения. По результатам остеоденситометрии – выраженный остеопороз поясничного отдела позвоночника и лучевой кости (Т-критерий – 4,1–4,9).

Рекомендовано питание с ограничением соли до 4 г в сутки и кальция, левотироксин натрия, кальция карбонат и холекальциферол, алендроновая кислота, наблюдение в динамике.

В возрасте 23 лет выявлено повышение артериального давления до 160/120 мм рт. ст. с последующим назначением гипотензивной терапии с положительным эффектом.

До беременности пациентка продолжала рекомендованное лечение: питание с ограничением соли до 4 г в сутки, контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений, левотироксин натрия – 125 мкг, бисопролол – 1,25 мг, индапамид – 1,25 мг, кальция карбонат – 1000 мг и холекальциферол – 4000 МЕ в сутки.

На фоне проводимого лечения ПТГ значительно снизился и составил 115,4 пг/мл (15–65 пг/мл),

P – 1,23 ммоль/л (0,87–1,45 ммоль/л), Ca ионизированный – 1,17 ммоль/л (1,1–1,35 ммоль/л), тиреотропный гормон (ТТГ) – 0,5 мМЕ/л (0,3–4,2 мМЕ/л), Т4 свободный – 14,0 пмоль/мл (10,8–22,0 пмоль/л), витамин 25(ОН) D – 27,9 нг/мл (30–100 нг/мл). При повторном радиоизотопном исследовании щитовидной железы и паращитовидных желез очагов активной специфической паратиреоидной ткани в области паращитовидных желез, а также эктопированных очагов не выявлено.

Данная беременность первая, наступила самостоятельно. Общие анализы, биохимический скрининг без патологии.

В сроке 22 нед. поставлен диагноз «гестационный сахарный диабет». Целевых значений гликемии удалось достичь на фоне диетотерапии.

Компьютерная томография шеи в сроке 33 нед.: нижние паращитовидные железы несимметричные, не увеличены, однородной структуры, без инфильтраций и образований.

По результатам кардиотокограммы в динамике компенсаторные возможности плода сохранены, ультразвуковое исследование плода, плаценты, доплеровское исследование – без патологии.

При беременности по поводу артериальной гипертензии получала антигипертензивные препараты (метилдопа 250 мг 2–3 раза в день) с положительным эффектом. По поводу гипотиреоза получала левотироксин натрия 150 мкг.

В сроке 40 нед. через естественные родовые пути родился живой, доношенный ребенок женского пола, массой 3350 г, рост 54 см, оценка по шкале Апгар – 8–9 баллов.

Послеродовой период без осложнений. Женщина в удовлетворительном состоянии выписана домой вместе с ребенком на 7-е сут.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Почти в 80% случаев ПГПТ при беременности протекает бессимптомно и выявляется во время рутинного лабораторного тестирования уровня кальция в сыворотке [8]. Поэтому важно правильно оценить жалобы пациентки при подозрении на ПГПТ, т. к. они могут совпадать с физиологическими изменениями, наблюдаемыми во время беременности. Эти симптомы включают летаргию, слабость, тошноту, рвоту, полиурию и полидипсию. Могут также присутствовать другие симптомы, характерные для гиперкальциемии, в т. ч. запор, боль в животе или эпигастрии, депрессия и спутанность сознания. При оценке симптомов гиперкальциемии важно проанализировать в анамнезе наличие переломов и мочекаменной болезни, а также возможные симптомы ПГПТ у родственников.

Также важно определить, является ли ПГПТ изолированным заболеванием или частью синдрома. Синдром множественной эндокринной неоплазии, семейный изолированный гиперпаратиреоз должны быть исключены для уточнения диагноза «ПГПТ» и определения тактики терапии (наблюдение, консервативная терапия, хирургическое лечение).

Клиническое обследование включает измерение роста и веса, пульса, артериального давления, осмотр области

шеи на наличие признаков предшествующей операции, шрамов, пальпацию щитовидной железы на наличие узлов.

Необходима оценка сывороточного ионизированного кальция, кальция с поправкой на альбумин, ПТГ, фосфора, магния, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, витамина 25(ОН) D, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного Т4, свободного Т3, общего анализа крови и щелочной фосфатазы, соотношения кальция к креатинину.

В настоящее время не существует единого мнения о лечении ПГПТ во время беременности; для беременных женщин с ПГПТ требуется индивидуальный подход к терапии. Тактика ведения беременности у женщин с ПГПТ зависит от тяжести симптомов, гестационного возраста на момент проявления, возраста, сопутствующих заболеваний и осложнений.

ПГПТ легкого течения (сывороточный скорректированный кальций менее 2,85 ммоль/л (11,42 мг/дл) во время беременности можно лечить консервативно. Медикаментозное лечение включает адекватную гидратацию и прекращение приема тиазидных диуретиков, добавок кальция и лития, если это возможно [9].

У пациенток с умеренной или тяжелой гиперкальциемией во время беременности хирургический метод лечения остается единственным вариантом лечения ПГПТ. Оперативное лечение хорошо переносится во время беременности, побочные эффекты минимальны [10]. Своевременное хирургическое вмешательство во 2-м триместре было связано с благоприятными исходами у пациенток с умеренной или тяжелой гиперкальциемией во время беременности (кальций, скорректированный по альбумину более 3 ммоль/л (12,02 мг/дл) [11].

В 2018 г. Европейским обществом эндокринологов (ESE) разработана специальная программа, конкретно сосредоточенная на эндокринных аспектах заболеваний паращитовидных желез (PARAT).

ПГПТ, диагностированный во время беременности, требует рассмотрения изменений концентрации ПТГ и связанных с ними нарушений минерального обмена [12]. Отличить ПГПТ от семейного изолированного гиперпаратиреоза во время беременности сложно ввиду абсорбционной гиперкальциурии, приводящей к значительному увеличению коэффициента клиренса кальция и креатинина [13]. Поэтому в данной ситуации лабораторные показатели родственников первой степени родства и пациента до беременности, а также генетическое тестирование имеют особое значение [13].

В период наблюдения у беременных женщин с ПГПТ считается разумным подходом контролировать уровни кальция примерно каждые 4 нед.

Для успеха минимально инвазивной паратиреоидэктомии имеет решающее значение предоперационная локализация аномальных паращитовидных желез [14]. Ультразвуковое исследование и 4D-динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением не содержат ионизирующего излучения, также при необходимости можно использовать сканирование с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (КТ) с технецием [^{99m}Tc]

сестамиби, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) или КТ с 18F-фторхолином или ПЭТ/КТ с метионином после тщательного рассмотрения потенциальных рисков и преимуществ.

Международные руководства рекомендуют паратиреоидэктомию у пациентов моложе 50 лет [15]. Поэтому главный вопрос заключается в сроках и способе проведения операции, в то время как консервативное лечение следует рассматривать только как временный метод лечения до операции. Консервативные варианты лечения в первую очередь включают пероральную и внутривенную регидратацию и цинакальцет при тяжелой гиперкальциемии [16]. Цинакальцет применялся у нескольких беременных женщин без существенных проблем с безопасностью, хотя он проникает через плаценту, и доказательства безопасности по-прежнему считаются недостаточными для официального одобрения. Систематический обзор наблюдательных исследований, включающих 382 женщины с гестационным ПГПТ, из которых 108 перенесли паратиреоидэктомию во время беременности, показал значительно более низкий уровень осложнений у младенцев при хирургическом вмешательстве по сравнению с медикаментозной терапией (9,1% против 38,9%) [17]. Оптимальным временем для операции является второй триместр, особенно если скорректированный по альбумину кальций выше 11,42 мг/дл и/или выше на 1,0 мг/дл верхней границы нормы, и/или ионизированный кальций выше 5,81 мг/дл, т. к. в первом триместре происходит органогенез плода, а в третьем триместре увеличивается риск преждевременных родов.

Консервативный подход к лечению с тщательным мониторингом уровня кальция может применяться при легкой или умеренной гиперкальциемии (сывороточный кальций < 11 мг/дл), но если возникают осложнения у матери и плода или консервативная медикаментозная терапия неэффективна, то рекомендуется срочная паратиреоидэктомия независимо от гестационного возраста плода. Однако некоторые исследования показывают, что легкая гиперкальциемия может не исключать возможности тяжелых осложнений [18].

Если операция отложена, паратиреоидэктомию следует проводить после родов и перед последующей беременностью [19].

У беременных женщин с ПГПТ следует учитывать, что фетальный ПТГ, вероятно, подавлен из-за повышенного уровня кальция у матери, но сразу после рождения перенос кальция через плаценту резко прекращается. Следовательно, существует повышенный риск гипокальциемии и гипокальциемических судорог (клонических движений) у новорожденных, а также гиперкальциемического криза у матери в послеродовом периоде [20–25].

Во время лактации считается целесообразным изменять уровень кальция у матери и скорость клубочковой фильтрации примерно каждые 4–8 нед., начиная с первой недели после родов. Что касается медикаментозного лечения, цинакальцет выделяется с молоком лактирующих крыс с высоким соотношением концентраций препарата в молоке/плазме. Поэтому следует принять тщательное решение по оценке пользы/риска для прекращения грудного вскармливания или лечения цинакальцетом у кормящих женщин. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за новорожденными от матерей с ПГПТ, поскольку неонатальная гипокальциемия может возникнуть в течение первых 2–3 нед. жизни. Мы предлагаем изменять ионизированный кальций у новорожденных, по крайней мере каждые 2 дня, начиная со 2-го дня, и продолжать контроль в зависимости от тяжести заболевания примерно до 1–2 нед. жизни, обычно без дальнейшего тестирования в случае легкого заболевания с нормальным уровнем неонатального кальция в течение первой недели жизни. Рассматривается активное лечение препаратами витамина D в случае неонатальной гипокальциемии, которая обычно возникает на 2–3-й день.

У женщин детородного возраста с ПГПТ, выявленным до беременности, крайне важно организовать прегавитарное консультирование и провести радикальную операцию по поводу доминирующей этиологии ПГПТ до зачатия [26–30].

Для достижения оптимальных результатов для матери и плода рекомендуется междисциплинарный подход с тесным взаимодействием эндокринолога, акушера и педиатра. Особые случаи (рак паращитовидных желез, синдромные формы) должны сопровождаться индивидуальным планом лечения в специализированном эндокринном отделении. Ведение ПГПТ во время беременности должно основываться на гестационном возрасте, тяжести гиперкальциемии и балансе риска и пользы для матери и плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный клинический случай отражает серьезную проблему диагностики и лечения ПГПТ во время беременности. Раннее распознавание, соответствующая диагностическая оценка и индивидуальное лечение, включая паратиреоидэктомию по показаниям, имеют решающее значение для снижения рисков, связанных с ПГПТ во время беременности, и оптимизации материнских и фетальных исходов.



Поступила / Received 28.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2025

Принята в печать / Accepted 27.09.2025

Список литературы / References

- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young J, Rejnmark L et al. Primary hyperparathyroidism: Review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28:1–19. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>.
- Nadarasa K, Bailey M, Chahal H, Raja O, Bhat R, Gayle C et al. The use of cinacalcet in pregnancy to treat a complex case of parathyroid carcinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2014;2014:140056. <https://doi.org/10.1530/EDM-14-0056>.
- Marini F, Cianferotti L, Giusti F, Brandi ML. Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: the role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(1):60–70. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2017.14.1.060>.

4. Davis C, Nippita T. Hyperparathyroidism in pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2020;13(2):e232653. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-232653>.
5. Dale AG, Holbrook BD, Sobel L, Rappaport VJ. Hyperparathyroidism in Pregnancy Leading to Pancreatitis and Preeclampsia with Severe Features. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2017;2017:6061313. <https://doi.org/10.1155/2017/6061313>.
6. Rigg J, Gilbertson E, Barrett HL, Britten FL, Lust K. Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: Maternofetal Outcomes at a Quaternary Referral Obstetric Hospital, 2000 Through 2015. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(3):721–729. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01104>.
7. Ali DS, Dandurand K, Khan AA. Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: Literature Review of the Diagnosis and Management. *J Clin Med*. 2021;10(13):2956. <https://doi.org/10.3390/jcm10132956>.
8. DiMarco AN, Meeran K, Christakis I, Sodhi V, Nelson-Piercy C, Tolley NS, Palazzo FF. Seventeen Cases of Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: A Call for Management Guidelines. *J Endocr Soc*. 2019;3(5):1009–1021. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00340>.
9. Rey E, Jacob CE, Koolian M, Morin F. Hypercalcemia in pregnancy – a multifaceted challenge: case reports and literature review. *Clin Case Rep*. 2016;4(10):1001–1008. <https://doi.org/10.1002/ccr3.646>.
10. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya S, Rozhinskaya LY, Kuznetsov NS, Yesayan RM et al. A Case of Pregnancy Complicated by Primary Hyperparathyroidism Due to a Parathyroid Adenoma. *Am J Case Rep*. 2019;20:53–59. <https://doi.org/10.12659/AJCR.912436>.
11. Refardt J, Farina P, Hoelsli I, Meier C. Hypercalcemic crisis in third trimester: evaluating the optimal treatment strategy. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(10):833–836. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1462314>.
12. Cassir G, Sermer C, Malinowski AK. Impact of Perinatal Primary Hyperparathyroidism on Maternal and Fetal and Neonatal Outcomes: Retrospective Case Series. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(6):750–756. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.12.017>.
13. Jones AR, Hare MJ, Brown J, Yang J, Meyer C, Milat F, Allan CA. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia in Pregnancy: Diagnostic Pitfalls. *JBMR Plus*. 2020;4(6):e10362. <https://doi.org/10.1002/jbmr4.10362>.
14. Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. *Biomedicines*. 2021;9(4):390. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040390>.
15. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(2):R33–R63. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-1044>.
16. Appelman-Dijkstra NM, Ertl DA, Zillikens MC, Rejnmark L, Winter EM. Hypercalcemia during pregnancy: management and outcomes for mother and child. *Endocrine*. 2021;71(3):604–610. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02615-2>.
17. Sandler ML, Ho R, Xing MH, Gudumal S, Spitzer H, Levy JC, Chai RL. Primary Hyperparathyroidism During Pregnancy Treated With Parathyroidectomy: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2021;131(8):1915–1921. <https://doi.org/10.1002/lary.29489>.
18. Pereyra PLM, Aciar MLÁ, Fregenal MM, Ceballos GA, Ramírez Stieben LA. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: a case report highlighting uncommon complication. Hiperparatiroidismo primario en el embarazo: reporte de caso destacando una complicación infrecuente. *Medicina*. 2024;84(2):342–346. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38683521>.
19. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SH, Fuleihan GH, Marcocci C, Minisola S et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2293–2314. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4677>.
20. Bollerslev J, Schalin-Jantti C, Rejnmark L, Siggekkow H, Morreau H, Thakker R et al. Management of endocrine disease: Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):P1–P19. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0316>.
21. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1–G20. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628>.
22. Zavatta G, Tebben PJ, McCollough CH, Yu L, Vrieze T, Clarke BL. Basal Ganglia Calcification Is Associated With Local and Systemic Metabolic Mechanisms in Adult Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):1900–1917. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab162>.
23. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(3):P1–P22. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0609>.
24. Kamenicky P, Lecoq AL, Chanson P. Primary hyperparathyroidism in pregnancy. *Ann Endocrinol*. 2016;77(2):169–171. <https://doi.org/10.1016/j.jando.2016.04.010>.
25. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8):476–500. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0>.
26. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev*. 2016;96(2):449–547. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2015>.
27. Hassan-Smith ZK, Criseno S, Gittoes NL. Mild primary hyperparathyroidism – to treat or not to treat? *Br Med Bull*. 2019;129(1):53–67. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy042>.
28. Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenström J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):851–864. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0589>.
29. Dershem R, Gorvin CM, Metpally RPR, Krishnamurthy S, Smelser DT, Hannan FM et al. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Type 1 and Autosomal-Dominant Hypocalcemia Type 1: Prevalence in a Large Healthcare Population. *Am J Hum Genet*. 2020;106(6):734–747. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.04.006>.
30. Mouly C, Vargas-Poussou R, Lienhardt A, Silve C, Hureau M, Magdelaine C et al. Clinical characteristics of familial hypocalciuric hypercalcaemia type 1: A multicentre study of 77 adult patients. *Clin Endocrinol*. 2020;93(3):248–260. <https://doi.org/10.1111/cen.14211>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Батрак

Написание текста – Н.В. Батрак

Сбор и обработка материала – Г.А. Батрак

Обзор литературы – Г.А. Батрак, М.В. Жабурина

Анализ материала – А.В. Стрижова, Я.Д. Слепнева

Contribution of authors:

Concept of the article – Nataliya V. Batrak

Text development – Nataliya V. Batrak

Collection and processing of material – Galina A. Batrak

Literature review – Galina A. Batrak, Maria V. Zhaburina

Material analysis – Aleksandra V. Strizhova, Yana D. Slepneva

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing his data.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Батрак Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и медицинской генетики, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; batrakn@inbox.ru

Батрак Галина Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры терапии, эндокринологии и диетологии, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; gbatrak@mail.ru

Стрижова Александра Валерьевна, студент, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; alya.strizhova.01@bk.ru

Слепнева Яна Дмитриевна, студент, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; yana.slepneva.02@mail.ru

Жабурин Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Ивановский государственный медицинский университет; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8; mari9065122928@mail.ru

Information about the authors:

Nataliya V. Batrak, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department Obstetrics, Gynecology and Medical Genetics, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; batrakn@inbox.ru

Galina A. Batrak, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Endocrinology and Dietology, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; gbatrak@mail.ru

Aleksandra V. Strizhova, Student, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; alya.strizhova.01@bk.ru

Yana D. Slepneva, Student, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; yana.slepneva.02@mail

Maria V. Zhaburina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Ivanovo State Medical University; 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia; mari9065122928@mail.ru

Железодефицитная анемия и беременность: возможности терапии

Е.В. Шапошникова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8068-0699>, catrinaek@yandex.ru

М.И. Базина¹, <https://orcid.org/0000-0002-1971-632X>, sonya189@mail.ru

Д.Д. Долгих¹, <https://orcid.org/0009-0002-7765-9308>, da1999s75@gmail.com

Н.А. Семенова², <https://orcid.org/0009-0005-9702-4379>, gynecolog.semenova@yandex.ru

А.А. Шиловская², <https://orcid.org/0009-0000-8128-4698>, shilovskaya.a@mail.ru

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Красноярский краевой центр охраны материнства и детства №2; 662161, Россия, Красноярский край, Ачинск, проспект Лапенкова, д. 17, стр. 1

Резюме

Введение. Выбор лекарственного препарата для лечения железодефицитной анемии (ЖДА) у беременной предопределен терапевтической эффективностью и безопасностью, формируя высокую приверженность пациентки к длительной терапии.

Цель. Оценить терапевтическую эффективность, клиническую переносимость и безопасность применения препарата на основе сульфата железа и аскорбиновой кислоты при лечении железодефицитной анемии у беременных.

Материалы и методы. В исследование включены 155 женщин с диагностированной ЖДА: в I триместре – 24 беременных (1-я группа), во II триместре – 45 беременных (2-я группа) и 86 пациенток в III триместре (3-я группа). Антианемическая терапия проведена всем беременным препаратом Сорбифер Дурулес (железа сульфат 100 мг Fe²⁺ и аскорбиновая кислота 60 мг) по 100 мг 2 раза в сут., длительно до нормализации гематологических показателей и улучшения клинической картины, с переходом на 100 мг/сут до родов с целью профилактики ЖДА.

Результаты. Срок беременности при включении в наблюдение 10,6 (1,6), 20,2 (2,6) и 30,9 (2,6) нед. соответственно. При изучении гематологических показателей через 1 мес. после старта терапии выявлена положительная динамика: увеличение уровня гемоглобина на 5,4 и 7,2 г/л у пациенток 1-й и 2-й групп соответственно ($p < 0,05$), при сохраняющейся тенденции к нарастанию в сроке $37,1 \pm 1,1$ нед. на 10,3 и 9,7 г/л ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение количества пациенток с ЖДА в 1-й группе до 20,8%, что в 1,5 и 2,1 раза ниже, по сравнению со 2-й и 3-й группами ($p = 0,03$). Нежелательные явления на фоне лечения зарегистрированы у 3,2% беременных, клинических ситуаций, потребовавших отмены препарата, не было.

Заключение. Комбинация сульфата железа, аскорбиновой кислоты в пролонгированной формуле высвобождения (Сорбифер Дурулес) обладает хорошей переносимостью и эффективна в лечении ЖДА на любом сроке беременности.

Ключевые слова: беременность, железодефицитная анемия, гемоглобин, ферритин, сульфат железа

Для цитирования: Шапошникова ЕВ, Базина МИ, Долгих ДД, Семенова НА, Шиловская АА. Железодефицитная анемия и беременность: возможности терапии. *Медицинский совет.* 2025;19(17):87–94. <https://doi.org/10.21518/ms2025-330>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Iron deficiency anemia and pregnancy: Treatment options

Ekaterina V. Shaposhnikova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8068-0699>, catrinaek@yandex.ru

Marina I. Bazina¹, <https://orcid.org/0000-0002-1971-632X>, sonya189@mail.ru

Daria D. Dolgih¹, <https://orcid.org/0009-0002-7765-9308>, da1999s75@gmail.com

Natalia A. Semenova², <https://orcid.org/0009-0005-9702-4379>, gynecolog.semenova@yandex.ru

Anzhela A. Shilovskaya², <https://orcid.org/0009-0000-8128-4698>, shilovskaya.a@mail.ru

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenytsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk Regional Center for Maternal and Child Health №2; 17, Bldg. 1, Lapenkov Ave., Achinsk, Krasnoyarskiy Region, 662161, Russia

Abstract

Introduction. The choice of medications for the treatment of iron deficiency anemia (IDA) in a pregnant woman is based on therapeutic efficacy and safety, forming a high patient compliance to long-term therapy

Aim. To evaluate the therapeutic efficacy, clinical tolerance and safety of using a medication based on iron sulfate and ascorbic acid in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women

Materials and methods. The study included 155 women diagnosed with IDA: twenty-four pregnant women in the first trimester (group 1), forty-five pregnant women in the second trimester (group 2), and eighty-six patients in the third trimester (group 3).

Antianemic therapy was administered to all pregnant women with Sorbifer Durules (iron sulfate 100 mg of iron sulfate and 60 mg of ascorbic acid) 100 mg two times per day for a long time until normalization of hematological parameters and improvement of the clinical symptoms with a transition to 100 mg per day until delivery for the purpose of preventing IDA.

Results. The gestational age included in the observation were 10.6 (1.6), 20.2 (2.6) and 30.9 (2.6) weeks. When analyzing hematological parameters changes in 1 month after the start of therapy, there was positive dynamic which revealed the increase in hemoglobin levels by 5.4 g/l and 7.2 g/l in patients of groups 1 and 2, respectively ($p < 0.05$), with a continuing tendency to increase at 37.1 \pm 1.1 weeks by 10.3 g/l and 9.7 g/l ($p < 0.05$). It was noted that there was a decrease in the number of patients with IDA in group 1 to 20.8%, which is 1.5 and 2.1 times lower compared to groups 2 and 3 ($p = 0.03$). Adverse reactions when taking Sorbifer Durules were registered in 3.2% of pregnant women, there were no clinical situations requiring discontinuation of the medication.

Conclusion. The combination of iron sulfate and ascorbic acid in a prolonged release formula (Sorbifer Durules) is a well-tolerated and effective treatment option of IDA at any stage of pregnancy.

Keywords: pregnancy, iron-deficiency anemia, hemoglobin, ferritin, ferrous sulfate

For citation: Shaposhnikova EV, Bazina MI, Dolgih DD, Semenova NA, Shilovskaya AA. Iron deficiency anemia and pregnancy: Treatment options. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):87–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-330>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитное состояние, вызванное дисбалансом между потребностями и поставками железа, особенно актуально при беременности, когда существенно возрастает необходимость будущей матери в микроэлементах [1, 2]. Так, в переводе на суточные потребности дотация железа составляет приблизительно 0,8 мг в I триместре, от 4 до 5 мг и >6 мг во II и III триместрах, для обеспечения адекватного формирования маточно-плацентарного комплекса, роста плода и увеличения количества эритроцитов [1, 3]. Запрос на увеличение потребностей, как правило, не удовлетворяется обычной диетой, поскольку она включает недостаточное количество и/или низкую биодоступность железа. Другими предрасполагающими факторами развития анемии во время беременности являются проблемы репродуктивного периода – нарушения менструального цикла, в т.ч. обильная менструальная кровопотеря, которая зачастую неверно трактуется пациентками и обуславливает низкую обращаемость за медицинской помощью, «отложенное» материнство и сопутствующая коморбидная патология, диеты и укорочение интервала между родами [4–6].

Данные, представленные Всемирной организацией здравоохранения, неутешительны, в глобальных масштабах от анемии страдают 40% всех детей в возрасте 6–59 мес., 37% беременных женщин и 30% женщин в возрасте 15–49¹. Официальная статистика МЗ РФ демонстрирует лидирующую позицию по анемии, осложняющей течение беременности, родов и послеродового периода, без существенного снижения частоты заболевания за последнее десятилетие – 33,1% (2013 г.) – 34,7% (2023 г.)². Исследования по распространенности латентного дефицита железа (ЛДЖ), доклинической стадии железодефицитной анемии (ЖДА), свидетельствуют о том, что 33,4–42,4% пациенток в I триместре имеют уровень сывороточного ферритина ≤ 40 мкг/л [7, 8].

Данные отечественных и зарубежных исследований показывают высокую корреляцию между анемией у матери и неблагоприятными перинатальными исходами как в долгосрочной перспективе, так и в осложненном течении гестационного процесса [1, 5, 9, 10]. Так, тяжесть анемии во время беременности связана с повышенным риском отслойки плаценты (скорректированное отношение шансов): 1,36 при легкой степени до 3,35 при тяжелой ЖДА, преждевременных родов – 1,08–1,36, тяжелого послеродового кровотечения – 1,45–15,65, задержкой роста плода – 0,80–1,08, мертворождения – 0,79–1,86, материнской смерти – 0,45–1,56, соответственно, по сравнению с пациентками без анемии [11].

Эпидемиологические характеристики анемии во время беременности, неспецифичность клинических симптомов (слабость, снижение работоспособности, раздражительность, бледность, головная боль, выпадение волос, снижение физической работоспособности), неблагоприятное влияние на течение беременности, родов и послеродового периода легли в основу проведения рутинного скрининга на выявление ЖДА путем определения развернутого анализа крови [12, 13]. Обследование показано однократно на этапе планирования беременности, а также в каждом триместре беременности и после родов. Исключение ЛДЖ проводят по уровню сывороточного ферритина (СФ) прегравидарно, в I триместре беременности или в любом сроке гестации при наличии жалоб [12, 13].

Оптимальные лечебные стратегии терапии беременных с ЖДА предполагают использование пероральных препаратов железа, являющихся эффективным, безопасным и удобным способом восполнения железодефицита [12, 14, 15]. Однако старт терапии при диагностированном снижении гемоглобина может быть запоздалым. Динамика процессов в развитии и функционировании центральной нервной системы, связанных с обучением, памятью, концентрацией внимания, наиболее уязвима к дефициту железа на этапе ранних сроков беременности [9, 16]. Зарубежные клинические рекомендации включают эмпирическое назначение препаратов железа

¹ Анемия. World Health Organization. 2023. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>.

² Здравоохранение в России. М., 2024. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru>.

женщинам без анемии с высоким риском истощения запасов Fe, при паритете родов ≥ 3 , многоплодной беременности, предшествующей анемии, интергенетическом интервале менее 1 года, подростковой беременности и соблюдении вегетарианской диеты [14]. В отечественной практике используется терапевтический подход к ведению беременных с ЖДА – при диагностированной анемии легкой и средней степени тяжести в I и II триместре назначают пероральные препараты Fe^{2+} или Fe^{3+} в дозе 100–120 мг элементарного железа в сут., а при диагностированном ЛДЖ (уровень сывороточного ферритина < 30 мкг/л) рекомендуется прием 60 мг элементарного железа в сут. [12]. К использованию витаминно-минеральных комплексов для лечения ЛДЖ и ЖДА относятся настороженно, поскольку препараты обычно содержат недостаточно железа для коррекции анемии и, кроме того, часто в них включены другие минералы, которые мешают усвоению микроэлемента [14, 15].

Выбор лекарственного препарата для ферротерапии является весьма сложной задачей: с учетом режима дозирования, состава, характера побочных эффектов, наличия данного лекарственного средства в действующих клинических рекомендациях по лечению при беременности, а также ожидаемой приверженности пациентки к лечению. Препараты Fe^{2+} (сульфат, fumarat, глюконат железа) обладают высокой биодоступностью, но при этом есть риск развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастриальной области, запор, понос, диспептические расстройства), что приводит к несоблюдению режима лечения и неэффективности терапии [14]. Однако использование ферропрепаратов с высокой биодоступностью во время беременности актуально и позволяет эффективно восполнять дефицит железа в ограниченное время, а возможность использования современных технологий, обеспечивающих замедленное высвобождение микроэлемента, приводит к минимальному токсичному воздействию Fe^{2+} на кишечные эпителиоциты, нивелируя побочные эффекты. С позиции обоснованного и безопасного использования ферротерапии во время беременности заслуживает внимания использование препарата Сорбифер Дурулес с максимально эффективной дозой железа в одной таблетке, что позволяет использовать препарат 1 раз в сут. в большинстве случаев при проведении профилактики и лечения анемии и в лечении ЛДЖ [17–19]. В клинической практике часто используется двукратный прием при лечении ЖДА, что обеспечивает пациента адекватной суточной дозой железа, согласно инструкции к препарату³. Входящая в состав препарата аскорбиновая кислота увеличивает абсорбцию железа на 30%, в присутствии ионов железа или меди становится мощным прооксидантом в защите липидов от перекисного окисления, усиливая всасывание железа [20].

Цель – оценить терапевтическую эффективность, клиническую переносимость и безопасность применения препарата на основе сульфата железа и аскорбиновой кислоты при лечении железодефицитной анемии у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное одномоментное исследование в популяции беременных женщин.

В исследование включены 155 женщин, вставших на учет по беременности в I триместре и находившихся под наблюдением врача – акушера-гинеколога женской консультации Красноярского краевого центра охраны материнства и детства №2 (Красноярский край). Из них 24 беременные с диагностированной ЖДА в I триместре (1-я группа), 45 беременных – с ЖДА во II триместре (2-я группа) и 86 пациенток – с ЖДА в III триместре (3-я группа). Набор пациентов осуществлялся с января по декабрь 2024 г.

Критерием включения беременных в исследование было наличие диагноза «железодефицитная анемия легкой степени», выставленного во время беременности по уровню гемоглобина в развернутом анализе крови (в I и III триместре 90–>110 г/л, во II триместре 90–>105 г/л) [12].

Критерии исключения составили наличие в анамнезе тяжелых хронических соматических заболеваний (в том числе болезни тонкого кишечника), перенесенных хирургических операций, приводящих к нарушению всасывания железа, ВИЧ-инфекция, беременные с онкогематологическими заболеваниями в анамнезе, другие патогенетические формы анемии (нежелезодефицитные анемии), прием железосодержащих препаратов за 3 мес. до беременности.

Обследование беременных включало анализ данных анамнеза, объективное исследование органов и систем, консультацию терапевта (для выявления сопутствующей коморбидной патологии), оценку состояния плода (скрининг I и II триместра, данные УЗИ исследования, выполненного во 2-й половине беременности по показаниям, доплерометрия, кардиотокография). Изучали динамику частоты акушерских и перинатальных осложнений, срок и способ родоразрешения, оценку состояния новорожденного.

Для выявления железодефицитной анемии 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) с использованием набора реагентов «Cellpack», «Sulfolyser» и «Lysercell» для проведения клинического анализа крови человека на автоматизированном гематологическом 6-diff анализаторе «Sysmex XN-1000». Оценка уровня СФ произведена биохимическим иммунотурбидиметрическим методом (анализатор «Beckman Coulter») в центре лабораторных технологий «АБС», единицы измерения – микрограмм на литр (мкг/л).

Беременным с диагностированной ЖДА назначали препарат Сорбифер Дурулес (железа сульфат 100 мг Fe^{2+} и аскорбиновая кислота 60 мг) по 100 мг 2 раза в сут. до родоразрешения, в соответствии с инструкцией по лекарственному применению, одобренной Министерством

³ ОХЛП Сорбифер Дурулес. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/sorbifer-durules-2821>.

здравоохранения РФ⁴. При улучшении клинических данных и нормализации гематологических показателей в развернутом анализе крови (в I и III триместре ≥ 110 г/л, во II триместре ≥ 105 г/л) доза препарата составила 100 мг/сут с целью профилактики ЖДА. Длительность приема препарата составила в среднем 29,2 нед. у пациенток 1-й группы, 18,9 нед. – во 2-й и 8,5 нед. – в 3-й группе беременных. Вышеуказанные лабораторные гематологические показатели оценивались на старте терапии, далее через 4–5 нед. и в конце III триместра беременности. Проведена оценка нежелательных явлений при использовании терапии.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, США). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

⁴ Там же.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст беременных исследуемых групп составил 27,9 (6,2), 28,1 (6,1) и 27,8 (6,2) года соответственно. Срок беременности при включении в наблюдение был 10,6 (1,6), 20,2 (2,6) и 30,9 (2,6) нед. Статистически значимых различий показателей в группах сравнения по возрасту, образованию, социальному статусу, семейному положению выявлено не было (табл. 1).

Изучение массо-ростовых параметров показало, что среди пациенток с железодефицитной анемией, развившейся в I и III триместрах беременности, преобладали женщины с повышенной массой тела 41,7 (10/24) и 29,1% (25/86) по сравнению со 2-й группой – 13,3% (6/45) ($p = 0,01$), ($p = 0,04$) соответственно. Практически каждая вторая пациентка с развившейся анемией во время беременности имела ИМТ или ожирение, среди пациенток 2-й и 3-й групп частота ожирения составила 17,8 (8/45) и 16,3% (14/86) без статистически значимой

● **Таблица 1.** Клинико-социальные характеристики беременных в группах (n = 155)
● **Table 1.** Clinical and social characteristics of pregnant women in the groups (n = 155)

Характеристика	1-я группа (n = 24)		2-я группа (n = 45)		3-я группа (n = 86)		p (критерий χ^2 Пирсона)
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Социальный статус: • работающая • домохозяйка	10 14	41,7 58,3	27 18	60 40	50 36	58,1 41,9	$p_{1-2} = 0,15$ $p_{2-3} = 0,84$ $p_{1-3} = 0,15$
Образование: • высшее • среднее специальное • другое (в процессе обучения)	5 14 5	20,8 58,3 20,8	3 33 9	6,7 73,3 20	10 61 15	11,6 70,9 17,4	$p_{1-2} = 0,08$, $p_{2-3} = 0,37$, $p_{1-3} = 0,25$ $p_{1-2} = 0,20$, $p_{2-3} = 0,77$, $p_{1-3} = 0,24$ $p_{1-2} = 0,93$, $p_{2-3} = 0,72$, $p_{1-3} = 0,70$
Семейное положение: • в браке • в гражданском союзе • одинокая	13 10 1	54,3 41,7 4,2	16 28 1	35,6 62,2 2,2	24 57 5	27,9 66,3 5,8	$p_{1-2} = 0,14$, $p_{2-3} = 0,36$, $p_{1-3} = 0,02^*$ $p_{1-2} = 0,10$, $p_{2-3} = 0,65$, $p_{1-3} = 0,03^*$ $p_{1-2} = 0,65$, $p_{2-3} = 0,35$, $p_{1-3} = 0,75$
Антропометрические параметры: • нормальная ИМТ (ИМТ < 25) • повышенная ИМТ (ИМТ 25–29) • ожирение 1 ст. (ИМТ 30–34,9) • ожирение 2 ст. (ИМТ 35–39,9) • ожирение 3 ст. (ИМТ ≥ 40)	14 10 - - -	58,3 41,7 - - -	31 6 4 2 2	68,9 13,3 8,3 4,5 4,5	47 25 4 6 4	54,7 29,1 4,7 6,9 4,7	$p_{1-2} = 0,38$, $p_{2-3} = 0,12$, $p_{1-3} = 0,75$ $p_{1-2} = 0,01^*$, $p_{2-3} = 0,04^*$, $p_{1-3} = 0,24$ $p_{1-2} = 0,13$, $p_{2-3} = 0,34$, $p_{1-3} = 0,28$ $p_{1-2} = 0,29$, $p_{2-3} = 0,57$, $p_{1-3} = 0,18$ $p_{1-2} = 0,29$, $p_{2-3} = 0,96$, $p_{1-3} = 0,28$
Экстрагенитальные заболевания: • гипертоническая болезнь • гипотиреоз • гестационный сахарный диабет • патология органов дыхания • патология почек и мочевыделительной системы	2 2 1 - 4	8,3 8,3 4,2 - 16,7	1 1 4 2 4	2,2 2,2 8,9 4,5 8,9	1 6 7 4 4	1,2 6,9 8,1 4,7 4,7	$p_{1-2} = 0,24$, $p_{2-3} = 0,64$, $p_{1-3} = 0,06$ $p_{1-2} = 0,24$, $p_{2-3} = 0,25$, $p_{1-3} = 0,82$ $p_{1-2} = 0,47$, $p_{2-3} = 0,88$, $p_{1-3} = 0,51$ $p_{1-2} = 0,29$, $p_{2-3} = 0,96$, $p_{1-3} = 0,28$ $p_{1-2} = 0,34$, $p_{2-3} = 0,34$, $p_{1-3} = 0,05$
Первородящие	7	29,5	17	37,8	20	23,3	$p_{1-2} = 0,48$, $p_{2-3} = 0,08$, $p_{1-3} = 0,55$
Повторнородящие, из них: • паритет родов (≥ 3) • интергенетический интервал <1 года • интергенетический интервал ≥ 1 –<2 года	17 3 1 2	70,8 17,6 5,9 11,8	28 6 1 9	62,2 21,4 3,6 32,1	66 9 2 19	76,7 13,6 3,0 28,8	$p_{1-2} = 0,48$, $p_{2-3} = 0,08$, $p_{1-3} = 0,55$ $p_{1-2} = 0,75$, $p_{2-3} = 0,35$, $p_{1-3} = 0,68$ $p_{1-2} = 0,71$, $p_{2-3} = 0,89$, $p_{1-3} = 0,58$ $p_{1-2} = 0,12$, $p_{2-3} = 0,74$, $p_{1-3} = 0,15$
Аборты в анамнезе	11	45,8	34	75,6	32	37,2	$p_{1-2} = 0,01^*$, $p_{2-3} = <0,001^{***}$, $p_{1-3} = 0,44$
Самопроизвольный аборт (в т.ч. неразвивающаяся беременность)	3	12,5	12	26,7	16	18,6	$p_{1-2} = 0,18$, $p_{2-3} = 0,29$, $p_{1-3} = 0,49$

Примечание. ИМТ – индекс массы тела. * – статистическая значимость различий между группами (* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$).

разницы между группами ($p > 0,05$). В структуре экстрагенитальных заболеваний у обследованных с наибольшей частотой наблюдались манифестный или субклинический гипотиреоз – 8,3 (2/24), 2,2 (1/45) и 6,9% (6/86); нарушения углеводного обмена – 4,2 (1/24), 8,9 (4/45) и 8,1% (7/86); а также заболевания почек и мочевыделительной системы, имеющие место в 16,7 (4/24), 8,9 (4/45) и 4,7% (4/86) случаев у беременных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно, при отсутствии значимости различий между группами.

Средний возраст менархе у пациенток в исследуемых группах составил в среднем 12,3 (1,4), 12,7 (1,3) и 11,7 (1,4) года соответственно. Параметры менструального цикла, такие как частота и продолжительность, показали, что обильная менструальная кровопотеря в группе пациенток с ЖДА, диагностированной в I триместре выявлена у 58,3% беременных (14/24), во 2-й и 3-й группах этот показатель составил 22,2 (10/45) и 29,1% (25/86) соответственно и был достоверно ниже в сравнении с 1-й группой ($p = 0,003$), ($p = 0,009$) соответственно.

При анализе данных репродуктивного анамнеза (табл. 1) было отмечено, что среди пациенток с ЖДА, выявленной во время беременности, чаще встречались повторнородящие женщины 70,8 (17/24) в 1-й группе, 62,2 (28/45) и 76,7% (66/86) – во 2-й и 3-й группах соответственно. Паритет родов и укорочение интергенетического интервала (<2 лет) диагностированы в 2 раза чаще у беременных с ЖДА во II триместре – 35,7% (10/28) и в 1,8 раза – 31,8% (21/66) с ЖДА в III триместре, по сравнению с пациентками, имеющими снижение гемоглобина в I триместре – 17,6% (3/17) при отсутствии статистической разницы ($p > 0,05$). Отягощенный акушерский анамнез достоверно чаще встречался во 2-й группе – 75,6% (34/45) ($p < 0,05$).

Изучение основного маркера, отражающего запасы железа в организме, показало, что уровень СФ, определяемый в I триместре у беременных с ЖДА, во II и III триместрах составил $28,6 \pm 5,5$ ($p = 0,03$) и $30,4 \pm 7,2$ ($p = 0,04$) и был статистически значимо выше по сравнению с беременными, у которых диагноз анемии был выставлен в I триместре беременности – $13,7 \pm 4,2$ мкг/л.

При изучении изменений гематологических показателей у беременных исследуемых групп (табл. 2) через 1 мес. после старта терапии выявлена положительная динамика, так, пациентки 1-й и 2-й групп имели достоверное увеличение уровня гемоглобина на фоне терапии в среднем на 5,4 и 7,2 г/л ($p < 0,05$) соответственно, при сохраняющейся тенденции к увеличению в конце III триместра беременности ($37,1 \pm 1,1$) на 10,3 и 9,7 г/л ($p < 0,05$) (рисунок). Сохраняющаяся тенденция была выявлена и в увеличении числа эритроцитов (RBC) и эритроцитарных индексов с достоверностью показателя среднего объема эритроцита в 1-й группе – 84,9 (8,0) ($p < 0,001$). Особенности дальнейшего наблюдения за беременными показали, что при исследовании гематологических показателей через месяц после начала терапии количество пациенток с диагнозом ЖДА в 1-й группе уменьшилось до 20,8% (5/24) и было в 1,5 и 2,1 раза ниже, по сравнению со 2-й и 3-й группами, где число пациенток с низким уровнем гемоглобина составило 31,1 (14/45) и 44,2% (38/86) ($p = 0,03$). Использование для коррекции ЖДА препарата Сорбифер Дурулес (железа сульфат 100 мг Fe^{2+} и аскорбиновая кислота 60 мг) показало, что побочные эффекты в виде диспептических расстройств (тошнота, запор) имели место у 3,2% (5/155) беременных и были зарегистрированы в III триместре беременности. Нежелательные явления были легкой степени, клинических ситуаций, потребовавших отмены препарата, не было.

Анализ срока и способа родоразрешения показал, что беременные всех групп были родоразрешены в срок – в 39,8 (1,5), 39,1 (2,1) и 39,4 (1,1) соответственно, без статистически значимых различий между группами. Роды *pervias naturales* имели место у 58,3 (14/25), 68,9 (31/45) и 69,8% (60/86) беременных 1, 2 и 3-й групп. Средний вес младенцев исследуемых групп при рождении составил 3561,3 (437,7), 3403,8 (657,7) и 3387,1 (462,4) г соответственно. Оценка по шкале Апгар на 1-й мин. жизни у новорожденных от матерей 1-й группы составила Me 8 (Q1 8 : Q3 9) баллов, на 5-й – Me 9 (Q1 9 : Q3 9), 2-й группы – Me 8 (Q1 7 : Q3 8) баллов, на 5-й – Me 9 (Q1 8 : Q3 9) и 3-й группы – Me 8 (Q1 7 : Q3 8) и Me 9 (Q1 8 : Q3 9) баллов, при отсутствии статистически значимой разницы между группами ($p > 0,05$).

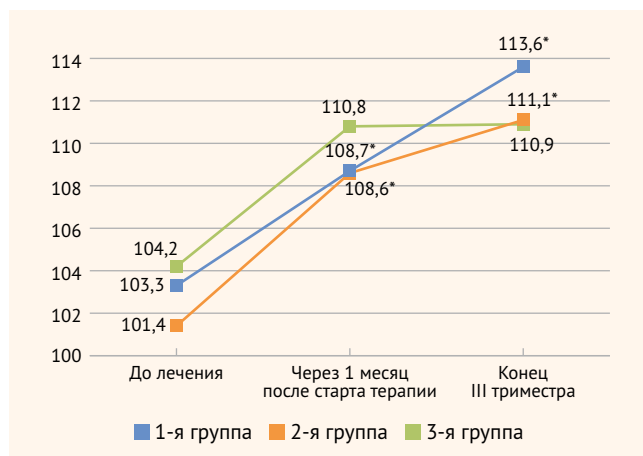
● **Таблица 2.** Параметры гематологических показателей в группах ($n = 155$)

● **Table 2.** Levels of hematological parameters in the groups ($n = 155$)

Гематологические параметры	1-я группа ($n = 24$)		2-я группа ($n = 45$)		3-я группа ($n = 86$)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Срок беременности	10,6 \pm 1,6	15,4 \pm 1,5	20,2 \pm 2,6	25,6 \pm 1,8	30,9 \pm 2,6	35,4 \pm 1,9
Гемоглобин (Hb), г/л	103,3 \pm 6,3	108,7 \pm 6,8*	101,4 \pm 2,5	108,6 \pm 6,1*	104,9 \pm 4,8	110,8 \pm 6,8
Эритроциты (RBC), $10^{12}/л$	4,1 \pm 0,5	4,2 \pm 0,6	3,6 \pm 0,3	3,6 \pm 0,4	3,7 \pm 0,3	3,8 \pm 0,4
Средний объем эритроцита (MCV), фл	78,7 \pm 7,5	84,9 \pm 8,0*	90,8 \pm 5,9	92,3 \pm 8,6	90,4 \pm 5,8	90,3 \pm 6,0
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	25,7 \pm 4,5	27,4 \pm 4,1	29,7 \pm 2,5	30,0 \pm 3,5	29,0 \pm 2,6	29,0 \pm 3,0
Гематокрит (Ht), %	33,0 \pm 2,5	34,3 \pm 2,5	32,7 \pm 1,3	32,7 \pm 2,4	33,3 \pm 2,3	34,4 \pm 2,8

Примечание. * – статистическая значимость различий между группами по U-критерию Манна – Уитни (* $p < 0,05$).

● **Рисунок.** Динамика уровней гемоглобина (г/л) в исследуемых группах, М
 ● **Figure.** Changes in hemoglobin levels in the study groups, M



ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая распространенность железодефицитных состояний в репродуктивном периоде вносит значимый вклад в частоту встречаемости ЖДА во время беременности, осложняя ее течение, приводя к значимым перинатальным последствиям [5, 11, 19, 21]. Репродуктивный период как уязвимое звено на пути формирования железодефицита выделяет женщин в группу высокого риска, ввиду наличия повышенных потерь данного микроэлемента – беременность, роды, период грудного вскармливания, а также обильной менструальной кровопотери (ОМК), частота встречаемости которой у женщин 15–49 лет составляет до 40–60% [22, 23]. Исследования показывают, что 38,2% женщин с ОКМ имели в анамнезе ЖДА или ЛДЖ, 61,8% пациенток ранее не обследовались и только 46,2% получали терапию препаратами железа [24]. Полученные нами данные сопоставимы и свидетельствуют об ОКМ как факторе высокого риска ЖДА в I триместре – 58,3% беременных.

Дефицит железа – это прогрессирующий процесс, не имеющий явных клинических проявлений, но при своевременном выявлении являющийся ключевой профилактической стратегией в развитии развернутой стадии ЖДА во время беременности [1, 13]. Анализ литературных данных свидетельствует, что ЛДЖ (ферритин сыворотки $CF \leq 40$ мкг/л) определяется у 81,6% женщин в возрасте 20–49 лет [25] и у 33,4–42,4% беременных, обследованных в I триместре, при этом каждая третья пациентка имеет концентрацию $CF < 15$ мкг/л – 29,1% [7, 8]. Полученные собственные результаты подтверждают тесную взаимосвязь между низким уровнем CF в I триместре и реализацией ЖДА во II и III триместрах, в среднем составляя – $28,6 \pm 5,5$ и $30,4 \pm 7,2$ мкг/л соответственно. Возможность проведения рутинного скрининга на выявление ЛДЖ на этапе планирования и/или в I триместре позволяет использовать терапевтические подходы к восполнению запасов железа уже с доклинической стадии с целью предупреждения развития ЖДА у беременных [12, 13].

Выбор лечебной тактики при подтвержденном диагнозе ЖДА во время беременности сопряжен с определенными

трудностями. Терапевтическая эффективность (оптимальное содержание железа, высокая биодоступность) и безопасность (минимальное токсичное воздействие на кишечные эпителиоциты, отсутствие побочных эффектов) создают предпосылки к формированию высокой приверженности беременной к лечению. Пероральная терапия солями Fe^{2+} является самой назначаемой формой лекарственного препарата и, по некоторым данным, достигает 97,6% случаев⁵. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта являются наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями и основной проблемой низкой комплаентности при лечении [26]. Так, объединенные плацебо и внутривенные контролируемые испытания сульфата железа по оценке заболеваемости при беременности показали частоту желудочно-кишечных симптомов в виде запора – 12%, тошноты – 11% и диареи – 8% случаев, при отсутствии значимой связи между дозой и побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. При увеличении дозы железа на 30 мг оценка изменения OR составила 1,08 раза для испытаний с плацебо и 0,96 раза для испытаний с внутривенным железом. Авторы отметили высокую гетерогенность между исследованиями (OR = 3,33) [26]. Терапия с использованием таблетированных форм с замедленным высвобождением (железа сульфат 100 мг Fe^{2+} и аскорбиновая кислота 60 мг) в дозе 200 мг/сут показала наличие нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ у 4,9% пациенток [27], более поздние исследования свидетельствуют о хорошей переносимости и отсутствии побочных эффектов [17, 19, 28]. В исследовании выявлена низкая частота НЯ при использовании препарата Сорбифер Дурулес в лечебной дозе у беременных – 3,2% в виде диспепсических расстройств легкой степени, не требующей отмены препарата. При этом терапия сульфатом железа 100 мг и аскорбиновой кислоты 60 мг заметно улучшала феррокинетические показатели периферической крови через 1 мес. после старта терапии, при сохраняющейся тенденции к увеличению в конце III триместра у беременных 1-й и 2-й групп на 10,3 и 9,7 г/л. Сопоставимые данные показывает исследование Л.С. Логутовой 2016 г., отмечающее повышение гемоглобина в среднем на 10 единиц на фоне приема Сорбифер Дурулес с лечебной целью у пациенток с ЖДА в течение 2 мес., а дальнейший профилактический прием препарата сохранял показатель стабильным на протяжении всего периода гестации и в послеродовом периоде при отсутствии каких-либо побочных отрицательных эффектов [18].

Изучение взаимосвязи между наличием ЖДА и материнскими и перинатальными исходами демонстрирует высокую вероятность связи низкого уровня материнского гемоглобина (< 110 г/л) на любом сроке беременности с повышенным риском задержки роста плода (ОШ 95% ДИ 1,72 (1,31–2,26)), повышенными шансами преждевременных родов (OR 95% ДИ 1,36 (1,26–1,46)), мертворождением, (OR 95% ДИ 1,49 (1,15–1,92)) и неонатальной смертности (OR (95% ДИ 1,49 (1,19–1,87))). Использование сочетания сульфата железа с аскорбиновой кислотой и пролонгированной формулой высвобождения (Сорбифер Дурулес) в лечении ЖДА

⁵ NHS. GP prescribing data. 2012. Available at: <https://www.hscic.gov.uk/gpprescribingdata>.

у беременных обладает высокой эффективностью, хорошей переносимостью и способствует снижению частоты перинатальных осложнений, улучшая течение беременности, родов, послеродового периода [17–19, 28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование комплексного системного подхода к рутинному тестированию беременных в рамках раннего скрининга железодефицитных состояний, позволяет

своевременно назначить препараты железа в лечебных дозах для снижения частоты перинатальных и материнских осложнений в последующем. Комбинация сульфата железа, аскорбиновой кислоты в пролонгированной формуле высвобождения (Сорбифер Дурулес) обладает хорошей переносимостью и эффективна в лечении ЖДА на любом сроке беременности.



Поступила / Received 13.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 11.06.2025

Принята в печать / Accepted 21.06.2025

Список литературы / References

- 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>.
- 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>.
- Zych-Krekora K, Sylwestrzak O, Krekora M. The Critical Role of Iron in Pregnancy, Puerperium, and Fetal Development. *J Clin Med*. 2025;14(10):3482. <https://doi.org/10.3390/jcm14103482>.
- 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>.
- Белоцерковцева ЛД, Коваленко ЛВ, Зинин ВН, Иванников СЕ, Кельдасова МР. Железодефицитная анемия у беременных. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):140–149. <https://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.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-141-149>.
- 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>.
- Хабаров СВ. Коррекция железодефицитного состояния у женщин в период беременности. *Акушерство и гинекология*. 2023;6(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(6):115–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.146>.
- 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>. Shaposhnikova EV, Bazina MI, Dolgih DD. Iron deficiency in women during pregnancy. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(4):137–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-131>.
- Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, Dauletyarova M, Björklund G. Iron Deficiency, Cognitive Functions, and Neurobehavioral Disorders in Children. *J Mol Neurosci*. 2019;68(1):1–10. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01276-1>.
- Harrison RK, Lauhon SR, Colvin ZA, McIntosh JJ. Maternal anemia and severe maternal morbidity in a US cohort. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(5):100395. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100395>.
- Shi H, Chen L, Wang Y, Sun M, Guo Y, Ma S et al. Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2147046. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47046>.
- Паровичникова ЕН, Лукина ЕА, Пономарев РВ, Латышев ВД, Цветаева НВ, Двириных ВН и др. *Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия*. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/669_2.
- Долгушина НВ, Шмаков РГ, Баранов ИИ, Баев ОГ, 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.
- Pavord S, Daru J, Prasannan 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>.
- Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med*. 2018;28(1):22–39. <https://doi.org/10.1111/tme.12443>.
- Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci*. 2013;7(7):585. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00585>.
- 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? *Meditinskij Sovet*. 2023;17(5):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-068>.
- Логутова ЛС. Анемия у беременных: вопросы этиологии, диагностики и лечения. *РМЖ*. 2016;5(5):290–293. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Anemiya_u_beremennyh_voprosy_etiologii_diagnostiki_lecheniya/. Logutova LS. Anemia in pregnant women: etiology, diagnosis and treatment. *RMJ*. 2016;5(5):290–293. (In Russ.) Available: https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Anemiya_u_beremennyh_voprosy_etiologii_diagnostiki_lecheniya/.
- Радзинский ВЕ, Соловьева АВ, Алейникова ЕЮ, Смирнова ТВ, Кузнецова ОА. Беременность и роды у женщин с железодефицитной анемией легкой степени, выявленной в I триместре. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):6–13. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-6-13>. Radzinsky VE, Solovieva AV, Aleinikova EYu, Smirnova TV, Kuznetsova OA. Pregnancy and childbirth in women with mild iron-deficiency anemia diagnosed in the first trimester. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2021;9(3):6–13. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-6-13>.
- Стуклов НИ, Сушинская ТВ, Митченкова АА, Ковальчук МС. Анемия беременных в XXI веке. Позиция гематолога. *Фарматека*. 2020;27(6):92–99. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.92-99>. Stuklov NI, Sushinskaya TV, Mitchenkova AA, Kovalchuk MS. Anemia of pregnancy in the 21st century. Hematologist's standpoint. *Farimateka*. 2020;27(6):92–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.92-99>.
- Меньшикова ЛВ, Бабанская ЕБ, Бачурин СМ. Перинатальные исходы и клиническая характеристика беременных с отягощенным акушерским анамнезом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;4(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(4):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-4-46-52>.
- da Silva Filho AL, Caetano C, Lahav A, Grandi G, Lamaita RM. The difficult journey to treatment for women suffering from heavy menstrual bleeding: a multi-national survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(5):390–398. <https://doi.org/10.1080/13625187.2021.1925881>.
- VanderMeulen H, Tang GH, Sholzberg M. Tranexamic acid for management of heavy vaginal bleeding: barriers to access and myths surrounding its use. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024;8(3):102389. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102389>.
- Соколова ТМ, Маринкин ИО, Кулешов ВМ, Макаров КЮ. Латентный дефицит железа и железодефицитная 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>.

25. 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. <https://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 (Russian Journal)*. 2023;101(6):308–314. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-6-308-314>.
26. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DJ, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383>.
27. Доброхотова ЮЭ, Каранашева АХ. Антианемическая терапия у больных с субмукозной миомой матки после эмболизации маточных артерий. *Лечебное дело*. 2021;(4):52–56. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12393>.
- Dobrochotova YuE, Karanasheva AKh. Antianemic Treatment of Patients with Submucosal Uterine Myoma after Uterine Artery Embolization. *Clinical Medicine*. 2021;(4):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12393>.
28. Ильяна ИЮ, Доброхотова ЮЭ. Эффективность применения железа сульфата с аскорбиновой кислотой у беременных с дефицитом железа разной степени выраженности. *Медицинский совет*. 2019;(7):76–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-76-80>.
Ilyina IYu, Dobrochotova JE. Efficacy of iron sulfate with ascorbic acid in pregnant women with iron deficiency of varying degrees of severity. *Meditsinskyi Sovet*. 2019;(7):76–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-76-80>.
29. 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>.

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, Н.А. Семенова, А.А. Шиловская**

Обзор литературы – **Е.В. Шапошникова**

Анализ материала – **Е.В. Шапошникова, М.И. Базина, Д.Д. Долгих, Н.А. Семенова, А.А. Шиловская**

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, Н.А. Семенова, А.А. Шиловская**

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, Natalia A. Semenova, Anzhela A. Shilovskaya**

Literature review – **Ekaterina V. Shaposhnikova**

Material analysis – **Ekaterina V. Shaposhnikova, Marina I. Bazina, Daria D. Dolgih, Natalia A. Semenova, Anzhela A. Shilovskaya**

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, Natalia A. Semenova, Anzhela A. Shilovskaya**

Информация об авторах:

Шапошникова Екатерина Викторовна, к.м.н., 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; da1999s75@gmail.com

Семенова Наталья Алексеевна, врач – акушер-гинеколог, заведующая женской консультацией, Красноярский краевой центр охраны материнства и детства №2; 662161, Россия, Красноярский край, Ачинск, проспект Лапенкова, стр. 17, к. 1; gynecolog.semenova@yandex.ru

Шиловская Анжела Анатольевна, врач – акушер-гинеколог, Красноярский краевой центр охраны материнства и детства №2; 662161, Россия, Красноярский край, г. Ачинск, проспект Лапенкова, стр. 17, к. 1; shilovskaya.a@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Shaposhnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professors, Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; catrinaek@yandex.ru

Marina I. Bazina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professors, Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sonya189@mail.ru

Daria D. Dolgih, Resident, Department of Obstetrics and Gynaecology, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; sonya189@mail.ru

Natalia A. Semenova, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Antenatal Clinic, Krasnoyarsk Regional Center for Maternal and Child Health No. 2; 17, Bldg. 1, Lapenkov Ave., Achinsk, Krasnoyarskiy Region, 662161, Russia; gynecolog.semenova@yandex.ru

Anzhela A. Shilovskaya, Obstetrician-Gynecologist, Krasnoyarsk Regional Center for Maternal and Child Health No. 2; 17, Bldg. 1, Lapenkov Ave., Achinsk, Krasnoyarskiy Region, 662161, Russia; shilovskaya.a@mail.ru

Хламидиоз и беременность: особенности течения и терапии

В.Л. Тютюнник[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiunnik@mail.ru

Д.Д. Мирзабекова, <https://orcid.org/0000-0002-2391-3334>, Jamilya1705@yandex.ru

Н.Е. Кан, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Е.Е. Солдатова, <https://orcid.org/0000-0001-6463-3403>, katerina.soldatova95@bk.ru

А.Р. Гайдарова, <https://orcid.org/0000-0003-1415-3318>, 95asiya95@mail.ru

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

Резюме

Хламидийная инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Возбудителем заболевания выступает облигатная внутриклеточная бактерия *Chlamydia trachomatis*, которая поражает как мужчин, так и женщин, однако, в большинстве случаев протекает бессимптомно, что значительно усложняет своевременную диагностику и лечение. Клинические проявления хламидийной инфекции обусловлены тропизмом возбудителя к цилиндрическому эпителию и его способностью поражать слизистую оболочку уретры, цервикального канала, маточных труб, эндометрия, прямой кишки, ротоглотки и конъюнктивы глаз. У женщин данное заболевание часто становится причиной цервицита и уретрита, а также воспалительных заболеваний органов малого таза, которые могут привести к трубно-перитонеальному бесплодию. Особенно опасна хламидийная инфекция во время беременности. Она увеличивает риск преждевременных родов, разрыва плодных оболочек, внутриутробного инфицирования плода, рождения маловесных детей. Вышесказанное обосновывает значимость диагностики и своевременного лечения хламидийной инфекции во время беременности, а выбор эффективного и безопасного препарата в период гестации является актуальным вопросом. В статье приведены клинические случаи успешного применения антибактериального препарата Джозафен (МНН джозамицин) в акушерской практике у пациенток с хламидийной инфекцией во время беременности. Данный препарат доказал свою безопасность в период гестации, хорошую переносимость и эффективность относительно возбудителя. Джозафен проявил высокую активность в отношении *Chlamydia trachomatis*, что позволяет считать его эффективным средством лечения урогенитального хламидиоза в период беременности, что также подтверждается отсутствием осложнений в антенатальном периоде.

Ключевые слова: беременность, урогенитальный хламидиоз, *Chlamydia trachomatis*, джозамицин, Джозафен, макролиды

Для цитирования: Тютюнник ВЛ, Мирзабекова ДД, Кан НЕ, Солдатова ЕЕ, Гайдарова АР. Хламидиоз и беременность: особенности течения и терапии. *Медицинский совет*. 2025;19(17):95–102. <https://doi.org/10.21518/ms2025-429>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chlamydia and pregnancy: Features of the course and therapy

Victor L. Tyutyunnik[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5830-5099>, tioutiunnik@mail.ru

Dzhamilia D. Mirzabekova, <https://orcid.org/0000-0002-2391-3334>, Jamilya1705@yandex.ru

Natalia E. Kan, <https://orcid.org/0000-0001-5087-5946>, kan-med@mail.ru

Ekaterina E. Soldatova, <https://orcid.org/0000-0001-6463-3403>, katerina.soldatova95@bk.ru

Asiyat R. Gaidarova, <https://orcid.org/0000-0003-1415-3318>, 95asiya95@mail.ru

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

Abstract

Chlamydia infection is one of the most common sexually transmitted infections. It is caused by the obligate intracellular bacterium *Chlamydia trachomatis*, which affects both men and women, but in most cases it is asymptomatic, making timely diagnosis and treatment difficult. The clinical manifestations of chlamydia infection are caused by the pathogen's tropism for the cylindrical epithelium and its ability to infect the mucous membranes of the urethra, cervical canal, fallopian tubes, endometrium, rectum, oropharynx, and conjunctiva. In women, this condition often leads to cervicitis and urethritis, as well as inflammatory pelvic diseases that can result in tubal-peritoneal infertility. Chlamydia infection is particularly dangerous during pregnancy. It increases the risk of premature birth, amniotic rupture, intrauterine infection, and underweight children. The above substantiates the importance of diagnosing and timely treating chlamydia infection during pregnancy, and the choice of an effective and safe drug during gestation is an urgent issue. The article presents clinical cases of successful use of the antibacterial drug

Josafen in obstetric practice in patients with chlamydia infection during pregnancy. This drug has proven to be safe during gestation, well-tolerated, and effective against the pathogen.

Conclusion. Josafen showed high activity against *Chlamydia trachomatis*, which makes it an effective treatment for urogenital chlamydia during pregnancy, as evidenced by the absence of complications in the ante- and postnatal periods.

Keywords: pregnancy, urogenital chlamydia trachomatis infection, *Chlamydia trachomatis*, Josamycin, Josafen

For citation: Tyutyunnik VL, Mirzabekova DD, Kan NE, Soldatova EE, Gaidarova AR. Chlamydia and pregnancy: Features of the course and therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-429>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хламидийная инфекция является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Возбудителем заболевания выступает облигатная внутриклеточная бактерия *Chlamydia trachomatis*, которая поражает как мужчин, так и женщин, однако в большинстве случаев протекает бессимптомно, что значительно усложняет своевременную диагностику и лечение [1, 2].

Эпидемиологические и клинические данные о случаях заражения хламидиозом получить сложно. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно хламидийной инфекцией поражается около 131 млн человек. Наибольшая заболеваемость отмечается среди молодых людей в возрасте до 25 лет, что делает эту возрастную группу наиболее уязвимой. В Российской Федерации, согласно федеральной статистической отчетности, уровень заболеваемости хламидийной инфекцией в 2021 г. составил 17,9 случаев на 100 тыс населения [1]. Поскольку хламидиоз в большинстве случаев протекает бессимптомно, данные о его диагностике, скорее всего, занижают реальную распространенность заболевания среди населения [3]. Приведенные данные диктуют необходимость повышать осведомленность населения о рисках и методах профилактики, а также обеспечивать доступность медицинской помощи для раннего выявления и лечения заболевания.

Как было сказано выше, возбудителем хламидийной инфекции является *Chlamydia trachomatis*, представляющая собой неподвижные, кокковидные, граммотрицательные облигатные внутриклеточные микроорганизмы. Существуют различные серотипы *Chlamydia trachomatis*, подразделяющиеся на 3 основные группы в зависимости от вызываемых патологий [1, 3].

Серотипы А, В, Ва и С ассоциированы с трахомой – хроническим инфекционным заболеванием, поражающим конъюнктиву и роговицу глаз. Серотипы D, E, F, G, H, I, J и K вызывают уrogenитальный хламидиоз, хламидийный конъюнктивит, фарингит, проктит. Серотипы L1, L2 и L3 связаны с венерической лимфогранулемой – редким заболеванием, характеризующимся поражением лимфатических узлов и тканей. Кроме того, виды *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* и *Chlamydia pecorum* выделены в отдельный род *Chlamydophila*, что подчеркивает их уникальные биологические особенности и патогенетический потенциал [1, 2, 4].

Chlamydia trachomatis обладает сложным жизненным циклом, который включает две основные формы: элементарное тельце (ЭТ) и ретикулярное тельце (РТ). Эти формы различаются как морфологическими, так и биологическими свойствами, что обеспечивает их адаптацию к различным этапам жизненного цикла [1, 5].

Элементарное тельце представляет собой внеклеточную форму хламидий, обладающую высокой инфекционностью. Оно устойчиво к внешним воздействиям и выполняет функцию распространения инфекции между клетками и организмами. Благодаря своей спороподобной структуре, ЭТ способно выживать в неблагоприятных условиях, что делает его ключевым элементом в механизме передачи хламидий [1, 5, 6]. РТ, напротив, является внутриклеточной формой хламидий. Оно активно размножается внутри инфицированных клеток хозяина, обеспечивая развитие инфекции. РТ отличается вегетативной активностью и утратой инфекционных свойств, что делает его зависимым от внутриклеточной среды для существования [5, 6].

Первым этапом инфекционного процесса является адсорбция ЭТ на плазмалемме клетки хозяина путем эндоцитоза. Инвагинация участка плазмалеммы с адсорбированным ЭТ происходит в цитоплазму с образованием фагоцитарной вакуоли. Эта фаза занимает 7–10 ч. После этого в клетке в течение 6–8 ч происходит реорганизация ЭТ в вегетативную форму – РТ, способное к росту и делению [1, 3, 4]. Размножение хламидий ведет к формированию включений (тельц Провачека), содержащих от 100 до 500 хламидий. Далее в течение 36–42 ч происходит процесс созревания РТ через переходные (промежуточные) тельца и развитие ЭТ следующего поколения. Полный цикл репродукции хламидии равен 48–72 ч и завершается разрушением пораженной клетки [1, 2, 5].

При неблагоприятных условиях хламидии способны к длительному внутриклеточному паразитированию в dormant состоянии, позволяющем возбудителю сохранить свою жизнеспособность в неблагоприятных для него условиях [6, 7]. В этой персистирующей форме *Chlamydia trachomatis* существенно повышает синтез и высвобождение своих шаперонинов, известных как GroEL из клеток-хозяев [8]. GroEL действует как фактор вирулентности, который способствует выживанию бактерии, модулируя иммунные реакции хозяина и подавляя активацию провоспалительных реакций, ингибируя апоптоз [7, 8]. Размножение патогенов в эпителиальных клетках приводит к нарушению

целостности эпителиального слоя, десквамации и лимфоидной инфильтрации тканей.

Chlamydia trachomatis – внутриклеточный патоген, способный эффективно уклоняться от иммунного ответа хозяина, что обеспечивает его выживание и распространение в организме [8, 9]. Одним из ключевых механизмов является использование протеаз, включая хламидийный протеазоподобный фактор активности (CPAF). CPAF играет важную роль в подавлении высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как CXCL10, и разрушении эффекторов врожденного иммунитета, включая ядерный фактор-каппа В и другие транскрипционные факторы [9]. Как следствие, пораженные нейтрофилы подавлены и не реагируют на активацию различными стимулами [7, 9]. Патоген также препятствует апоптозу инфицированных клеток, позволяя им служить резервуаром для размножения бактерий. Таким образом, считается, что *Chlamydia trachomatis* контролирует иммунные реакции и может подавлять или изменять реакцию хозяина на другие патогены, также присутствующие в организме, что увеличивает вероятность вторичного инфицирования [9–11].

Инфицирование взрослых лиц и подростков происходит при любых формах половых контактов с больным хламидийной инфекцией, детей – интранатальным путем и при половом контакте; в исключительных случаях девочки младшего возраста могут инфицироваться при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми [1, 11, 12]. Возможен также вертикальный путь передачи инфекции [1, 2].

Клинические проявления хламидийной инфекции обусловлены тропизмом возбудителя к цилиндрическому эпителию и его способностью поражать слизистую оболочку уретры, цервикального канала, маточных труб, эндометрия, прямой кишки, ротоглотки и конъюнктивы глаз, а также эпителиоциты лимфатических и кровеносных сосудов, лейкоциты, моноциты, макрофаги [7]. У взрослых женщин микроорганизмы не способны размножаться в неизменном многослойном плоском эпителии влагалища, т. к. проявляют высокую чувствительность к кислой среде его содержимого, поэтому первичным очагом поражения, как правило, является слизистая оболочка шейки матки [4, 7].

У большинства женщин хламидийная инфекция протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, что затрудняет своевременную диагностику и лечение. Однако при остром течении воспалительного процесса могут наблюдаться характерные изменения в состоянии слизистых оболочек [4–6]. К основным симптомам у женщин относятся гиперемия и отечность слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры, а также слизисто-гнойные или слизистые выделения из уретры. Дополнительно могут проявляться признаки поражения шейки матки, включая ее отечность, гиперемия, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала и эрозии слизистой оболочки. Важно отметить, что отсутствие выраженных симптомов не исключает риска развития осложнений, таких как воспалительные заболевания

органов малого таза, бесплодие или хронические болевые синдромы [1, 2, 6].

В детском и подростковом периоде хламидии могут вызывать поражение слизистых оболочек вульвы и влагалища, чему способствуют анатомо-физиологические особенности репродуктивной системы девочек (несовершенство физиологических защитных механизмов, небольшое количество слоев поверхностного эпителия, щелочная реакция вагинального отделяемого, близкое к щелочному кислотно-щелочное равновесие цервико-вагинального секрета) [1, 12].

При поражении органов малого таза и других мочеполовых органов наблюдаются вульвит, катаральный бартолинит, сальпингоофорит, эндометрит. Хламидийный пельвиоперитонит не имеет специфических симптомов и характеризуется резкой болью в животе, тошнотой, рвотой, слабостью, нарушением дефекации, характерным внешним видом – *facies hypocratica*, гектической температурой тела, гипотензией, олигурией, резкой болезненностью живота при поверхностной пальпации, напряжением мышц в нижних отделах брюшной стенки и положительным симптомом раздражения брюшины [1–4, 6].

Исследования показывают, что у женщин, перенесших эту инфекцию, риск развития рака яичников увеличивается в 2 раза. Кроме того, хламидии играют значительную роль в повышении вероятности развития рака шейки матки. Это может происходить как при коинфекции с вирусом папилломы человека (ВПЧ), так и без него [10, 11]. Механизм воздействия хламидий включает подавление способности клеток к исправлению генетических дефектов и нарушение нормального процесса клеточного деления. Это приводит к преждевременному выходу клеток из митоза и стимулирует метаплазию шейки матки – процесс, при котором формируются клетки-мишени, способствующие коинфекции и персистенции ВПЧ [1].

Отсутствие своевременного лечения хламидиоза может привести к восходящему инфицированию фаллопиевых труб, что может стать причиной женского трубно-перитонеального бесплодия и внематочной беременности. Иммунная система может остановить размножение и рост бактерий, но бактерии все равно способны вырабатывать белок теплового шока hsp60, который затем выделяется во внеклеточную среду и вызывает воспаление в фаллопиевых трубах. Воспаление приводит к образованию рубцов и непроходимости маточных труб. Поскольку существует схожий участок hsp60, вырабатываемый бактериями, и hsp60, вырабатываемый организмом человека, существует вероятность развития иммунной толерантности к инфекции, что приводит к еще большему повреждению маточных труб [7].

В обзоре L.G. Passos et al. 2022 г., включавшем когортные, перекрестные и исследования «случай-контроль», содержатся данные о корреляции между бесплодием среди женщин репродуктивного возраста и перенесенной ими хламидийной инфекцией. Этот систематический обзор подтверждает гипотезу о том, что *Chlamydia trachomatis* способствует развитию бесплодия, поскольку в 76,5% включенных исследований была обнаружена положительная

корреляция между ними [13]. Результаты исследования, проведенного O.I. Odelola et al. в 2023 г., в котором приняли участие 147 женщин, показывают, что у 94 (63,9 %) женщин с трубным фактором бесплодия были обнаружены антитела IgG к *Chlamydia trachomatis*, в то время как в контрольной группе только у 37 (25,2 %) женщин. Методом логистической регрессии была подтверждена тесная корреляционная связь между наличием антител IgG и непроходимостью маточных труб [14]. Также в исследовании Y. Zuo et al. 2023 г. приводятся данные, что наличие антител в крови к *Chlamydia trachomatis* достоверно связано с повышенным риском развития бесплодия, внематочной беременности и самопроизвольного прерывания беременности (суммарный нескорректированный OR = 1,90, 95% ДИ 1,39–2,61; OR = 5,14, 95% ДИ 4,00–6,59; OR = 3,50, 95% ДИ 2,78–4,40; OR = 1,60, 95% ДИ 1,24–2,07 соответственно) [15].

Особое значение имеет инфицирование *Chlamydia trachomatis* во время беременности, т.к. заболевание ассоциировано с прерыванием беременности, невынашиванием, развитием фетоплацентарной недостаточности, внутриутробным инфицированием плода, послеродовым эндометритом, неонатальными инфекциями [16–18].

В I триместре беременности наиболее характерными осложнениями являются угрожающий выкидыш, неразвивающаяся беременность и спонтанный аборт; во II и III триместрах – угроза прерывания беременности, токолитическая терапия которой дает, как правило, нестойкий эффект [17, 18]. В плацентах женщин с генитальным хламидиозом происходит нарушение иммунного гомеостаза с образованием патогенных иммунных комплексов, включающих IgM, IgG, IgA и фиксирующих C3-фрагмент комплемента как маркер патогенности. В случае инфицирования амниотических оболочек может развиваться многоводие, специфическое поражение плаценты (плацентит), плацентарная недостаточность, гипотрофия и гипоксия плода. При эхографическом исследовании беременных с внутриутробным инфицированием выявляются следующие признаки: многоводие, маловодие, гиперэхогенная взвесь в околоплодных водах, изменения плаценты. При проведении ультразвуковой плацентографии у женщин с инфекционной патологией гениталий обнаруживаются утолщение плаценты, разнородная эхогенность паренхимы плаценты, преждевременное «старение» плаценты, расширение межворсинчатых пространств, расширение субхориального пространства, утолщение / удвоение контура базальной пластинки. Для беременных с хламидийной инфекцией и фетоплацентарной недостаточностью первичными ее проявлениями являются нарушения внутриплацентарного кровотока [1, 15–18].

Существует ряд исследований, посвященных распространенности хламидийной инфекции у беременных [15, 19, 20]. Согласно исследованиям последних десятилетий, наличие данной инфекции у беременных женщин без своевременного лечения связано с повышенным риском неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода. Распространенность хламидийной инфекции среди беременных варьирует от 6 до 42%,

достигая 65% у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, таким как сальпингоофорит, бесплодие или невынашивание беременности. Примечательно, что у 5–10% случаев инфекция протекает бессимптомно, что затрудняет ее своевременную диагностику [1, 18–21].

Согласно литературным данным иммунный ответ Th1-типа, который является первичным иммунным ответом на хламидиоз, способствует невынашиванию беременности [14, 17]. Кроме того, обнаружено, что *Chlamydia trachomatis* поражает клетки трофобласта и провоцирует повышенную индукцию цитокинов и хемокинов, например, IL-1 β . Эти факторы потенциально могут влиять на среду на границе между матерью и плодом и способствовать неблагоприятному исходу беременности [12, 17].

В исследовании, проведенном Y. Chakraborti et al. в 2025 г., продемонстрировано, что перенесенная ранее хламидийная инфекция повышает риск невынашивания беременности (OR 1,16, 95% ДИ 1,04, 1,29) [22]. Другие авторы в своих работах также показали связь перенесенной хламидийной инфекции во время беременности с преждевременными родами, преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) [20, 21]. Также интерес представляет исследование W. He et al., в котором проводится анализ влияния *Chlamydia trachomatis* на исходы беременности на основе имеющихся данных литературы. Было выявлено 50 исследований с участием 502 141 беременной [19]. По данным авторов, вследствие перенесенной во время беременности хламидийной инфекции достоверно чаще развиваются преждевременные роды, ПРПО, рождение маловесных детей, однако, невынашивание беременности, развитие хориоамнионита и послеродового эндометрита не имеет тесной корреляционной связи с *Chlamydia trachomatis* [19–21].

В другом исследовании также приводится взаимосвязь перенесенной инфекции и антенатальных и постнатальных осложнений. Оценка неблагоприятных исходов перенесенной хламидийной инфекции во время беременности показала, что персистирующая или рецидивирующая инфекция не представляет значительного риска, однако, впервые возникшая во время беременности, основанная на присутствии антител IgM в сыворотке крови, – была связана с преждевременными родами и ПРПО [22].

Наряду с неблагоприятными исходами, хламидийная инфекция, перенесенная матерью во время беременности, связана с неонатальными осложнениями, включающими низкую массу тела плода при рождении, потребность в интенсивной терапии, развитие респираторной инфекции и конъюнктивита новорожденных [19, 21]. В исследовании, проведенном B.M. Hoenderboom et al. в 2020 г., также была показана ассоциация хламидийной инфекции с низкой массой тела детей при рождении [20].

Таким образом, влияние хламидийной инфекции при отсутствии своевременного лечения на течение беременности, развитие эмбриона, плода, акушерские и перинатальные исходы не вызывает сомнений.

Учитывая, что у 70–95% женщин отмечается субъективно асимптомное течение заболевания, диагностика

инфекции может быть затруднена. Клинические же проявления хламидийной инфекции мочеполового тракта у женщин могут быть следующие: слизисто-гнойные выделения из уретры и/или половых путей; болезненность во время половых контактов (диспареуния); зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании (дизурия); дискомфорт или боль в нижней части живота [1, 2, 23, 24].

Среди хламидийных инфекций только трахома диагностируется на основании клинических данных. Другие хламидийные инфекции сопровождаются специфическими клиническими синдромами, но требуют лабораторного подтверждения. Золотым стандартом диагностики урогенитальных хламидийных инфекций является метод амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) [1–3, 25]. Для диагностики неосложненной хламидийной инфекции генитальной локализации забор клинического материала осуществляется из уретры и цервикального канала у женщин. Щеточки для взятия материала должны иметь проволочную или пластиковую основу, а наконечник должен быть из дакрона, вискозы или цитощетки [26]. Другие материалы могут препятствовать выявлению *Chlamydia trachomatis*. Если тестирование невозможно, рекомендуется лечение на основании клинической картины. При подозрении на хламидийную инфекцию также необходимо провести обследование на другие ИППП, тестирование на ВИЧ, гонорею и сифилис. Половой партнер должен пройти обследование на хламидиоз. Для исключения возможных осложнений и оценки состояния органов малого таза рекомендуется проведение ультразвукового исследования [1, 7, 9].

Диагностика хламидийной инфекции во время беременности может быть затруднена из-за возможного отсутствия клинических проявлений, при этом рутинный скрининг на определение *Chlamydia trachomatis* во время беременности при отсутствии клинических проявлений не показан [1]. Данные факторы могут приводить к запоздалому обследованию или неадекватному лечению, что повышает риск внутриутробного инфицирования плода [21].

Стандартом лечения хламидийной инфекции является антибактериальная терапия. Лечение инфицированных беременных осуществляется на любом сроке беременности антибиотиками в амбулаторных условиях [1, 2, 21]. Показанием для госпитализации и лечения в стационарных условиях является осложненное течение хламидийной инфекции (воспалительные заболевания органов малого таза среднетяжелой и тяжелой степени) [1].

Внутриклеточное существование *Chlamydia trachomatis* обуславливает назначение антибактериальных препаратов, способных проникать и накапливаться в пораженных клетках и блокировать внутриклеточный синтез белка [1–3, 24, 25]. Наилучшим образом указанные свойства проявляются у макролидов [1, 24], которые назначаются перорально с целью лечения беременных для эрадикации *Chlamydia trachomatis*:

- азитромицин 1,0 г однократно [1], или
- джозамицин 500 мг 3 раза в сут. в течение 7 дней [1], или
- эритромицин 500 мг 4 раза в сут. в течение 7 дней [1], или
- амоксициллин 500 мг 3 раза в сут. в течение 7 дней.

Установление излеченности хламидийной инфекции определяется на основании молекулярно-генетических методов не менее чем через месяц после окончания лечения. При отрицательных результатах обследования пациентки дальнейшему наблюдению не подлежат. Обязательное условие при лечении урогенитального хламидиоза – одновременное лечение половых партнеров [1, 25, 27].

В акушерской практике инфицирование беременных хламидийной инфекцией не является частым явлением, но при возникновении таких случаев своевременная антибактериальная терапия является наиболее эффективным методом лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Первобеременная пациентка К. в сроке 17 нед. обратилась к врачу – акушеру-гинекологу с жалобами на слизисто-гнойное отделяемое из влагалища, зуд половых органов, беспокоившими в течение недели, далее присоединились жалобы на отделяемое из уретры и болезненность при мочеиспускании. При осмотре на гинекологическом кресле при помощи зеркал были обнаружены выделения из цервикального канала, отечность и гиперемия слизистой оболочки шейки матки, гиперемия слизистой оболочки наружного отверстия мочеиспускательного канала, инфильтрация стенок уретры.

Учитывая наличие жалоб и клинической симптоматики, пациентке было проведено обследование на выявление возбудителя, включавшее ПЦР исследование отделяемого из цервикального канала, мазок на флору, общий анализ мочи и микробиологическое исследование мочи. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции основывалась на прямом выявлении возбудителя, в мазках методом ПЦР определялась *Chlamydia trachomatis*, при микроскопическом исследовании мазков – выраженная лейкоцитарная реакция, при микробиологическом исследовании посевов из цервикального канала отмечался рост условно-патогенных микроорганизмов.

В результате молекулярно-биологического исследования выставлен диагноз «хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта, цервицит, уретрит». Диагноз был установлен впервые, пациентке был назначен препарат Джозафен 500 мг 3 раза в сут. в течение 7 дней внутрь.

Джозафен – антибактериальный препарат из группы макролидов, активным веществом которого является джозамицин. Оказывает бактериостатическое действие, обусловленное ингибированием синтеза белка бактериями. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. Данный препарат высоко активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов, также в отношении грамположительных, грамотрицательных и некоторых анаэробных бактерий.

Динамическое наблюдение за беременной пациенткой показало улучшение общего состояния и клинической картины. Своевременное назначение терапии позволило устранить симптомы, отмеченные при первичном

обращении. Зуд, беспокоящий пациентку, исчез полностью на 4–5-й день лечения, а патологические выделения прекратились уже к 3–4-му дню. Эффективность применяемого препарата Джозафен была подтверждена повторным исследованием методом ПЦР через 4 нед. после завершения терапии. Результаты молекулярно-биологического анализа продемонстрировали полное элиминирование ДНК *Chlamydia trachomatis* из биологического материала пациентки. Дополнительно проведенные контрольные микробиологические и бактериоскопические исследования мочи показали положительную динамику: снижение лейкоцитарной реакции и отсутствие роста условно-патогенных микроорганизмов.

В рамках клинического наблюдения была проведена оценка акушерских и неонатальных исходов у пациентки. Произошли своевременные самопроизвольные роды в доношенном сроке беременности. Родовой процесс протекал без осложнений, что подтверждается благоприятным течением послеродового периода. Лабораторные анализы пациентки находились в пределах нормативных значений, что свидетельствует о стабильном состоянии здоровья. На 3-и сут. после родов пациентка была выписана домой с новорожденным, имеющим массу тела 3 280 г и длину 51 см. Оценка состояния ребенка по шкале Апгар составила 8–9 баллов. Анализ результатов исследования показал благоприятный результат терапии урогенитального хламидиоза препаратом Джозафен.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Н. поступила в стационар с клиникой угрожающих преждевременных родов при сроке гестации 25–26 нед., которая проявлялась нерегулярными тянущими болями внизу живота и пояснице. В ходе обследования в стационаре по данным УЗИ были выявлены признаки многоводия, установлен диагноз «бактериальный вагиноз». Стандартная терапия, направленная на купирование симптомов угрожающих преждевременных родов (токолитическая, спазмолитическая), не дала желаемого результата: на 5-й день лечения жалобы сохранялись. Проведенное молекулярно-биологическое исследование отделяемого из половых путей методом ПЦР позволило установить наличие возбудителя – *Chlamydia trachomatis*, выставлен диагноз «урогенитальный хламидиоз».

В план лечения была включена антибактериальная терапия Джозафеном 500 мг 3 раза в сут. внутрь в течение 7 дней. Эффективность антибактериального лечения была отмечена уже на 3-й день. Курс завершен полностью. В контрольном мазке отмечается полное элиминирование ДНК *Chlamydia trachomatis*. В представленном случае пациентке диагностирован урогенитальный хламидиоз, который был успешно пролечен препаратом Джозафен. Лечение позволило устранить инфекцию, минимизировать риски для матери и плода, а также обеспечить нормальное течение беременности. В результате женщина доносила беременность и родила здорового доношенного ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хламидийная инфекция является одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций, передающихся половым путем. В большинстве случаев ее течение характеризуется минимальными симптомами или полным их отсутствием, что значительно усложняет своевременную диагностику, особенно во время беременности. Однако отсутствие лечения данной инфекции может привести к серьезным осложнениям. Персистенция хламидийной инфекции связана с риском преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, внутриутробной инфекции и рождения маловесных детей. Эти последствия подчеркивают необходимость ранней диагностики и своевременного лечения заболевания. При выборе лекарственного препарата нужно ориентироваться на безопасность использования в период беременности, хорошую переносимость и эффективность относительно возбудителя. Таким препаратом является Джозафен (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», ГК «Фармстандарт») – единственный зарегистрированный в России джозамицин в дозировке 500 мг¹. Препарат выпускается в 2 фасовках – №10 и 20 – в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, компанией «Фармстандарт» – одним из крупнейших российских фармацевтических производителей. Джозафен биоэквивалентен оригинальному препарату в аналогичной лекарственной форме, характеризуется высокой степенью всасывания, быстро и полно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Кроме того, следует отметить благоприятный профиль безопасности – низкая частота развития нежелательных реакций² [28, 29]. Терапевтическая эффективность препарата была подтверждена эрадикацией *Chlamydia trachomatis* у беременных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность препарата Джозафен опосредована его бактериостатическим действием, обусловленным ингибированием синтеза белка бактериями. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. Данный препарат высоко активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов, также в отношении грамположительных, грамотрицательных и некоторых анаэробных бактерий. Препарат проявил высокую активность в отношении возбудителя инфекции в описанных клинических случаях, что позволяет считать его одним из эффективных средств лечения урогенитального хламидиоза в период беременности, что также подтверждается отсутствием осложнений в ante- и постнатальном периоде. В заключение следует отметить, что Всемирной организацией здравоохранения (Европейское отделение) джозамицин назван препаратом выбора в лечении урогенитальных инфекционных заболеваний у беременных.



Поступила / Received 28.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2025
Принята в печать / Accepted 25.09.2025

¹ ГРЛС, Джозафен: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/2370346e-311e-4dde-b4d3-1b891bca90f7#summary>

² Инструкция по медицинскому применению препарата Джозафен®. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/dzhozafen>.

Список литературы / References

- Кубанов АА, Серов ВН, Рахматулина МР, Аполихина ИА, Гомберг МА, Горбунова ЕА и др. *Хламидийная инфекция: клинические рекомендации*. М.; 2024. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/84-2024/18079>.
- Савельева ГМ, Сухих ГТ, Серов ВН, Радзинский ВЕ (ред.). *Акушерство*. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1080 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/ISBN9785970466322/?anchor=paragraph_msve7b.
- Гребнева ВС, Ренге ЛВ, Зорина ВН, Григорьева ЕЮ, Власенко АЕ. Хламидийная инфекция у беременных: возможности оценки состояния плода и новорожденного с использованием некоторых острофазовых показателей крови и методов логистической регрессии. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022;(3):54–61. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-3-54-61>.
- Grebneva VS, Renge LV, Zorina VN, Grigoryeva EY, Vlasenko AE. Chlamydia infection in pregnant women: possibilities of fetal and neonatal assessment using some acute-phase blood parameters and logistic regression methods. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2022;(3):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-3-54-61>.
- Ghasemian E, Harding-Esch E, Mabey D, Holland MJ. When Bacteria and Viruses Collide: A Tale of *Chlamydia trachomatis* and Sexually Transmitted Viruses. *Viruses*. 2023;15(9):1954. <https://doi.org/10.3390/v15091954>.
- Светлова АС, Панасенко ВВ, Калашникова МЕ, Ахмед НХ, Бочарова КА. Урогенитальный хламидиоз: проблемы, возможности и перспективы диагностики, терапии и профилактики. *Флагман науки*. 2023;(11):201–205. <https://doi.org/10.37539/2949-1991.2023.11.11.023>.
- Svetlova AS, Panasenkov VV, Kalashnikova ME, Akhmed NK, Bocharova KA. Urogenital chlamydia: problems, possibilities and prospects of diagnostics, therapy and prevention. *Flagman Nauki*. 2023;(11):201–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.37539/2949-1991.2023.11.11.023>.
- Adachi KN, Nielsen-Saines K, Klausner JD. Chlamydia trachomatis Screening and Treatment in Pregnancy to Reduce Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes: A Review. *Front Public Health*. 2021;9:531073. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.531073>.
- Murray SM, McKay PF. Chlamydia trachomatis: Cell biology, immunology and vaccination. *Vaccine*. 2021;39(22):2965–2975. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.043>.
- Illingworth M, Hoopra AJ, Ruan L, Fisher DJ, Chen L. Biochemical and Genetic Analysis of the Chlamydia GroEL Chaperonins. *J Bacteriol*. 2017;199(12):e00844–16. <https://doi.org/10.1128/JB.00844-16>.
- Prusty BK, Chowdhury SR, Gulve N, Rudel T. Peptidase Inhibitor 15 (P15) Regulates Chlamydial CPAF Activity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:183. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00183>.
- Schott BH, Antonia AL, Wang L, Pittman KJ, Sixt BS, Barnes AB et al. Modeling of variables in cellular infection reveals CXCL10 levels are regulated by human genetic variation and the Chlamydia-encoded CPAF protease. *Sci Rep*. 2020;10(1):18269. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75129-y>.
- Ренге ЛВ, Зорина ВН, Гребнева ВС, Григорьева ЕЮ, Власенко АЕ, Шрамко СВ. Анализ содержания острофазовых белков и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови беременных с хламидийной инфекцией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;23(6):5–11. <https://doi.org/10.17116/rosakush2023230615>.
- Renge LV, Zorina VN, Grebneva VS, Grigorieva EYu, Vlasenko AE, Shramko SV. Analysis of acute-phase proteins and proinflammatory cytokines in the serum of pregnant women with chlamydia infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;23(6):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2023230615>.
- Романовская ОФ, Романова ОН. *Хламидийная инфекция у детей*. Минск: БГМУ; 2025. 36 с. Режим доступа: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/48747>.
- Passos LG, Terraciano P, Wolf N, Oliveira FD, Almeida I, Passos EP. The Correlation between Chlamydia Trachomatis and Female Infertility: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(6):614–620. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1748023>.
- Odelola OI, Akadri AA. Chlamydia trachomatis seropositivity among women with tubal factor infertility and fertile controls: a comparative study. *Pan Afr Med J*. 2023;44:178. <https://doi.org/10.11604/pamj.2023.44.178.29443>.
- Zuo Y, Jiang TT, Teng Y, Han Y, Yin YP, Chen XS. Associations of Chlamydia trachomatis serology with fertility-related and pregnancy adverse outcomes in women: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *EBioMedicine*. 2023;94:104696. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104696>.
- Титов ИС, Гушин АЕ, Фриго НВ. Клинические особенности течения хламидийной инфекции аноректальной локализации. *Смоленский медицинский альманах*. 2024;(3):11–18.
- Titov IS, Gushchin AE, Frigo NV. Clinical Features of the Course of Chlamydia Infection of the Anorectal Localization. *Smolensk Medical Almanac*. 2024;(3):11–18. (In Russ.)
- Ренге ЛВ, Зорина ВН, Гребнева ВС, Григорьева ЕЮ, Власенко АЕ. Маркеры проницаемости и функционального состояния плацентарного барьера при беременности, осложненной хламидийной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2022;6:59–66. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.59-66>.
- Renge LV, Zorina VN, Grebneva VS, Grigorieva EYu, Vlasenko AE. Markers of permeability and functional state of the placental barrier in pregnancy complicated by chlamydia infection. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2022;6:59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.59-66>.
- Раевская ОА, Дьяконов СА. Особенности хламидийной инфекции. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2023;(4):91–96. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wpiowv>.
- Raevskaya OA, Dyakonov SA. Features of Chlamydia Infection. *StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*. 2023;(4):91–96. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/wpiowv>.
- He W, Jin Y, Zhu H, Zheng Y, Qian J. Effect of Chlamydia trachomatis on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(3):553–567. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05664-6>.
- Hoenderboom BM, van Bergen JEAM, Dukers-Muijters NHTM, Götz HM, Hoebe CPA, de Vries HJC et al. Pregnancies and Time to Pregnancy in Women With and Without a Previous Chlamydia trachomatis Infection. *Sex Transm Dis*. 2020;47(11):739–747. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001247>.
- Reekie J, Roberts C, Preen D, Hocking JS, Donovan B, Ward J, Mak DB, Liu B. Chlamydia trachomatis and the risk of spontaneous preterm birth, babies who are born small for gestational age, and stillbirth: a population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):452–460. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30045-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30045-8).
- Chakraborti Y, Hinkle SN, Jensen JS, Haggerty CL, Darville T, Mumford SL et al. Preconception Chlamydia trachomatis seropositivity and fecundability, live birth, and adverse pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2025;123(6):1072–1081. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.12.017>.
- Хашукоева АЗ, Хлынова СА, Керчелаева СБ, Маркова ЭА, Димитрова ВИ, Бурденко МВ. Урогенитальный хламидиоз: алгоритм ведения и лечения. *Акушерство и гинекология*. 2023;(9):19–24. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/UROGENITALNYI-HLAMIDIOZ-ALGORITM-VEDENIYA-I-LEChENIYA.html>.
- Khashukoeva AZ, Khlynova SA, Kerchelaeva SB, Markova EA, Dimitrova VI, Burdenko MV. Urogenital chlamydia: management and treatment algorithm. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;(9):19–24. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/UROGENITALNYI-HLAMIDIOZ-ALGORITM-VEDENIYA-I-LEChENIYA.html>.
- Аполихина ИА, Маковская ДС. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: курс на рациональную противомикробную и противопаразитарную терапию. *Доктор. Ру*. 2023;22(5):101–104. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-5-101-104>.
- Apolikhina IA, Makovskaya DS. Infectious and inflammatory diseases of the female genital organs: a course on rational antimicrobial and antiparasitic therapy. *Doktor.Ru*. 2023;22(5):101–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-5-101-104>.
- Савичева АМ, Шалепов КВ, Воробьев СВ, Спассиборова ЕВ, Хуснутдинова ТА, Крысанова АА, Будилковская ОВ. *Методы лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции*. СПб.: СПбГПМУ; 2021. 32 с. Режим доступа: <https://bik.sfu-kras.ru/elib/view?id=LANY-RU-LAN-BOOK-174368>.
- Савичева АМ, Шалепов КВ, Воробьев СВ, Спассиборова ЕВ, Хуснутдинова ТА, Крысанова АА, Будилковская ОВ. *Методы лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции*. СПб.: СПбГПМУ; 2021. 32 с. Режим доступа: <https://bik.sfu-kras.ru/elib/view?id=LANY-RU-LAN-BOOK-174368>.
- Дроздовская ПА, Цинзерлинг ВА. Патогенез и патологическая анатомия хламидийных инфекций. *Архив патологии*. 2024;86(5):68–74. <https://doi.org/10.17116/20248605168>.
- Drozhdovskaya PA, Zinserling VA. Pathogenesis and pathological anatomy of chlamydial infections. *Arkhiv Patologii*. 2024;86(5):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/20248605168>.
- Tjahyadi D, Ropii B, Tjandraprawira KD, Parwati I, Djuwantono T, Permadi W, Li T. Female urogenital chlamydia: Epidemiology, chlamydia on pregnancy, current diagnosis, and treatment. *Ann Med Surg*. 2022;75:103448. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103448>.
- Портнягина ЕВ, Раднаев ГГ. *Рациональная антибактериальная терапия и вопросы предупреждения бактериальной резистентности*. Иркутск: ИГМУ; 2022. 135 с. Режим доступа: chrome-extension://efaidnbmninnkpcapcglcfeindmkaj/https://irkgmu.ru/src/downloads/3fe51fc9_ab_portnyagina_e_v_uch_pos_tskms_l.pdf.
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258–1272. <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>.

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.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра научных и клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tioutiounnik@mail.ru

Мирзабекова Джамиля Джарулаевна, к.м.н., врач 1-го акушерского физиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, Jamilya1705@yandex.ru

Кан Наталья Енкиновна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации; заместитель генерального директора по научной работе – директор института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; kan-med@mail.ru

Солдатова Екатерина Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник акушерского отделения института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; katerina.soldatova95@bk.ru

Гайдарова Асият Руслановна, к.м.н., научный сотрудник акушерского отделения института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; 95asiya95@mail.ru

Information about the authors:

Victor L. Tyutyunnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Center for Scientific and Clinical Research, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tioutiounnik@mail.ru

Dzhamilia D. Mirzabekova, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the 1st Obstetric Physiological Department Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Jamilya1705@yandex.ru

Natalia E. Kan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation; Deputy Director General for Research – Director of the Institute of Obstetrics; Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; kan-med@mail.ru

Ekaterina E. Soldatova, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Obstetric Department of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; katerina.soldatova95@bk.ru

Asiyat R. Gaidarova, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Obstetric Department of the Institute of Obstetrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; 95asiya95@mail.ru

Эпигенетические аспекты применения фолатов в период прекоцепции

Е.В. Ших[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh_e_v@staff.sechenov.ru

А.А. Махова, <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>, makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Фолаты (витамин B9) играют ключевую роль в одноуглеродном метаболизме, синтезе нуклеотидов и метилировании ДНК, что делает их критическими для эмбрионального и плацентарного развития. Недостаток фолатов ассоциирован с врожденными пороками, осложнениями беременности и психическими расстройствами, включая перинатальную депрессию. В ряде исследований продемонстрировано, что недостаточное поступление фолата с пищей может привести к нарушению этого пути и снижению уровня метилирования ДНК, которое является основным эпигенетическим фактором, влияющим на активность генов. Во время внутриутробного развития именно состояние метилирования играет важную роль в организации фундаментальных биологических процессов, таких как импринтинг, инактивация X-хромосомы, дифференцировка, плюрипотентность. Цель работы – обобщить современные данные (2023–2025 гг.) о роли фолатов при беременности с акцентом на эпигенетические механизмы, концепцию Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), когнитивные исходы у потомства и возможности персонализированной нутритивной поддержки. В обзоре представлены экспериментальные и клинические данные о влиянии фолатов на эпигенетическую регуляцию, плацентарную функцию и долгосрочное здоровье потомства. Показано, что саплементация снижает риск дефектов нервной трубки, преэклампсии и задержки роста плода. Обсуждается связь фолатного статуса с когнитивным развитием детей и перинатальной депрессией у женщин. Особое внимание уделено биомаркерам мониторинга (фолат эритроцитов, гомоцистеин, B12) и генетическим предикторам (полиморфизмы MTHFR), определяющим необходимость персонализированного подхода. Адекватное обеспечение фолатами в периконцепционный период и во время беременности имеет решающее значение для профилактики акушерских и психических осложнений, а также для формирования долгосрочного здоровья потомства. Персонализированные стратегии саплементации, основанные на биомаркерах и генетических особенностях, представляют собой перспективное направление клинической практики.

Ключевые слова: фолаты, беременность, эпигенетика, DOHaD, когнитивное развитие, перинатальная депрессия, персонализированная нутритивная поддержка

Для цитирования: Ших ЕВ, Махова АА. Эпигенетические аспекты применения фолатов в период прекоцепции. *Медицинский совет*. 2025;19(17):104–112. <https://doi.org/10.21518/ms2025-453>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epigenetic aspects of preconceptional folate supplementation

Evgenia V. Shikh[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Anna A. Makhova, <https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>, makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Folates (vitamin B9) are essential for one-carbon metabolism, nucleotide synthesis, and DNA methylation, playing a central role in embryonic and placental development. Folate deficiency is associated with neural tube defects, pregnancy complications, and mental health disorders, including perinatal depression. Several studies have shown that inadequate dietary intake of folate may disrupt this pathway and reduce DNA methylation, a major epigenetic factor influencing gene activities. DNA methylation during fetal development plays a critical role in regulating fundamental biological processes such as imprinting, X-chromosome inactivation, differentiation, and pluripotency. Objective – to summarize recent evidence (2023–2025) on the role of folates during pregnancy, with a focus on epigenetic mechanisms, the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) concept, offspring cognitive outcomes, and opportunities for personalized nutritional support. The review highlights experimental and clinical findings on the impact of folates on epigenetic regulation, placental function, and long-term offspring health. Supplementation is shown to reduce the risk of neural tube defects, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. Associations between maternal folate status, child cognitive development, and perinatal depression are discussed. Special attention is given to monitoring biomarkers (red blood cell folate, homocysteine, vitamin B12) and genetic predictors (MTHFR polymorphisms) to justify a personalized approach. Adequate folate intake in the periconceptional period and throughout pregnancy is crucial for preventing obstetric and psychiatric complications and shaping favorable long-term offspring outcomes. Personalized supplementation strategies based on biomarkers and genetic data represent a promising avenue for clinical practice.

Keywords: folate, pregnancy, epigenetics, DOHaD, cognitive development, perinatal depression, personalized nutritional support

For citation: Shikh EV, Makhova AA. Epigenetic aspects of preconceptional folate supplementation. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(17):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-453>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Женщинам детородного возраста, нацеленным на реализацию репродуктивных планов, рекомендуется обеспечить достаточный уровень фолатов путем дополнительного приема фолиевой кислоты в период прегравидарной подготовки. Дефицит фолиевой кислоты (ФК) до зачатия ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, включая повышенный риск выкидыша, преждевременных родов и врожденных пороков развития у новорожденного, таких как дефекты нервной трубки (ДНТ), пороки сердца, расщелины полости рта [1, 2]. Необходимость обеспечения адекватного уровня фолиевой кислоты во время беременности стала очевидной из формирования грубых пороков развития, возникающих в результате дефицита фолиевой кислоты, наблюдаемых у животных с нокаутом рецептора фолиевой кислоты-1 (Folr1) и сниженной экспрессией переносчика фолиевой кислоты-1 (Slc19a1) [3], а также в ходе РКИ у людей [2, 4]. Фолат не может синтезироваться организмом человека и должен поступать с пищей или в синтетической форме в виде ФК. Адекватное потребление фолатов в периконцепционном периоде и в I триместре достоверно снижает риск дефектов нервной трубки (ДНТ) и ассоциировано с более благоприятными перинатальными исходами [4]. Во время как первый триместр является критичным периодом для закрытия нервной трубки и формирования мозговых везикул, во втором и третьем триместре происходит массивное увеличение объема мозга, сопровождающееся синаптогенезом и созреванием коры. Таким образом, продолжающееся поступление в организм фолатов на протяжении всей беременности может иметь преимущества, выходящие за рамки предотвращения ДНТ.

Воздействие на плод во внутриутробной среде может влиять на здоровье потомства на протяжении всей его жизни. Это известно как парадигма «истоков здоровья и болезней в развитии» (DOHaD) [5]. Эпигенетические модификации могут влиять на экспрессию генов и, следовательно, на функцию клеток без изменения последовательности ДНК и являются предполагаемыми базовыми механизмами, связывающими воздействие на родителей с созреванием гамет, эмбриональным и фетальным развитием, а также долгосрочными показателями здоровья потомства. В период преемпреконцепции, начинающейся за 14 нед. до зачатия и заканчивающейся через 10 нед. после зачатия, происходят значительные эпигенетические модификации, которые могут иметь последствия на протяжении всей жизни [6]. Внутриутробно правильное метилирование ДНК *de novo* необходимо для ключевых биологических процессов, участвующих в регуляции экспрессии генов во время развития и дифференцировки [7]. Таким

образом, период преемпреконцепции и беременности является уязвимым временным интервалом для эпигенетических нарушений. Одноуглеродный метаболизм обеспечивает образование метильных групп, необходимых, помимо прочего, для метилирования ДНК.

Фолаты (витамин B9) играют фундаментальную роль в одноуглеродном обмене, участвуя в синтезе нуклеотидов и метилировании биомолекул, что делает их ключевыми регуляторами эмбриогенеза и плацентарной функции. Фолат вместе с S-аденозилметионином (SAM), S-аденозилгомоцистеином (SAH), гомоцистеином и витаминами B6 и B12 является важным фактором, который может модулировать одноуглеродный метаболизм и влиять на обеспечение метильных групп для метилирования ДНК через сложный путь биосинтеза. В ряде исследований продемонстрировано, что недостаточное потребление фолата может привести к нарушению этого пути и снижению уровня метилирования ДНК, которое является основным эпигенетическим фактором, влияющим на активность генов. Во время внутриутробного развития именно состояние метилирования играет важную роль в организации фундаментальных биологических процессов, таких как импринтинг, инактивация X-хромосомы, дифференцировка, плюрипотентность. Опубликованные в научной литературе данные подчеркивают важность метилирования ДНК и импринтинга в плаценте как для развития плаценты, так и для роста и развития плода. Плацента обеспечивает поступление питательных веществ от матери к новорожденному и защищает новорожденного от воздействия вредных веществ, следовательно, аномальные уровни метилирования плацентарной ДНК значимо влияют на развитие плода [8].

В отечественной клинической практике проблема усугубляется распространенным дефицитом фолатов, йода, витамина D, омега-3 ПНЖК, что требует рационального подхода к саплементации и персонализированного мониторинга ее результатов [9]. В последние годы появились убедительные данные о локус-специфических эпигенетических эффектах фолата в плаценте, влияющих на регуляцию генов роста и стресс-ответа, а также о связи фолатного статуса с риском перинатальной депрессии [7–10]. Цель обзора – систематизировать современные данные о роли фолатов при беременности с акцентом на эпигенетику, профилактику перинатальных осложнений и психического неблагополучия.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ФОЛАТОВ

Фолиевая кислота (ФК) – синтетическая окисленная форма фолатов, требующая восстановления до тетрагидрофолата и дальнейшего превращения в 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) – основного донора метильных

групп в реакциях реметилирования гомоцистеина в метионин с образованием S-аденозилметионина (SAM) – универсального метильного донора для ДНК/РНК/белков. Активная форма 5-МТГФ присутствует в плазме и эритроцитах и обладает лучшей биодоступностью у части пациентов, особенно при полиморфизмах фермента МТНFR (например, С677Т), что оправдывает применение L-метилфолата в персонализированных схемах нутриентной поддержки.

Во время беременности повышается потребность в фолатах в связи с интенсивным клеточным делением и активацией метаболических путей; дефицит фолата ведет к гипергомоцистеинемии и нарушению ангиогенеза плаценты, повышая риск фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов, преэклампсии и низкой массы тела при рождении [9, 10].

Применение комплексов, содержащих разные формы фолатов, практически и патогенетически обосновано для населения Российской Федерации. Именно комбинация фолиевой кислоты и метафолина обеспечивает безопасное насыщение эритроцитов фолатами за достаточно короткое время. При этом исключен риск передозировки фолиевой кислоты у пациенток с генетически детерминированной недостаточностью ферментов фолатного цикла [11].

Не следует забывать, что назначение врачами метафолина как единственного источника фолиевой кислоты решает исключительно проблему гипергомоцистеинемии, в то время как для остальных, не менее важных реакций (синтеза пуринов, превращения серина, глицина, гистидина и пр.) необходим тетрагидрофолат (дважды восстановленная форма фолиевой кислоты). Доступность последнего зависит от скорости синтеза метионина.

Дополнительное поступление тетрагидрофолата обеспечивается дотацией окисленной формы фолиевой кислоты и пищевыми фолатами, что особенно важно именно на этапе планирования и в первом триместре беременности.

Фолаты в клинических рекомендациях «Нормальная беременность»

Прекоцепционная саплементация ФК (0,4–0,8 мг/сут) снижает риск ДНТ; этот вывод подтвержден на уровне международных и национальных рекомендаций (ВОЗ, USPSTF, ACOG)^{1,2} [12]. Кроме профилактики ДНТ, фолаты ассоциируются со снижением частоты преждевременных родов и фетоплацентарной недостаточности, что, вероятно, опосредуется нормализацией гомоцистеина и поддержкой плацентарного ангиогенеза [9]. В российских клинических рекомендациях «Нормальная беременность» (редакции 2023–2025 гг.) базовая саплементация фолиевой кислотой в I триместре и йодом/витамином D на протяжении беременности занимает центральное место [13, 14].

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Нормальная беременность» рекомендуется назначить прием фолиевой кислоты пациентке, планирующей беременность (на прегравидарном этапе),

за 2–3 мес. до наступления беременности и на протяжении первых 12 нед. беременности в дозе 400–800 мкг в день с целью снижения риска дефекта нервной трубки. Доза фолиевой кислоты зависит от риска возникновения дефектов нервной трубки. Высокий риск – при наличии дефекта нервной трубки в анамнезе или семейном анамнезе, наличии синдрома мальабсорбции у женщины. Фолиевая кислота может быть назначена как монопрепарат или в составе поливитаминов и поливитаминов в комбинации с минеральными веществами [13].

ФОЛАТЫ КАК РЕГУЛЯТОР ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ В КОНТЕКСТЕ DOHaD

Плацента является центральным звеном концепции Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), т. е. именно через нее реализуется влияние ранней среды и нутритивного статуса матери на рост и развитие плода. Нарушения плацентарной функции ассоциированы с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами, а также с повышенным риском хронических заболеваний у потомства в более позднем возрасте [6].

Функция плаценты чувствительна к факторам окружающей среды. Курение и ожирение матери связаны с нарушением плацентарного кровотока и изменениями экспрессии генов, участвующих в регуляции роста плода [1, 2]. Физическая активность до и в начале беременности снижает риск преэклампсии, вероятно, за счет улучшения эндотелиальной функции и перфузии плаценты. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ассоциировано с повышенным риском задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и преждевременных родов, что также связано с изменениями в плацентарной морфологии [2].

Фолаты участвуют в регуляции ангиогенеза и метилирования ДНК в плацентарной ткани, влияя на экспрессию генов, ответственных за транспорт питательных веществ и инвазию трофобласта [4]. Адекватное питание в первом триместре и периконцепционный прием фолиевой кислоты ассоциированы с более низким сопротивлением в маточных и пупочных артериях во II–III триместрах беременности. Высокое сопротивление кровотоку на этих сроках связано с повышенным риском преэклампсии и задержки роста плода [1].

В ряде результатов РКИ и опубликованных систематических обзорах продемонстрировано, что добавки микронутриентов, включая фолиевую кислоту, оказывают влияние на ряд плацент-зависимых исходов, таких как преэклампсия, малая масса тела плода для гестационного возраста, преждевременные роды и мертворождение [5]. Помимо этого, в ряде метаанализов дефицит фолатов указан среди факторов питания, достоверно ассоциированных с повышенным риском преэклампсии [6].

Таким образом, фолаты не только критичны для ранних этапов эмбриогенеза, но и играют ключевую роль в поддержании нормальной функции плаценты, снижая риск осложнений беременности и формируя благоприятные долгосрочные исходы у потомства (табл. 1).

¹ World Health Organization. Daily iron and folic acid supplementation during pregnancy. WHO eLENA. 2025. Available at: https://www.who.int/elena/titles/daily_iron_pregnancy/en.

² World Health Organization. Periconceptional folic acid supplementation. WHO eLENA. Available at: https://www.who.int/elena/titles/folate_periconceptional/en.

● **Таблица 1.** Роль фолатов в профилактике перинатальных осложнений

● **Table 1.** The role of folates in the prevention of perinatal complications

Осложнение	Потенциальный механизм	Данные/рекомендации
Дефекты нервной трубки (ДНТ)	Обеспечение метилирования и синтеза нуклеотидов в раннем нейроразвитии	Прекоцепционная ФК 0,4–0,8 мг/сут (КР «Нормальная беременность»)
Преэклампсия	Нормализация уровня гомоцистеина; поддержка эндотелиальной функции/ангиогенеза	Результаты наблюдательных исследований
Преждевременные роды	Поддержка плацентарной перфузии/метаболизма	Обсервационные клинические исследования
Фетоплацентарная недостаточность/ЗРП	Плацентарный ангиогенез и эпигенетическая регуляция	Обзоры

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФОЛАТОВ: ОТ ПЛАЦЕНТЫ К ДОЛГОСРОЧНЫМ ИСХОДАМ

Эпигенетические модификации, включая метилирование ДНК, являются предложенными механизмами, объясняющими влияние родительского воздействия на развитие плода и здоровье на протяжении всей жизни. Микронутриенты, включая фолат, холин и витамин В12, обеспечивают организм метильными группами для одноуглеродного метаболизма и последующих процессов метилирования ДНК. Изменения, связанные с развитием и гистологической дифференцировкой, сопровождаются изменениями в эпигеноме, в частности метилированием ДНК, а фолаты являются основным компонентом цикла донора метильной группы. Известно, что метилирование ДНК контролирует экспрессию генов в различных классах генов, включая импринтированные гены (многие из которых экспрессируются в мозге), гены на неактивной X-хромосоме, гены зародышевой линии и ретротранспозоны [14].

В то время как метилирование ДНК в пределах промотора или энхансера генов связано с транскрипционной репрессией, при расположении в теле гена (GB) оно может способствовать экспрессии [15]. Метилирование ДНК важно для эмбрионального развития, поскольку эмбрионы мышей с мутациями DNMT не выживают при рождении. Во многих наблюдательных исследованиях также сообщается об изменениях метилирования ДНК генов, участвующих в нарушениях нейроразвития [16].

Данные, полученные преимущественно в ходе исследований на животных, указывают на то, что нарушения в одноуглеродном метаболизме во время беременности могут вызывать длительные изменения метилирования ДНК у потомства [17]. Известным примером, опубликованным в научной литературе, является увеличение метилирования ДНК регулирующего локуса, обусловленное диетой с добавлением метила, которую давали беременным самкам мышей агутти, что приводило к снижению

экспрессии гена агутти у их потомства, что, в свою очередь, приводило к снижению ожирения и изменению окраски шерсти [18]. Установленным является то, что у потомства женщин, которые проводили саплементацию фолиевой кислотой в период прекоцепции, наблюдалось более высокое метилирование IGF2 в крови [19]. Это показывает, что нутритивная поддержка, особенно компонентами одноуглеродного метаболизма, играет решающую роль в раннем эпигенетическом программировании жизни ребенка с потенциальными последствиями для здоровья на протяжении всей жизни [7].

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА МЕТИЛИРОВАНИЕ, СПЕЦИФИЧНОЕ ДЛЯ ПЛАЦЕНТЫ

Экспериментальные исследования на животных показали, что дефицит фолиевой кислоты у самок мышей приводит к снижению общего уровня метилирования ДНК плаценты, а также к нарушениям транскриптома и метилома, причем пол плода модифицировал спектр затронутых генов [20, 21].

У человека знания о влиянии диеты на плацентарный метилом ограничены, однако изменения метилирования, связанные с другими факторами воздействия на организм матери, изучены шире. Так, использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ассоциировано со снижением метилирования в областях H19 и MEST и повышенной экспрессией H19 [22]. В исследованиях плацент, полученных после ЭКО/ИКСИ (ART), описаны эпигенетические изменения в генах липидного обмена, включая снижение метилирования с последующей повышенной экспрессией INSIG1 и SREBF1, регулирующих метаболизм холестерина, со снижением уровня метилирования [23]. Психосоциальные факторы также оказывают влияние: материнская депрессия и тревожность ассоциированы с глобальной гипометилацией плаценты и изменением экспрессии стресс-ассоциированных генов [24].

В ряде исследований изучено непосредственное влияние материнской диеты и нутритивной поддержки на плацентарное метилирование. Пренатальный прием мультивитаминов ассоциирован с умеренным снижением метилирования в CpG-сайтах, связанных с путями нейронального развития [25]. Ключевую роль в этом контексте играет фолат: его транспорт в плаценте обеспечивают три механизма – рецептор фолата α (FR α), восстановленный переносчик фолата (RFC) и протон-сопряженный переносчик фолата (PCFT) [26, с. 345–365]. Отмечено, что экспрессия FR α ниже в недоношенных плацентах и коррелирует с гиперметилированием на плодной стороне, что сопровождается изменением соотношения фолата и витамина В12 в пуповинной крови [27]. При задержке внутриутробного развития выявлялось снижение транспорта фолата через RFC в синцитиотрофобластах [28].

Результаты современных исследований подчеркивают, что влияние фолата на плацентарный метилом носит преимущественно локус-специфический характер, затрагивая регуляторные области генов, связанных с ростом,

энергетическим обменом и стресс-ответом (*IGF2/H19*, *RXRA*, *NR3C1*, *LEP*, *MEG3*), а не глобальные уровни метилирования (табл. 2) [7, 8]. Систематический обзор 2024 г. (22 исследования) показал устойчивые ассоциации между показателями одноуглеродного обмена и плацентарным метилированием, подтверждая значение фолатного статуса в программировании плаценты [7].

Результаты проведенных интервенционных исследований усиливают причинно-следственную интерпретацию. В когорте FACT (Folic Acid Clinical Trial) продолжение приема фолиевой кислоты во II–III триместрах ассоциировалось с изменениями метилирования генов, ответственных за неврологическое развитие у потомства, что сопровождалось улучшением когнитивных и психосоциальных показателей [29, 30]. Доступность фолата и S-аденозилметионина (SAM) в период периконцепции также определяет характер плацентарного метилома [8].

Клиническая значимость этих находок заключается в том, что плацентарный эпигеном тесно связан с осложнениями беременности (преэклампсия, задержка роста плода). Систематические обзоры последних лет подчеркивают важность мониторинга обеспеченности нутриентами, необходимыми для одноуглеродного обмена, как потенциальной профилактики неблагоприятных исходов беременности [31, 32]. При этом неблагоприятные факторы окружающей среды (фталаты, фенолы, тяжелые металлы) способны модифицировать плацентарное метилирование, а адекватный фолатный статус рассматривается как возможный защитный модератор этих эффектов [33].

ФОЛАТЫ И КОГНИТИВНЫЕ ИСХОДЫ У ПОТОМСТВА

Концепция Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) подчеркивает значимость нутритивного статуса матери в формировании долгосрочного здоровья ребенка. Одним из наиболее убедительных примеров является влияние фолатов на когнитивные и психосоциальные исходы.

Рандомизированное исследование FASSTT продемонстрировало, что продолжение приема фолиевой кислоты (400 мкг/сут) во II–III триместрах беременности улучшает когнитивные и психосоциальные показатели детей вплоть до 11 лет [33]. Эпигенетический анализ пуповинной крови выявил изменения метилирования в генах, отвечающих за формирование и развитие ЦНС (*CES1*, *PRKAR1B*, *HEATR2*, *PDE4C*), коррелирующие с транскрипционной активностью [34].

Профили метилирования в пуповинной крови хорошо коррелировали с эпигенетическими паттернами в мозге плода на поздних сроках беременности, что подчеркивает биологическую достоверность полученных данных. Эти результаты демонстрируют измеримые эпигенетические различия в нейрональных генах, отвечающих за регуляцию транскрипции, и согласуются с улучшением когнитивных и психосоциальных показателей у потомства [34, 35]. Современные когортные данные расширяют эти выводы. В исследовании J ECS (Япония, 2023 г.) дети матерей, начавших прием ФК до беременности или в первые 12 нед.,

• **Таблица 2.** Эпигенетические мишени, ассоциированные с фолатным статусом

• **Table 2.** Epigenetic targets associated with folate status

Лocus/ген	Тип изменения	Потенциальная клиническая связь
IGF2/H19	Дифференциальное метилирование регуляторных областей	Рост плода, задержка развития плода
NR3C1 (глюкокортикоидный рецептор)	Метилирование промотора	Регуляция стресс-ответа, риск преждевременных родов и преэклампсии
RXRA, LEP	Лocus-специфические изменения DNAm	Метаболизм, плацентарная функция
ZFP57/импринтинг-регионы	Изменение DNAm при интервенции ФК	Передача эпигенетических меток потомству

имели статистически значимо более высокие языково-социальные и когнитивные показатели в возрасте 4 лет по сравнению с детьми женщин, не использовавших фолиевую кислоту [36]. В канадской когорте MIREC (2024) было показано, что при воздействии свинца во время беременности (определялось по уровням свинца в крови беременной женщины) адекватный уровень фолата в плазме/эритроцитах матери или прием ≥ 400 мкг/сут ФК снижал риск расстройств аутистического спектра у детей в возрасте 3–4 лет, особенно у детей – носителей определенных вариантов гена *MTHFR* (например, *C677T*), т. к. у них выше потребность в фолате для метилирования [37]. Наконец, в обзорах 2025 г. подчеркивается, что периконцепционная (\approx за 3 мес. до беременности + I триместр) и пролонгированная (в течение всей беременности) саплементация ФК играет защитную роль в отношении риска нейropsychиатрических расстройств у потомства, включая депрессию и расстройства аутистического спектра [29].

Таким образом, адекватное обеспечение фолатами в течение всей беременности не только снижает риск врожденных пороков развития, но и оказывает долгосрочное нейропротективное влияние, реализующееся через эпигенетические механизмы, оптимизацию нейротрансмиссивных систем и снижение чувствительности к неблагоприятным факторам окружающей среды.

ФОЛАТЫ И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ДЕПРЕССИЯ: МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Перинатальная депрессия (ПНД) встречается у 10–20% женщин, а в отдельных группах риска (низкий социально-экономический статус, соматическая коморбидность, генетическая предрасположенность) – до 25% случаев [38, 39]. Депрессия приводит к повышенному риску осложненного течения беременности, нарушениям формирования материнско-детской привязанности, задержке когнитивного развития ребенка и увеличению вероятности послеродовых аффективных расстройств [40]. В большом количестве исследований показано, что депрессия

может быть ассоциирована с дефицитом фолиевой кислоты. Установлена взаимосвязь между дефицитом фолиевой кислоты и повышенным риском депрессии, более тяжелыми симптомами депрессии, более продолжительными эпизодами депрессии, повышенным риском рецидива симптомов депрессии и неудовлетворительным ответом на фармакотерапию антидепрессантами.

Фолаты занимают центральное место в одноуглеродном обмене и участвуют в нескольких патогенетических каскадах, связанных с ПНД (перинатальной депрессией):

Моноаминовая гипотеза. L-метилфолат является коферментом синтеза тетрагидробиоптерина (BH4), необходимого для активации ферментов триптофангидроксилазы и тирозингидроксилазы. Недостаток этого соединения критичен для образования серотонина, дофамина и норадреналина, уровень которых снижен при депрессии [41, 42].

Эпигенетическая регуляция. Фолаты обеспечивают метилирование промоторных областей генов, включая *NR3C1* (кодирует рецептор глюкокортикоидов). Гипометилирование этих участков ассоциировано с гиперактивностью оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (HPA) и повышенной стресс-реактивностью у женщин с ПНД [43].

Гомоцистеиновая гипотеза. Дефицит фолатов приводит к гипергомоцистеинемии, вызывающей эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс и нейротоксичность за счет активации NMDA-рецепторов [44]. Дефицит фолиевой кислоты в сочетании с другими факторами, такими как прием лекарств и генетическая предрасположенность, может способствовать гипергомоцистеинемии. Этот метаболический дисбаланс может нарушить цикл метилирования, что приводит к снижению уровня S-аденозилметионина (SAMe) и повышению уровня S-аденозилгомоцистеина (SAH). Одним из последствий повышенного уровня гомоцистеина и снижения уровня SAMe является активация рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), которые играют роль в возбуждающей нейротрансмиссии. Чрезмерная активация рецепторов NMDA может нарушить тонкий баланс нейротрансмиссивных систем, способствуя нейрональной эксайтотоксичности и окислительному стрессу. Нарушенная функция эндотелия и повышенная продукция активных форм кислорода (ROS), связанные с гипергомоцистеинемией, также могут оказывать негативное воздействие на состояние сосудов. Дисфункция эндотелия может нарушить кровоток и доставку питательных веществ в мозг, что еще больше усугубляет повреждение нейронов и приводит к проявлению клинических симптомов дисфории.

Воспалительная гипотеза. У женщин с ПНД часто выявляют повышенный уровень провоспалительных цитокинов, включая IL-6. Фолаты обладают противовоспалительными свойствами и снижают концентрацию IL-6, что способствует восстановлению синтеза моноаминов [45].

Нейротрофическая гипотеза. Фолаты повышают экспрессию мозгового нейротрофического фактора (BDNF), дефицит которого связан с тяжелым течением депрессии и неудовлетворительным ответом на лечение [46].

Исследования продемонстрировали решающую роль 5-HT, дофамина и норадреналина в работе мозга, когнитивных способностях, мотивации, самоконтроле и реакции на стресс. Уровень этих нейротрансмиттеров снижен в гипоталамусе у пациентов с депрессией. Многочисленные клинические исследования предоставили доказательства наличия потенциальной связи между дефицитом фолиевой кислоты и депрессией: дефицит фолиевой кислоты связан с повышенным риском развития депрессии, а также с более тяжелыми симптомами депрессии, более длительными эпизодами депрессии и повышенной вероятностью рецидива симптомов депрессии. Основная нейробиологическая теория, лежащая в основе патогенеза большого депрессивного расстройства, подтверждает значимое участие моноаминовых нейротрансмиттеров, таких как серотонин (5HT), норадреналин (NE) и дофамин (DA). Нейротрансмиттеры действуют в определенных нейронных сетях в мозге, которые играют роль в развитии депрессивных состояний. Тетрагидробиоптерин (BH4) является еще одним важным кофактором, участвующим в синтезе нейротрансмиттеров. BH4 необходим для синтеза нескольких нейротрансмиттеров, включая 5HT, DA и оксид азота. Фолаты участвуют в синтезе BH4, способствуя регенерации BH4 из его окисленной формы. Низкий уровень фолата может привести к снижению уровня DA, NE и 5HT, тем самым формируя нейрхимическую восприимчивость к депрессии.

Клинические данные. Многочисленные наблюдательные исследования показали, что низкий уровень фолатов в плазме и эритроцитах ассоциирован с повышенным риском депрессивных расстройств, включая ПНД [41–43]. Метаанализы последних лет (2023–2024 гг.) подтвердили, что фолатная саплементация достоверно снижает выраженность симптомов депрессии. Наибольший эффект наблюдается при длительности приема ≥ 10 нед. и использовании L-метилфолата в составе адьювантной терапии [42, 47].

Натуралистические исследования подтвердили, что L-метилфолат эффективен у женщин с резистентной депрессией, включая ПНД, и хорошо переносится, что особенно важно для минимизации лекарственной нагрузки в перинатальном периоде [48, 49].

Персонализированная нутритивная психиатрия

Полиморфизмы гена *MTHFR* (например, C677T) снижают эффективность превращения фолиевой кислоты в активный L-метилфолат и повышают риск депрессивных расстройств [50]. У таких женщин применение L-метилфолата вместо синтетической ФК может быть более обоснованным. Мониторинг уровня фолатов в эритроцитах, гомоцистеина и витамина B12 позволяет индивидуализировать микронутриентную поддержку.

Исследования 2025 г. подчеркивают перспективность использования эпигенетических биомаркеров (метилирование *NR3C1*, уровни BDNF, IL-6) для прогнозирования риска ПНД и персонализации нутритивной поддержки [51]. Включение фолатов в комплексную профилактическую стратегию (вместе с витамином D, омега-3 ПНЖК,

пробиотиками) рассматривается как часть системной нутритивной психиатрии.

Следует подчеркнуть, что нейрометаболические механизмы в психиатрии, и в частности при перинатальной депрессии, остаются перспективными, но пока недостаточно изученным направлением. Традиционный акцент на поиске новых психотропных препаратов постепенно смещается в сторону комплексной оценки одноуглеродного метаболизма, который тесно связан с синтезом нейромедиаторов и эпигенетической регуляцией.

Фолиевая кислота и ее активная форма L-метилфолат представляют собой многообещающие интервенции. Соединения демонстрируют эффективность как в виде адъювантной терапии к антидепрессантам, так и потенциально в режиме монотерапии у отдельных пациентов. Преимущества связаны с хорошей переносимостью, безопасностью в перинатальном периоде и возможностью снизить лекарственную нагрузку на организм женщины.

Особого внимания заслуживает интеграция фолатной терапии с современными направлениями биологической психиатрии, такими как модуляция NMDA-рецепторов, противовоспалительные подходы и исследование оси «кишечник – мозг». Персонализированная медицина, основанная на генетическом тестировании (например, полиморфизмы *MTHFR*) и мониторинге биомаркеров (гомоцистеин, SAM, уровень фолатов и B12), может повысить эффективность терапии и улучшить прогноз (табл. 3) [51].

Натуралистические и клинические исследования показывают, что L-метилфолат эффективен в резистентных случаях депрессии, включая перинатальную, и может рассматриваться как перспективное дополнение к стандартным методам лечения. Параллельно обсуждается комбинированная нутритивная поддержка (витамин D, омега-3 ПНЖК), однако именно фолат занимает центральное место в рамках одноуглеродного метаболизма. Широкое клиническое применение фолатов в психиатрии позволит не только расширить терапевтический арсенал, но и приблизиться к реализации принципов системной и персонализированной психиатрии [52].

БИОМАРКЕРЫ МОНИТОРИНГА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД

Персонализация саплементации фолатами целесообразна при наличии факторов риска (MTHFR-полиморфизмы, гипергомоцистеинемия, ограничительные диеты, заболевания ЖКТ). Мониторинг биомаркеров позволяет оценивать обеспеченность и оптимизировать дозы/формы фолата.

● **Таблица 3.** Ключевые биомаркеры фолатного статуса
● **Table 3.** Key biomarkers for assessing folate status

Биомаркер	Клиническое значение	Референс/целевой диапазон
Фолат плазмы	Отражает недавнее потребление	>10 нг/мл (≈22,6 нмоль/л)
Фолат эритроцитов	Долгосрочная обеспеченность (3–4 мес.)	>400 нг/мл (≈906 нмоль/л)
Гомоцистеин	Повышение при дефиците фолата/B12; ассоциации с преэклампсией/ССЗ	<10–12 мкмоль/л
B12 (сыворотка, голотранскобаламин)	Дифференциация дефицита B12 vs. фолаты	В пределах референсных значений
MTHFR (C677T/A1298C)	Сниженная эффективность превращения ФК → 5-ТГФ	Генетический тест (при показаниях)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фолиевая кислота важна для модуляции одноуглеродного метаболизма и метилирования ДНК. Дефицит фолиевой кислоты во время беременности связан с повышенным риском неблагоприятных исходов для здоровья. Ключевую роль в развитии плода играет плацента. Поскольку метилирование ДНК плаценты играет определяющую роль в развитии как плаценты, так и плода, изучение роли фолиевой кислоты в поддержании функции плаценты и степени модуляции метилирования ДНК в плаценте может иметь важное значение для понимания влияния потребления фолиевой кислоты на течение беременности и исходы для здоровья.

Фолаты – ключевой модуль одноуглеродного обмена, определяющий эпигенетический ландшафт плаценты и раннего развития плода. Нарастающий массив данных подтверждает локус-специфическое влияние фолатного статуса на метилирование генов роста и стресс-оси, а также клинические преимущества периконцепционной и ранней гестационной саплементации для профилактики ДНТ и, вероятно, снижения риска ряда акушерских осложнений. В контексте психического здоровья фолат демонстрирует адъювантную эффективность в уменьшении симптомов депрессии. Персонализированный подход к пациенткам с учетом биомаркеров (фолат эритроцитов, гомоцистеин, B12) и генетических особенностей (MTHFR) является перспективным и существенно повышает безопасность и результативность нутритивной поддержки.



Поступила / Received 28.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2025
Принята в печать / Accepted 25.09.2025

Список литературы / References

- Путинцева АВ, Ших ЕВ. Ассоциация полиморфизма генов ферментов фолатного цикла и риска развития осложнений беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(2):28–32. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-2-28-32>.
- Putintseva AV, Shikh EV. Association of genetic polymorphisms of folate cycle enzymes with risk of pregnancy complications. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2023;22(2):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-2-28-32>.
- Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, Chelmos D, Coker TR, Davis EM et al. Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*. 2023;330(5):454–459. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.12876>.

3. Балашова МС, Никитин ИА, Орлова ОЮ, Муталлибзода Ш, Ширяева ММ, Семейкина ВИ, Жученко НА. Потребление фолатов: обзор литературы и результаты анкетирования с помощью адаптированного опросника Food Frequency Questionnaire. *Вопросы диетологии*. 2023;13(1):21–29. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-1-21-29>.
4. Balashova MS, Nikitin IA, Orlova OYu, Mutallibzoda Sh, Shiryayeva MM, Semeykina VI, Zhuchenko NA. Folate intake: literature review and results of an adapted Food Frequency Questionnaire. *Nutrition*. 2023;13(1):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-1-21-29>.
5. Ших ЕВ, Махова АА. Вопросы выбора формы фолата для коррекции фолатного статуса. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):33–40. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.33-40>.
6. Shikh EV, Makhova AA. Problems in the choice of a folate formulation for correction of folate status. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(8):33–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.33-40>.
7. Konwar Ch, Del Gobbo G, Yuan V, Robinson WP. Considerations when processing and interpreting genomics data of the placenta. *Placenta*. 2019;84:57–62. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.01.006>.
8. Bianco-Miotto T, Craig JM, Gasser YP, van Dijk SJ, Ozanne SE. Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(5):513–519. <https://doi.org/10.1017/S2040174417000733>.
9. van Vliet MM, Schoenmakers S, Gribnau J, Steegers-Theunissen RPM. The one-carbon metabolism as an underlying pathway for placental DNA methylation – a systematic review. *Epigenetics*. 2024;19(1):2318516. <https://doi.org/10.1080/15592294.2024.2318516>.
10. van Otterdijk SD, Klett M, Boerries M, Michels KB. The impact of pre-pregnancy folic acid intake on placental DNA methylation in a fortified cohort. *FASEB J*. 2023;37(1):e22698. <https://doi.org/10.1096/fj.202200476RR>.
11. Ших ЕВ, Махова АА. Эндемичность территории по дефициту микронутриентов как критерий формирования состава базового витаминно-минерального комплекса для периконцепционного периода. *Акушерство и гинекология*. 2018;(10):25–32. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.25-32>.
12. Shikh EV, Makhova AA. The endemicity of an area in terms of micronutrient deficiencies as a criterion for compounding a basic vitamin-mineral complex for the periconceptional period. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(10):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.25-32>.
13. Ших ЕВ, Махова АА. Ключевые микронутриенты репродуктивного периода – фолаты и докозагексаеновая омега-3 полиненасыщенная кислота – в профилактике перинатальной депрессии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(2):78–84. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-78-84>.
14. Shikh EV, Makhova AA. Key micronutrients of the reproductive period – folates and docosahexaenoic omega-3 polyunsaturated acid – in prevention of perinatal depression. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(2):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-78-84>.
15. Михайлюкова ВА. Идеальный фолат: миф или реальность? *Доктор.Ру*. 2020;19(8):55–60. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60>.
16. Mikhailuykova VA. An Ideal Folate: Myth or Reality? *Doctor.Ru*. 2020;19(8):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-8-55-60>.
17. АСОГ Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e78–e89. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003013>.
18. Долгушина НВ, Шамаков РГ, Баранов ИИ, Баев ОР, Павлович СВ, Прялухин ИА и др. *Нормальная беременность: клинические рекомендации*. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/288_2.
19. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet*. 2013;14(3):204–220. <https://doi.org/10.1038/nrg3354>.
20. Greenberg MVC, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(10):590–607. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0159-6>.
21. McKee SE, Zhang S, Chen L, Rabinowitz JD, Reyes TM. Perinatal high fat diet and early life methyl donor supplementation alter one carbon metabolism and DNA methylation in the brain. *J Neurochem*. 2018;145(5):362–373. <https://doi.org/10.1111/jnc.14319>.
22. Korsmo HW, Jiang X. One carbon metabolism and early development: a diet-dependent destiny. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(8):579–593. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.05.011>.
23. Cooney CA, Dave AA, Wolff GL. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *J Nutr*. 2002;132(Suppl. 8):2393S–2400S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2393S>.
24. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, Lindemans J, Siebel C, Steegers EA et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS ONE*. 2009;4(11):e7845. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007845>.
25. Mahajan A, Sapehia D, Thakur S, Mohanraj PS, Bagga R, Kaur J. Effect of imbalance in folate and vitamin B12 in maternal/parental diet on global methylation and regulatory miRNAs. *Sci Rep*. 2019;9(1):17602. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54070-9>.
26. Gabory A, Ferry L, Fajardy I, Jouneau L, Gothié JD, Vigé A et al. Maternal diets trigger sex-specific divergent trajectories of gene expression and epigenetic systems in mouse placenta. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e47986. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047986>.
27. Nelissen EC, Dumoulin JC, Daunay A, Evers JL, Tost J, van Montfort AP. Placentas from pregnancies conceived by IVF/ICSI have a reduced DNA methylation level at the H19 and MEST differentially methylated regions. *Hum Reprod*. 2013;28(4):1117–1126. <https://doi.org/10.1093/humrep/des459>.
28. Lou H, Le F, Zheng Y, Li L, Wang L, Wang N et al. Assisted reproductive technologies impair the expression and methylation of insulin-induced gene 1 and sterol regulatory element-binding factor 1 in the fetus and placenta. *Fertil Steril*. 2014;101(4):974–980. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.034>.
29. Chen J, Li Q, Rialdi A, Mystal E, Ly J, Finik J et al. Influences of Maternal Stress during Pregnancy on the Epi/genome: Comparison of Placenta and Umbilical Cord Blood. *J Depress Anxiety*. 2014;3(2):152. <https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000152>.
30. Dou JF, Middleton LYM, Zhu Y, Benke KS, Feinberg JJ, Croen LA et al. Prenatal vitamin intake in first month of pregnancy and DNA methylation in cord blood and placenta in two prospective cohorts. *Epigenetics Chromatin*. 2022;15(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13072-022-00460-9>.
31. Castaño-Moreno R, Piñuñeri ER, Peñailillo R, Casanello P, Llanos M, Ronco AM. Chapter 18 – Folate transport in placentas. In: Patel VB (ed). *Molecular Nutrition: Vitamins*. Academic Press; 2020; pp. 345–365. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811907-5.00009-9>.
32. Piñuñeri R, Castaño-Moreno E, Llanos MN, Ronco AM. Epigenetic regulation of folate receptor- α (FOLR1) in human placenta of preterm newborns. *Placenta*. 2020;94:20–25. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.03.009>.
33. Chen YY, Gupta MB, Grattner R, Powell TL, Jansson T. Down-regulation of placental folate transporters in intrauterine growth restriction. *J Nutr Biochem*. 2018;59:136–141. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.06.003>.
34. Ondičová M, Irwin RE, Thursby SJ, Hilman L, Caffrey A, Cassidy T et al. Folic acid intervention during pregnancy alters DNA methylation, affecting neural target genes through two distinct mechanisms. *Clin Epigenetics*. 2022;14(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01282-y>.
35. Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, Strain JJ, Lees-Murdock DJ, McNulty BA et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(4):566–575. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx069>.
36. Saintry R, Silver MJ, Prentice AM, Monk D. The influence of early environment and micronutrient availability on developmental epigenetic programming: lessons from the placenta. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1212199. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1212199>.
37. Basak S, Mallick R, Navya Sree B, Duttaray AK. Placental Epigenome Impacts Fetal Development: Effects of Maternal Nutrients and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2024;16(12):1860. <https://doi.org/10.3390/nu16121860>.
38. Jedynek P, Siroux V, Broséus L, Tost J, Busato F, Gabet S et al. Epigenetic footprints: Investigating placental DNA methylation in the context of prenatal exposure to phenols and phthalates. *Environ Int*. 2024;189:108763. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108763>.
39. Caffrey A, Irwin RE, McNulty H, Strain JJ, Lees-Murdock DJ, McNulty BA et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(4):566–575. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx069>.
40. Ondičová M, Irwin RE, Thursby SJ, Hilman L, Caffrey A, Cassidy T et al. Folic acid intervention during pregnancy alters DNA methylation, affecting neural target genes through two distinct mechanisms. *Clin Epigenet*. 2022;14(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01282-y>.
41. Nishigori H, Nishigori T, Obara T, Suzuki T, Mori M, Imaizumi K et al. Prenatal folic acid supplement/dietary folate and cognitive development in 4-year-old offspring from the Japan Environment and Children's Study. *Sci Rep*. 2023;13(1):9541. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-56484-8>.
42. Alampy JD, Lanphear BP, MacFarlane AJ, Oulhote Y, Braun JM, Muckle G et al. Combined Exposure to Folate and Lead during Pregnancy and Autistic-Like Behaviors among Canadian Children from the MIREC Pregnancy and Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 2024;132(10):107003. <https://doi.org/10.1289/EHP14479>.
43. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord*. 2017;219:86–92. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.003>.
44. Shorey S, Chee CYI, Ng ED, Chan YH, Tam WWS, Chong YS. Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2018;104:235–248. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.001>.
45. Shidhaye P, Giri P. Maternal depression: a hidden burden in developing countries. *Ann Health Sci Res*. 2014;4(4):463–465. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.139268>.
46. Mischoulon D, Raab NF. The role of folate in depression and dementia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(10):28–33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17900207>.
47. Farah A. The Role of L-methylfolate in Depressive Disorders. *CNS Drugs*. 2009;14(2):2–7. <https://doi.org/10.1017/S1099285200003473>.
48. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human

- glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*. 2008;3(2):97–106. <https://doi.org/10.4161/epi.3.2.6034>.
44. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):949–960. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70598-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70598-1).
 45. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>.
 46. Liu JJ, Wei YB, Hawi Z, Cummins T, Tong J, Johnson B et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2015;20(3):289–297. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.183>.
 47. Bender A, Hagan KE, Kingston N. The association of folate and depression: A meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2017;95:9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.07.019>.
 48. Gao S, Khalid A, Amini-Salehi E, Radkhan N, Jamilian P, Badpeyma M, Zarezadeh M. Folate supplementation as a beneficial add-on treatment in relieving depressive symptoms: A meta-analysis of meta-analyses. *Food Sci Nutr*. 2024;12(6):3806–3818. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4073>.
 49. Liwinski T, Lang UE. Folate and Its Significance in Depressive Disorders and Suicidality: A Comprehensive Narrative Review. *Nutrients*. 2023;15(17):3859. <https://doi.org/10.3390/nu15173859>.
 50. Jiang W, Xu J, LU X-J, Sun Ya. Association between MTHFR C677T polymorphism and depression: a meta-analysis in the Chinese population. *Psychol Health Med*. 2016;21(6):675–685. <https://doi.org/10.1080/13548506.2015.1120327>.
 51. Hecker J, Leiton R, Parker RW. Adverse Effects of Excessive Folic Acid Consumption and Its Implications for Individuals With the Methylene tetrahydrofolate Reductase C677T Genotype. *Cureus*. 2025;17(2):e79374. <https://doi.org/10.7759/cureus.793752>.
 52. Немыкина ИС, Ткачук АС, Попова ПВ. Генетика и эпигенетика гестационного сахарного диабета. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023;3(6):21–28. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-6-21-28>. Nemykina IS, Tkachuk AS, Popova PV. Genetics and epigenetics of gestational diabetes mellitus. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023;3(6):21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-6-21-28>.

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:

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Махова Анна Александровна, д.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Anna A. Makhova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; makhova_a_a@staff.sechenov.ru

Клинические особенности ревматоидного артрита у женщин в зависимости от сроков и причин наступления менопаузы

Т.С. Паневин^{1,2}, tarasel@list.ru, Е.С. Матющенко^{1,2}, Е.Г. Зоткин¹, С.И. Глухова¹, Н.А. Бухарева¹, Н.В. Корнеева², Е.Н. Карева^{3,4}

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

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

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – это заболевание, для которого характерен эпидемиологический половой диморфизм (страдают преимущественно женщины). У многих из них дебют заболевания приходится на возраст, близкий к наступлению менопаузы, поэтому актуальным является анализ взаимосвязи между РА и дефицитом эстрогенов.

Цель. Изучить клинические особенности РА у женщин в зависимости от возраста наступления менопаузы.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное исследование 246 женщин в постменопаузе с установленным диагнозом РА, находящихся в постменопаузе. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от возраста наступления менопаузы на раннюю (до 45 лет, n = 71) и своевременную менопаузу (≥45 лет, n = 175), между подгруппами было проведено сравнение по количественным и качественным показателям. В подгруппе с ранней менопаузой было проведено разделение в зависимости от естественной (n = 46) или хирургической причины (n = 25) ее наступления и последующим проведением межгруппового сравнения.

Результаты. Женщины с ранней менопаузой по основным клиническим и лабораторным показателям, характеризующим РА, были сопоставимы с группой со своевременным наступлением менопаузы. Женщины с естественным ранним наступлением менопаузы, в сравнении с ранней хирургической менопаузой, характеризовались значимо более высоким уровнем С-реактивного белка (6,45 [3,35; 22,33] против 3,20 [1,70; 10,90] мг/л; p = 0,03) и СОЭ (28,50 [16,50; 58,00] против 16,00 [11,00; 29,00] мм/ч; p = 0,021), а также трендами к более высокой степени активности по DAS28 (p = 0,06), большему числу припухших суставов (4,50 [2,25; 8,00] против 3,00 [1,00; 6,00]; p = 0,089) и большей частоте эрозивного артрита (78,3 против 56,0%; p = 0,077). С другой стороны, при ранней хирургической менопаузе отмечалось более высокая частота наличия сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии (72,0 против 34,8%; p = 0,003), а также более высокий уровень глюкозы натощак (5,49 [4,88; 5,79] против 5,00 [4,79; 5,40] ммоль/л; p = 0,03) в сравнении с женщинами с ранним естественным наступлением менопаузы.

Выводы. Возраст наступления менопаузы в нашей выборке не оказывал существенного влияния на особенности клинического течения РА, однако женщины с ранней естественной менопаузой имели более высокие показатели, отражающие воспалительную активность РА, а женщины с ранней хирургической менопаузой чаще страдали метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, менопауза, дефицит эстрогенов, артериальная гипертензия, коморбидность, метаболизм

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Персонализация лечения ревматоидного артрита, направленного на поддержание стойкой ремиссии с учетом клинических и молекулярно-биологических предикторов ответа на базисную терапию» № 125020301268-4.

Для цитирования: Паневин ТС, Матющенко ЕС, Зоткин ЕГ, Глухова СИ, Бухарева НА, Корнеева НВ, Карева ЕН.

Клинические особенности ревматоидного артрита у женщин в зависимости от сроков и причин наступления менопаузы. *Медицинский совет.* 2025;19(17):114–121. <https://doi.org/10.21518/ms2025-463>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical features of rheumatoid arthritis in women depending on the timing and causes of menopause

Taras S. Panevin^{1,2}, tarasel@list.ru, Ekaterina S. Matyushchenko^{1,2}, Evgeniy G. Zotkin¹, Svetlana I. Glukhova¹, Natalia A. Bukhareva¹, Natalia V. Korneeva², Elena N. Kareva^{3,4}

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia

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

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is a disease characterized by epidemiological sexual dimorphism (affecting predominantly women). For many of women, the onset of the disease occurs around menopause, making it important to analyze the relationship between RA and estrogen deficiency.

Aim. To study the clinical features of RA in women depending on the age of menopause.

Materials and methods. A retrospective study of 246 postmenopausal women with an established diagnosis of RA in postmenopause was conducted. Patients were divided into subgroups depending on the age of menopause: early (before 45 years, n = 71) and timely menopause (≥ 45 years, n = 175), a comparison of quantitative and qualitative indicators was made between the subgroups. In the subgroup with early menopause, a division was made depending on the natural (n = 46) or surgical cause (n = 25) of its onset, followed by an intergroup comparison.

Results. Women with early menopause were comparable with the group with timely onset of menopause in terms of the main clinical and laboratory parameters characterizing RA. Women with natural early menopause, compared with early surgical menopause, were characterized by significantly higher levels of C-reactive protein (6.45 [3.35; 22.33] mg/L vs. 3.20 [1.70; 10.90] mg/L; p = 0.03) and ESR (28.50 [16.50; 58.00] mm/h vs. 16.00 [11.00; 29.00] mm/h; p = 0.021), as well as trends toward higher DAS28 activity (p = 0.06), more swollen joints (4.50 [2.25; 8.00] vs. 3.00 [1.00; 6.00]; p = 0.089), and a higher incidence of erosive arthritis (78.3% vs. 56.0%; p = 0.077). On the other hand, early surgical menopause was associated with a higher incidence of cardiovascular disease and hypertension (72.0% versus 34.8%; p = 0.003), as well as higher fasting glucose levels (5.49 [4.88; 5.79] mmol/l versus 5.00 [4.79; 5.40] mmol/l; p = 0.03) compared to women with early natural menopause.

Conclusions. The age of menopause in our sample did not have a significant effect on the clinical course of RA, but women with early natural menopause had higher rates reflecting the inflammatory activity of RA, and women with early surgical menopause more often suffered from metabolic disorders.

Keywords: rheumatoid arthritis, menopause, estrogen deficiency, arterial hypertension, comorbidity, metabolism

Acknowledgements. This work was performed as part of state assignment on personalization of rheumatoid arthritis therapy intended to maintain long-lasting remission with account of clinical and molecular predictors of response to the baseline therapy No 125020301268-4.

For citation: Panevin TS, Matyushchenko ES, Zotkin EG, Glukhova SI, Bukhareva NA, Korneeva NV, Kareva EN. Clinical features of rheumatoid arthritis in women depending on the timing and causes of menopause. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-463>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – одно из хронических иммуновоспалительных ревматических заболеваний, основным проявлением которого является прогрессирующее поражение суставов, без адекватного лечения приводящее к инвалидизации пациента [1]. Большинство пациентов с РА – женщины (половое соотношение около 3:1), а возраст начала заболевания часто приходится на период пери- или ранней постменопаузы, что может быть обусловлено влиянием половых гормонов на иммунную систему [2].

Снижение уровня эстрогенов может приводить к ослаблению их иммуномодулирующего эффекта [3]. Показано, что в макрофагах эстрогены индуцируют противовоспалительный ответ через ингибирование продукции провоспалительных цитокинов и угнетение пути ядерного фактора каппа В, а также экспрессии Толл-подобных рецепторов 4-го типа (ТЛР4). Эстрогены способны активировать продукцию хемокинов в нейтрофилах и стимулировать экспрессию синтетазы оксида азота. В Т-лимфоцитах эстрогены ингибируют Th1-опосредованный ответ, оказывают модулирующее влияние на Th17-ответ, которое носит как активирующий, так и ингибирующий характер. Эстрогены способны положительно влиять на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз В-клеточного звена иммунитета и антителообразование [4]. Кроме того, эстрогенодефицит ассоциируется с более

высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α [5].

РА у женщин, находящихся в постменопаузе, характеризуется более высокой активностью заболевания и большей функциональной недостаточностью [6]. Кроме того, на фоне инициации терапии базисными противовоспалительными препаратами женщины в постменопаузе в сравнении с женщинами в пременопаузе отмечают меньшее улучшение показателей, характеризующих субъективное самочувствие пациента (т.н. Patient-Reported Outcomes) [7].

Можно предположить, что женщины с более ранними сроками наступления менопаузы могут иметь некоторые клинические особенности течения РА. Целью настоящего исследования являлось изучение клинических особенностей РА у женщин в зависимости от сроков наступления менопаузы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование на базе ФГБНУ НИИП имени В.А. Насоновой было включено 246 женщин в постменопаузе (в соответствии с классификацией STRAW+10 (STages of Reproductive Aging Workshop)) [8] с диагнозом РА согласно классификационным критериям РА EULAR/ACR 2010 г., в период с сентября 2022 г. по сентябрь 2024 г. Менопауза определялась как отсутствие менструации в течение более 1 года у женщин в возрасте

старше 45 лет, либо хирургический анамнез пангистерэктомии. Критериями невключения являлась гистерэктомия без удаления придатков, наличие злокачественных образований органов репродуктивной системы в анамнезе, наличие других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Исследуемые были разделены на 2 подгруппы в зависимости от возраста наступления менопаузы: с ранней (до 45 лет) и своевременной менопаузой (≥ 45 лет). В подгруппе пациенток с ранней менопаузой были выделены когорты в зависимости от причины ее наступления (естественная или хирургическая). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой.

Для статистической обработки данных была использована программа Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Форма представления данных зависела от типа распределения: при нормальном распределении указывались среднее значение и стандартное отклонение, в остальных случаях – медиана с интерквартильным размахом (Me [25%; 75%]). Для оценки различий между группами по количественным переменным применяли t-тест Стьюдента при нормальности распределения, либо критерий Манна – Уитни при его отсутствии. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Средний возраст в исследуемой выборке составил $57,9 \pm 6,2$ года, а возраст наступления менопаузы – $47,3 \pm 5,6$ года. Раннюю менопаузу имели 28,9% ($n = 71$), у 25 женщин ранняя менопауза связана с овариозэктомией. Средняя длительность менопаузы составила $10,6 \pm 7,6$ года. В среднем пациентки страдали РА на протяжении $13,5 \pm 11,2$ года, более 70% были позитивны по РФ и/или АЦЦП, в основном имели развернутую или позднюю стадию РА, а также характеризовались умеренной или высокой воспалительной активностью. Подробная клиническая характеристика представлена в *табл. 1*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении межгруппового сравнения женщин с нормальным и ранним наступлением менопаузы (*табл. 2*) оказалось, что при сопоставимом возрасте женщины с ранней менопаузой характеризовались ее большей длительностью. Данные подгруппы пациенток не различались по стадии РА ($p = 0,7$), степени активности ($p = 0,5$), рентгенологической стадии ($p = 0,5$), функциональному классу ($p = 0,7$), имели сопоставимую частоту внесуставных проявлений и получали схожую терапию. Уровень мочевого кислоты, глюкозы, общего холестерина, а также скорость клубочковой фильтрации также не имел статистически значимых различий в подгруппах.

При проведении сравнительного анализа среди женщин с ранней менопаузой (*табл. 3*), было показано, что при менопаузе, не связанной с удалением яичников, отмечены значимо более высокие уровни С-реактивного белка ($6,45 [3,35; 22,33]$ против $3,20 [1,70; 10,90]$ мг/л; $p = 0,03$) и СОЭ ($28,50 [16,50; 58,00]$ против

● **Таблица 1 (начало).** Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

● **Table 1 (starting).** Clinical characteristics of female patients included in the study

Параметры	Менопауза, Me [25-й; 75-й перцентили] / $M \pm \delta$ / %
Возраст, лет	$57,9 \pm 6,2$
Возраст наступления менопаузы, лет	$47,3 \pm 5,6$
Ранняя менопауза (до 45 лет)	28,9%
Преждевременная менопауза (до 40 лет)	10,7%
Длительность менопаузы, годы	$10,6 \pm 7,6$
Число беременностей	$3,4 \pm 2,6$
Число родов	$1,6 \pm 1,0$
Длительность РА, лет	$13,5 \pm 11,2$
Позитивность по РФ	74,8%
Позитивность по АЦЦП	70,6%
Стадия	
• очень ранняя	0,8%
• ранняя	3,3%
• развернутая	59,3%
• поздняя	36,6%
ЧБС, n	$9,2 \pm 6,0$
ЧПС, n	$4,8 \pm 4,2$
СОЭ, мм/ч	26,0 [13,0; 50,0]
СРБ, мг/мл	6,1 [2,1; 16,3]
Активность по DAS28 (балл)	$5,1 \pm 1,1$
• ремиссия	0,4%
• низкая	1,6%
• умеренная	49,2%
• высокая	48,8%
Эрозивный артрит	78,9%
Рентгенологическая стадия	
• I	3,7%
• II	52,0%
• III	16,7%
• IV	27,6%
Наличие внесуставных проявлений	49,2%
• синдром Шегрена	34,2%
• ревматоидные узелки	22,4%
• нейропатия	5,3%
• интерстициальное поражение легких	3,3%
Функциональный класс	
• I	2,4%
• II	74,8%
• III	22,4%
• IV	0,4%
БПВП	
• Метотрексат	30,1%
• Лефлуномид	22,4%
• Сульфасалазин	6,5%
• Гидроксихлорохин	11,0%
Пероральный прием ГК	39,4%
Доза метилпреднизолона, мг/сут	$4,7 \pm 2,8$
НПВП	37,8%
ГИБТ	21,1%

● **Таблица 1 (окончание).** Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

● **Table 1 (ending).** Clinical characteristics of female patients included in the study

Параметры	Менопауза, Ме [25-й; 75-й перцентили] / М±δ / %
Сопутствующие заболевания	
• Сердечно-сосудистые заболевания	53,7%
• Сахарный диабет	8,1%
• Ожирение	33,2%
ИМТ, кг/м ²	27,9 ± 5,9
Остеопороз	22,4%

Примечание. РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия, ИМТ – индекс массы тела.

16,00 [11,00; 29,00] мм/ч; $p = 0,021$), а также имел место тренд к более высокой степени активности по DAS28 ($p = 0,06$), большому числу припухших суставов (4,50 [2,25; 8,00] против 3,00 [1,00; 6,00]; $p = 0,089$) и большей частоте эрозивного артрита (78,3 против 56,0%; $p = 0,077$). С другой стороны, женщины с ранней хирургической менопаузой характеризовались более высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии, в частности 72,0 против 34,8% ($p = 0,003$), а также более высоким уровнем глюкозы натощак (5,49 [4,88; 5,79] против 5,00 [4,79; 5,40] ммоль/л; $p = 0,03$). Не отмечено значимых различий по стадии РА ($p = 0,9$), рентгенологической стадии ($p = 0,6$), функциональному классу ($p = 0,7$), внесуставным проявлениям ($p = 0,3$), а также по применяемой терапии.

● **Таблица 2.** Сравнительный анализ пациенток со своевременной и ранней менопаузой

● **Table 2.** Comparative analysis of female patients with timely and early menopause

Параметры	Своевременная менопауза, Ме [25-й; 75-й перцентили] / М ± δ (n = 175)	Ранняя менопауза, Ме [25-й; 75-й перцентили] / М ± δ (n = 71)	p
Возраст, лет	58,0 ± 4,1	57,7 ± 9,5	0,7
Возраст наступления менопаузы, лет	50,2 ± 3,2	40,4 ± 3,7	<0,001*
Длительность менопаузы, годы	7,8 ± 4,3	17,4 ± 9,5	<0,001*
Число беременностей	3,4 ± 2,4	3,5 ± 2,9	0,7
Число родов	1,6 ± 0,9	1,5 ± 1,2	0,5
Позитивность по РФ	77,1%	69,0%	0,183
Позитивность по АЦЦП	71,3%	69,0%	0,7
Длительность РА, лет	13,1 ± 10,5	14,4 ± 12,8	0,4
Индекс DAS28	5,0 ± 1,1	5,2 ± 1,1	0,3
Эрозивный артрит	82,3%	70,4%	0,049*
ЧБС, n	9,1 ± 5,9	9,6 ± 6,1	0,5
ЧПС, n	4,7 ± 4,2	5,1 ± 4,4	0,5
СОЭ, мм/ч	27,0 [13,3; 50,0]	24,0 [13,0; 55,0]	0,9
СРБ, мг/мл	6,4 [2,1; 16,3]	5,9 [2,3; 17,2]	0,9
Получаемая терапия:			
• метотрексат	31,4%	26,8%	0,5
• лефлуномид	21,7%	24,0%	0,7
• сульфасалазин	5,7%	8,5%	0,4
• гидроксихлорохин	12,0%	8,5%	0,4
• метилпреднизолон	41,1%	35,2%	0,4
• ГИБТ	22,9%	16,9%	0,3
Наличие внесуставных проявлений	51,4%	43,7%	0,3
Сердечно-сосудистые заболевания	54,3%	52,1%	0,8
Сахарный диабет	6,3%	12,7%	0,097
Остеопороз	21,1%	25,4%	0,5
ИМТ, кг/м ²	28,0 ± 6,2	27,9 ± 5,4	0,9
Нв, г/л	128,7 ± 13,3	125,3 ± 13,8	0,078
Глюкоза (ммоль/л)	5,33 ± 1,11	5,4 ± 1,21	0,7
Общий холестерин (ммоль/л)	5,44 ± 1,11	5,31 ± 1,24	0,4
Мочевая кислота (мкмоль/л)	271,7 ± 85,2	283,3 ± 90,3	0,4
СКФ (по СКД-EPI)	90,1 ± 15,5	90,7 ± 19,3	0,8

Примечание. РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

● **Таблица 3.** Сравнительный анализ пациенток с ранней естественной и хирургической менопаузой
 ● **Table 3.** Comparative analysis of female patients with early natural and surgical menopause

Параметры	Нехирургическая менопауза, Ме [25-й; 75-й перцентили] (n = 46)	Хирургическая менопауза, Ме [25-й; 75-й перцентили] (n = 25)	p
Возраст, лет	56,00 [50,25; 64,00]	59,00 [52,00; 64,00]	0,4
Возраст наступления менопаузы, лет	42,00 [40,00; 43,00]	40,00 [37,00; 42,00]	0,027
Длительность менопаузы, годы	17,00 [9,00; 22,00]	18,00 [12,00; 28,00]	0,147
Число беременностей, n	3,00 [2,00; 4,00]	3,00 [1,00; 4,00]	0,3
Число родов, n	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 2,00]	0,8
Серопозитивность по РФ	69,6%	68,0%	0,9
Позитивность по АЦЦП	71,7%	64,0%	0,5
Стаж, лет	10,00 [4,00; 16,75]	13,00 [5,00; 28,00]	0,191
Индекс DAS28 (балл)	5,32 [4,80; 5,97]	4,70 [4,07; 5,63]	0,115
Активность по DAS28			
• Ремиссия	0%	0%	0,06
• Низкая	0%	8,0%	
• Умеренная	39,1%	52,0%	
• Высокая	60,9%	40,0%	
Эрозивный артрит	78,3%	56,0%	0,077
ЧБС, n	8,50 [6,00; 12,00]	7,00 [5,00; 14,00]	0,6
ЧПС, n	4,50 [2,25; 8,00]	3,00 [1,00; 6,00]	0,089
СРБ, мг/мл	6,45 [3,35; 22,33]	3,20 [1,70; 10,90]	0,03
СОЭ, мм/ч	28,50 [16,50; 58,00]	16,00 [11,00; 29,00]	0,021
Наличие внесуставных проявлений	47,8%	36,0%	0,3
Сердечно-сосудистые заболевания	41,3%	72,0%	0,013
Артериальная гипертензия	34,8%	72,0%	0,003
Ишемическая болезнь сердца	4,4%	8,0%	0,5
Аритмии	4,4%	0%	0,3
Сахарный диабет	15,2%	8,0%	0,4
Остеопороз	23,9%	28,0%	0,7
ИМТ, кг/м ²	27,40 [23,93; 31,11]	29,12 [26,70; 31,62]	0,4
Нб, г/л	124,50 [114,00; 134,00]	132,00 [119,00; 135,00]	0,4
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,79; 5,40]	5,49 [4,88; 5,79]	0,03
Мочевая кислота, мкмоль/л	274,00 [219,50; 300,50]	294,00 [248,50; 327,00]	0,12
Общий холестерин, ммоль/л	5,31 [4,75; 6,20]	5,09 [4,27; 5,87]	0,142

Примечание. РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным, частота преждевременного завершения менструальной функции в общей популяции составляет около 5%. Однако ряд исследований указывает на более высокую распространенность ранней менопаузы у женщин, страдающих РА [9]. Так, в крупном исследовании с участием 223 526 женщин было выявлено, что ранняя менопауза связана с повышением

риска развития РА на 46% (95% доверительный интервал 1,27–1,67) [10]. Кроме того, ретроспективный анализ данных исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) показал, что менопауза, наступившая до 40 лет, ассоциируется с более высокой вероятностью развития РА в постменопаузальном периоде по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила в нормальные сроки (отношение шансов – 2,53; 95% ДИ 1,41–4,53) [11].

И наоборот, предполагается, что развитие аутоиммунного заболевания может способствовать преждевременному угасанию функции яичников. Так, в одном из ретроспективных исследований, включавшем 749 женщин, было установлено, что манифестация РА в возрасте до 35 лет сопряжена с более чем 9-кратным увеличением риска раннего прекращения менструаций (до 40 лет) [12].

Ранее влияние раннего наступления менопаузы на течение РА уже изучалось в ряде работ. В одном из корейских исследований, включавшем 2878 пациенток с РА, было установлено, что женщины с ранней менопаузой (15,2%) имели более высокие показатели активности заболевания, оцениваемые по шкалам DAS28, SDAI и CDAI, а также сообщали о снижении качества жизни [13]. Аналогичные результаты были получены в канадском исследовании с участием 534 женщин с РА: у 17% из них менопауза наступила преждевременно, что коррелировало с более выраженной болью (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ) и худшими показателями по опроснику HAQ, отражающему качество жизни [14]. Указанные изменения могут быть связаны с возможным влиянием дефицита эстрогенов, что косвенно подтверждается тем фактом, что применение менопаузальной гормонотерапии у женщин с РА, при наличии соответствующих клинических симптомов, может положительно влиять не только на климактерические проявления, но и на некоторые показатели активности РА [15]. С другой стороны, менопауза сопровождается большей частотой фибромиалгии, которая нередко встречается и при РА на фоне феномена центральной сенситизации при иммуновоспалении [16].

По результатам нашего исследования, в отличие от вышеуказанных, не было отмечено значимых клинических различий РА у женщин с ранней менопаузой. Однако различия были выявлены при сравнении пациенток в зависимости от причины ранней менопаузы. Интересно, что спонтанная ранняя менопауза характеризовалась более высокими показателями, влияющими на индекс активности DAS28 – уровнями СОЭ и Срб, хотя сам индекс активности значимо не различался.

С другой стороны, пациентки с хирургической ранней менопаузой характеризовались более частым наличием метаболических нарушений, а именно гипергликемией и наличием сердечно-сосудистых заболеваний, особенно артериальной гипертензии. В одном из наших предыдущих исследований среди 394 женщин с РА в постменопаузе подгруппа с ожирением (n = 103) характеризовалась большей частотой хирургической менопаузы (28,2 против 13,7%; $p < 0,001$) [17]. Схожие результаты в отношении большей частоты метаболических нарушений при хирургической менопаузе были получены и в исследованиях среди женщин без РА [18]. Возможной причиной таких различий может быть более скоротечное снижение уровня эстрогенов при проведении пангистерэктомии в сравнении с естественным угасанием репродуктивной функции.

Ограничениями нашего исследования являлись ретроспективный характер, небольшой размер подгрупп

выборок с ранним наступлением менопаузы, отсутствие сравнения естественной и хирургической менопаузы при своевременном возрасте ее наступления (все женщины со своевременной менопаузой имели ее нехирургическое развитие). Кроме того, значительная часть женщин на момент включения в исследование находились в постменопаузе уже на протяжении длительного времени (более 10 лет), что не позволяет в полной мере говорить о том, что полученные различия являются следствием именно влияния дефицита половых гормонов, поскольку наиболее выраженное влияние их снижения происходит в период менопаузального перехода, а также в течение нескольких лет после наступления менопаузы. Косвенным подтверждением данного предположения служит ретроспективный анализ данных из 5 крупных клинических исследований (LITHE, AMBITION, TOWARD, FUNCTION и SUMMACTA), в которые были включены 4 474 женщины, из них 62,9% находились в постменопаузе и 9,2% – в перименопаузе. Все участницы получали либо традиционные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), либо их комбинацию с тоцилизумабом. Согласно результатам, перименопаузальное состояние было связано со сниженной вероятностью достижения ремиссии по шкалам SDAI и DAS28-СОЭ по сравнению с пациентками в пременопаузе (скорректированное отношение шансов – 0,78; 95% ДИ 0,61–0,99). При этом использование экзогенных эстрогенов (зарегистрировано у 255 женщин в пременопаузе и 47 – в постменопаузе), как до, так и во время противоревматической терапии, положительно коррелировало с более высокой частотой достижения ремиссии (скорректированное ОР – 1,20; 95% ДИ 1,01–1,43) [19]. Эти данные позволяют предположить наличие так называемого «терапевтического окна» в период менопаузального перехода, при котором применение эстрогенов может способствовать повышению эффективности терапии РА с использованием БПВП и/или генно-инженерных биологических препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возраст наступления менопаузы в нашей выборке не оказывал существенного влияния на особенности клинического течения РА, однако, женщины с ранней естественной менопаузой имели более высокие показатели, отражающие воспалительную активность РА, а женщины с ранней хирургической менопаузой чаще страдали метаболическими нарушениями, что может быть объяснено более стремительным снижением уровня эстрогенов при овариэктомии. Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках женщин, большая часть из которых на момент включения должна соответствовать перименопаузе или ранней постменопаузе, а также изучение возможного воздействия менопаузальной гормонотерапии у таких женщин на клиническую картину РА.



Поступила / Received 23.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2025
Принята в печать / Accepted 21.09.2025

Список литературы / References

- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):38–46. <https://doi.org/10.1002/art.21575>.
- Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1069:212–222. <https://doi.org/10.1196/annals.1351.019>.
- Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):628–644. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0503-4>.
- Hoffmann JP, Liu JA, Seddu K, Klein SL. Sex hormone signaling and regulation of immune function. *Immunity*. 2023;56(11):2472–2491. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.10.008>.
- Kim OY, Chae JS, Paik JK, Seo HS, Jang Y, Cavaillon JM, Lee JH. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *Age*. 2012;34(2):415–425. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9244-2>.
- Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boo TM, da Silva JA, van Riel PL. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(8):1809–1816. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508583/>.
- Alpizar-Rodriguez D, Förger F, Courvoisier DS, Gabay C, Finckh A. Role of reproductive and menopausal factors in functional and structural progression of rheumatoid arthritis: results from the SCQM cohort. *Rheumatology*. 2019;58(3):432–440. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key311>.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>.
- Паневин ТС, Ледина АВ, Зоткин ЕГ. Менопауза и преждевременная недостаточность яичников при ревматических заболеваниях. *Гинекология*. 2023;25(4):428–434. <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.4.202366>.
- Паневин ТС, Ледина АВ, Зоткин ЕГ. Menopause and premature ovarian insufficiency in rheumatic diseases: A review. *Gynecology*. 2023;25(4):428–434. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.4.202366>.
- Jiang LQ, Zhang RD, Musonye HA, Zhao HY, He YS, Zhao CN et al. Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study with 223 526 participants. *RMD Open*. 2024;10(1):e003338. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003338>.
- Beydoun HA, el-Amin R, McNeal M, Perry C, Archer DF. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause*. 2013;20(9):930–935. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a14372>.
- Banas T, Hajdyla-Banas I, Pitynski K, Niewęgłowska D, Juszczak G, Ludwin A et al. Age at natural menopause in women on long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Menopause*. 2016;23(10):1130–1138. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000674>.
- Park EH, Kang EH, Lee YJ, Ha YJ. Impact of early age at menopause on disease outcomes in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study of Korean patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2023;9(1):e002722. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002722>.
- Wong LE, Huang WT, Pope JE, Haraoui B, Boire G, Thorne JC et al. Effect of age at menopause on disease presentation in early rheumatoid arthritis: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res*. 2015;67(5):616–623. <https://doi.org/10.1002/acr.22494>.
- Паневин ТС, Юренева СВ, Зоткин ЕГ, Кошелева НМ. Менопаузальная гормонотерапия при ревматоидном артрите. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):149–158. <https://doi.org/10.17116/repro202228011149>.
- Паневин ТС, Юренева СВ, Зоткин ЕГ, Кошелева НМ. Menopausal hormone therapy in rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):149–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro202228011149>.
- Паневин ТС, Бобкова АО, Каратеев АЕ, Зоткин ЕГ. Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):683–688. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201490>.
- Паневин ТС, Бобкова АО, Каратеев АЕ, Зоткин ЕГ. Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: A review. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):683–688. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201490>.
- Паневин ТС, Матянова ЕВ, Ледина АВ, Зоткин ЕГ. Особенности гинекологического статуса и сопутствующей патологии у женщин в менопаузе с резистентным ревматоидным артритом и ожирением. *Медицинский совет*. 2023;17(23):274–281. <https://doi.org/10.21518/ms2023-478>.
- Паневин ТС, Матянова ЕВ, Ледина АВ, Зоткин ЕГ. Features of gynecological status and concomitant morbidity in menopausal women with resistant rheumatoid arthritis and obesity. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):274–281. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-478>.
- Farahmand M, Ramezani Tehrani F, Bahri Khomami M, Noroozadeh M, Azizi F. Surgical menopause versus natural menopause and cardio-metabolic disturbances: A 12-year population-based cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(7):761–767. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0253-3>.
- Daraghme DN, Hopkins AM, King C, Abuhelwa AY, Wechalekar MD, Proudman SM et al. Female reproductive status and exogenous sex hormone use in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab and csDMARDs. *Rheumatology*. 2023;62(2):583–595. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac357>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.С. Паневин

Концепция и дизайн исследования – Т.С. Паневин, Е.Г. Зоткин

Написание текста – Т.С. Паневин, Е.С. Матющенко

Сбор и обработка материала – Т.С. Паневин, Е.С. Матющенко, Н.А. Бухарева

Обзор литературы – Т.С. Паневин, Е.С. Матющенко, Е.Н. Карева

Анализ материала – Т.С. Паневин, Н.В. Корнеева

Статистическая обработка – Т.С. Паневин, С.И. Глухова, Н.А. Бухарева

Редактирование – Е.Г. Зоткин, Н.В. Корнеева

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.С. Паневин, Е.Г. Зоткин, Е.Н. Карева

Contribution of authors:

Concept of the article – Taras S. Panevin

Study concept and design – Taras S. Panevin, Evgeniy G. Zotkin

Text development – Taras S. Panevin, Ekaterina S. Matyushchenko

Collection and processing of material – Taras S. Panevin, Ekaterina S. Matyushchenko, Natalia A. Bukhareva

Literature review – Taras S. Panevin, Ekaterina S. Matyushchenko, Elena N. Kareva

Material analysis – Taras S. Panevin, Natalia V. Korneeva

Statistical processing – Taras S. Panevin, Svetlana I. Glukhova, Natalia A. Bukhareva

Editing – Evgeniy G. Zotkin, Natalia V. Korneeva

Approval of the final version of the article – Taras S. Panevin, Evgeniy G. Zotkin, Elena N. Kareva

Информация об авторах:

Паневин Тарас Сереевич, к.м.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; tarasel@list.ru

Матющенко Екатерина Сергеевна, врач-ординатор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; студент, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; <https://orcid.org/0009-0004-3878-7205>; katerina.matyushenko@yandex.ru

Зоткин Евгений Германович, д.м.н., первый заместитель директора, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>; ezotkin@mail.ru

Глухова Светлана Ивановна, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>; svglukhova@yandex.ru

Бухарева Наталья Александровна, врач-ординатор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0009-0001-1673-7723>; dr.bukhareva@gmail.com

Корнеева Наталья Вячеславовна, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; <https://orcid.org/0000-0001-9878-180X>; gladkova1982@mail.ru

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Information about the authors:

Taras S. Panevin, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Associate Professor of Intermediate Level and Polyclinic Therapy Department with Endocrinology Course, Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; tarasel@list.ru

Ekaterina S. Matyushchenko, Resident Physician, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Student, Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3878-7205>; katerina.matyushenko@yandex.ru

Evgeniy G. Zotkin, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>; ezotkin@mail.ru

Svetlana I. Glukhova, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>; svglukhova@yandex.ru

Natalia A. Bukhareva, Resident Physician, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-1673-7723>; dr.bukhareva@gmail.com

Natalia V. Korneeva, Head of Intermediate Level and Polyclinic Therapy Department with Endocrinology Course, Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9878-180X>; gladkova1982@mail.ru

Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Acad. P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Оптимизация лечения вагинальной атрофии

А.Л. Тихомиров^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1462-4987>, tikhomiroval@yandex.ru

В.В. Казенашев¹, <https://orcid.org/0000-0002-1599-0399>, vkzenashev@mail.ru

М.В. Мамина¹, <https://orcid.org/0009-0005-6707-4164>, mv_maminova@mail.ru

Н.Л. Давыденко², <https://orcid.org/0009-0001-6442-9055>, dnl14@rambler.ru

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

² Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84

Резюме

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) рассматривается как следствие эстроген-дефицитных состояний и нарушений микробиоценоза влагалища. Наиболее часто заболевание встречается в пери- и постменопаузальном возрасте. Большое количество рецепторов эстрогенов находится в слизистой оболочке влагалища, вульве, уретре, мочевом пузыре, мышцах и связках малого таза, на фоне гипоэстрогении ткани становятся атрофичными, уменьшается их растяжимость и прочность. Симптомы ВВА распространены, но недооцениваются женщинами и врачами во всем мире из-за психосоциальной детерминанты – восприятия симптомов ВВА как проявления неизбежного старения, не заслуживающего лечения. Большинство пациенток не обращаются за медицинской помощью к гинекологу, воспринимая вагинальный дискомфорт: сухость влагалища, диспареунию и зуд влагалища как возрастную норму и естественные проявления старения. При обследовании пациенток в перименопаузе и постменопаузе врачи должны регулярно спрашивать о симптомах генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС). Своевременная диагностика и терапия позволяют остановить прогрессирование ГУМС. Терапия локальными формами эстрогенов является золотым стандартом лечения ГУМС, интравагинальный эстриол не имеет возрастных ограничений в отличие от менопаузальной гормональной терапии и может быть назначен женщинам старше 60 лет. Локальные эстрогены снимают зуд, жжение, сухость во влагалище, снижают pH влагалища, нормализуют состав вагинальной микрофлоры и способствуют уменьшению количества рецидивирующих урогенитальных неспецифических инфекций у женщин в постменопаузе. В статье представлены современные международные и отечественные рекомендации по своевременному выявлению генитоуринарного менопаузального синдрома и его актуального безопасного лечения с топическим использованием ультранизких доз эстриола и ацидофильных лактобактерий.

Ключевые слова: атрофия слизистой влагалища, генитоуринарный менопаузальный синдром, эстриол, ацидофильные лактобактерии

Для цитирования: Тихомиров АЛ, Казенашев ВВ, Мамина МВ, Давыденко НЛ. Оптимизация лечения вагинальной атрофии. *Медицинский совет*. 2025;19(17):123–126. <https://doi.org/10.21518/ms2025-452>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimizing vaginal atrophy treatment

Alexander L. Tikhomirov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1462-4987>, tikhomiroval@yandex.ru

Victor V. Kazenashev¹, <https://orcid.org/0000-0002-1599-0399>, vkzenashev@mail.ru

Maria V. Maminova¹, <https://orcid.org/0009-0005-6707-4164>, mv_maminova@mail.ru

Natalya L. Davydenko², <https://orcid.org/0009-0001-6442-9055>, dnl14@rambler.ru

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

² Central Clinical Hospital Russian Railways-Medicine; 84, Volokolamskaya St., Moscow, 125367, Russia

Abstract

Vulvovaginal atrophy (VVA) is considered to be a consequence of estrogen-deficient conditions and disorders of the vaginal microbiocenosis. The disease is most often found in peri- and postmenopausal age. A large number of estrogen receptors are found in the mucous membrane of the vagina, vulva, urethra, bladder, muscles and ligaments of the pelvis; that is why against the background of hypoestrogenia, the tissues become atrophic, their extensibility and strength decrease. Symptoms of VVA are common, but underestimated by women and gynecologists worldwide due to the psychosocial determinant – the perception of VA symptoms as manifestations of inevitable aging process, not worthy of treatment. Most patients do not expect any medical help from a gynecologist, perceiving vaginal discomfort, such as vaginal dryness, dyspareunia, and vaginal itching as age-related and natural manifestations of aging. That is why during the routine examination of perimenopausal and postmenopausal patients, gynecologists should regularly inquire about the symptoms of genitourinary menopausal syndrome. Timely diagnosis and treatment can halt the progression of GUMS. Therapy with local estrogen forms is the gold standard for the treatment of GUMS; particularly, intravaginal estriol has no age restrictions, unlike menopausal hormone therapy, and can be prescribed to women over 60 years of age. Local estrogens relieve itching, and vaginal dryness, normalize vaginal microflora and low vaginal pH, helping to reduce the incidence of recurrent urogenital nonspecific infections in postmenopausal women. The article will present modern international and domestic guidelines for timely detection of genitourinary menopausal syndrome and its relevant safe treatment with topical use of ultra-low doses of estriol and acidophilic lactobacilli.

Keywords: vaginal mucosa atrophy, genito-urinary menopausal syndrome, estriol, acidophilic lactobacilli

For citation: Tikhomirov AL, Kazenashev VV, Maminova MV, Davydenko NL. Optimizing vaginal atrophy treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(17):123–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-452>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что снижение уровня эстрогенов приводит к атрофии слизистой и сокращению накопления гликогена в эпителиальных клетках влагалища и, соответственно, к уменьшению количества лактобактерий. Данные изменения выявляются при осмотре в виде тонкой, блестящей слизистой, нередко с контактной кровоточивостью при малейшем надавливании зеркалом или взятии мазков [1]. Еще один важный признак – сглаживание складок влагалища и уменьшение глубины его сводов [1]. Чаще всего вагинальная атрофия регистрируется у возрастных женщин: у 15% в перименопаузе и у 40–75% в постменопаузе [2, 3]. При этом 1/3 жизни современных женщин приходится на период пери- и постменопаузы (в РФ женщин данного возраста на сегодня 30 млн, и каждый год происходит увеличение их количества на 1 млн).

Многие пациентки смущаются термином «вагинальная атрофия» и поэтому склонны считать, что сухость влагалища, диспареуния и зуд являются естественными проявлениями старения, с которыми им придется просто смириться и жить. В итоге существует запоздалый запрос со стороны женщин и поздняя помощь от врачей. Замена терминологии «вульвовагинальная атрофия» (ВВА) на «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС) представлялась на международном уровне подходящей для преодоления вагинального табу и облегчения индивидуального консультирования. Однако спустя десятилетие после перехода с термина ВВА на ГУМС не произошло ни на шаг приближения к прекращению этих «молчаливых страданий» женщин. Так, Калифорнийский университет в 2022 г. демонстрирует, что и ГУМС недодиагностируется: выражен у 65% женщин через 1 год после наступления менопаузы и у 85% – через 6 лет [4].

Оказалось, что в зависимости от того, «как спрашивать», от 13 до 87% женщин сообщают о той или иной степени ГУМС [5].

Клинические рекомендации Британского общества сексуального здоровья, опубликованные в 2024 г., представляют перечень вопросов, которые рекомендовано использовать в беседе с пациенткой на данную деликатную тему [6]:

- Изменились ли ощущения в области вульвы или влагалища?
- Заметили ли вы сухость влагалища или уменьшение количества выделений по сравнению с тем, что было раньше?
- Испытывали ли вы какую-либо вагинальную болезненность, жжение или раздражение?
- Есть ли у вас зуд в области влагалища или вульвы?
- Является ли половой акт болезненным или вызывающим дискомфорт?
- Заметили ли вы какие-либо изменения в выделениях из влагалища (увеличение или уменьшение количества)?

- Заметили ли вы какие-либо симптомы, такие как учащенное мочеиспускание или затрудненное удержание мочи?
- Испытываете ли вы дискомфорт при мочеиспускании?
- Заметили ли вы какие-либо изменения в сексуальном возбуждении, сексуальной функции или вашей способности достигать кульминации?
- Были ли у вас какие-либо подтекания мочи во время секса? [6].

Данные простые вопросы, прозвучавшие во время сбора анамнеза, также способствуют повышению комфорта пациентки при последующем осмотре шейки матки в зеркалах. Например, заподозрив ВВА еще до выявления характерных изменений слизистой влагалища, врач может использовать большее количество смазки и детское гинекологическое зеркало с тонкими створками [1].

Сейчас, как никогда ранее, доступны варианты лечения ГУМС. Урогенитальные симптомы хорошо поддаются лечению эстрогенами. При этом системная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) не является предпочтительной по сравнению с местной терапией эстрогенами при лечении урогенитальных симптомов. Локальное использование эстриола (Е3) усиливает пролиферацию и созревание вагинального эпителия, стимулирует его кровоснабжение, способствует высвобождению гликогена, низкому рН влагалища, восстанавливает выработку коллагена и подавляет экспрессию матриксных металлопротеаз, запускает процессы обновления клеток эпителия, способствуя физиологической десквамации клеток [7].

Если ранее большинство экспертов и все клинические протоколы по ведению пациенток с ВВА рекомендовали таргетное интравагинальное применение стандартных доз эстриола, то в настоящее время низкие и ультранизкие дозы локального эстриола (ЛЭ) являются базовой терапией сухости влагалища, диспареунии и урогенитальных симптомов. Во многом такой подход обусловлен тем, что первоначально при применении стандартных доз локальных эстрогенов может наблюдаться транзиторная системная абсорбция, о чем свидетельствует повышение уровня эстрогенов в сыворотке крови в период старта терапии (пока слизистая оболочка влагалища еще атрофична). При локальном использовании эстриола в ультранизких дозах (30 мкг) уровень эстрогенов, циркулирующих в сыворотке крови, остается постоянным в пределах постменопаузального периода [8]. Как правило, улучшение симптомов ГУМС наступает в течение нескольких недель с максимальным эффектом после 12 нед. [9].

Важно также, что вагинальные эстрогены уменьшают количество рецидивирующих инфекций мочеполовых путей и снижают рН влагалища у женщин в постменопаузе [10], а комбинация 30 мкг эстриола и *Lactobacillus* (L) более эффективна, чем монотерапия эстрогенами или лактобациллами при терапии менопаузальных изменений

микробиома влагалища [11]. Это и понятно: богатая гликогеном вагинальная среда под воздействием микродоз эстриола – рай для лактобактерий. Двойной эффект комбинации 30 мкг Е3/Л показал сопоставимую эффективность со стандартными дозировками (0,5 и 1 мг Е3). Известно, что препарат Гинофлор (комбинация *L. acidophilus KS400* с ультранизкой дозой эстриола 30 мкг) улучшает показатели созревания эпителия, нормализует биоценоз и предотвращает рецидивы вагинальной атрофии [12, 13].

Лечение ультранизкими дозами вагинального эстриола с лактобациллами эффективно не только при ГУМС, но и является предпочтительным для большинства женщин с ВВА [8], независимо от причин ее вызывающих. Вот некоторые из них: преждевременная недостаточность яичников и гипогонадотропный гипогонадизм, некоторые виды лекарственной терапии (комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, цитостатики), вредные привычки (курение), рецидивирующая вульвовагинальная инфекция, дистрофические заболевания вульвы и влагалища, послеродовой период и грудное вскармливание [14].

В частности, появился новый термин «гениитоуринарный лактационный синдром» – у кормящих женщин повышенный уровень пролактина вызывает гипоэстрогению, приводя к снижению эластичности тканей влагалища и уменьшению вагинального кровотока [15]. Роды, независимо от способа родоразрешения, связаны с потерей доминирования *Lactobacillus* [16]. В итоге сниженная чувствительность и эластичность тканей влагалища, сухость, диспареуния являются основными факторами, нарушающими сексуальную жизнь пациенток.

В этом отношении важно, что комбинация *L. acidophilus KS400* с ультранизкой дозой (30 мкг) эстриола, продуцируя бактериоцин, молочную кислоту и перекись водорода, эффективно восстанавливает микрофлору и эластичность тканей влагалища, предотвращает чрезмерный рост кандид, анаэробных и аэробных бактерий [17]. Комбинация 30 мкг эстриола и *Lactobacillus acidophilus KS400* не только значительно улучшает симптоматику, но и восстанавливает вагинальный микробиом [11], а также оказывает защитное трофическое действие на эпителий уретры [18]. А пролонгированное применение (3 курса) увеличивает микробиологическую эффективность в 5 раз и предотвращает рецидивы смешанных вагинальных инфекций [19].

Важно, что ультранизкие дозы (0,03 мг) эстриола не только устраняют симптомы ГУМС и улучшают качество жизни


и сексуальную функцию, но и оказывают трофическое действие на эпителий влагалища и улучшают результаты хирургических вмешательств. «Оживление» тканей, улучшение локальной гемодинамики, стратификация стенок влагалища представляют оптимальный фон для оперативного вмешательства, а после пластики влагалища эстриол обеспечивает полноценную пролиферативную фазу заживления ран: фиброплазия (образование грануляционного тканевого матрикса), повторная эпителизация, сужение раны и синтез коллагена, ангиогенез (играет важную роль в снабжении фибробластов кислородом и питательными веществами и катализирует гидроксилазы для синтеза коллагена) [20].

В связи с тем, что ультранизкая доза эстриола в комбинации с ацидофильными лактобактериями восстанавливает выработку коллагена (сохранение эластичности тканей) и гиалуроновой кислоты (поддерживает влажность поверхности эпителия), регулирует ангиогенез и нормоценоз, в современной гинекологии препарат может использоваться еще в одном тренде – бьютификации влагалища с использованием лазерных технологий, не вызывая побочных нежелательных эффектов [17, 18, 21].

Таким образом, вагинальный эстриол в комбинации с ацидофильными бактериями в ультранизких дозах (0,03 мг) обладает благоприятным профилем эффективности и безопасности: не оказывает влияния на системный уровень половых гормонов, не вызывает пролиферации эндометрия, не вызывает никаких системных побочных эффектов из-за незначительной абсорбции, а комбинация со 100 млн ацидофильных лактобацилл нормализует pH и обеспечивает нормоценоз во влагалище.

Современные психологи считают, что локальная терапия ГУМС с использованием ультранизкой дозы эстриола в комбинации с ацидофильными лактобактериями может рассматриваться как приятный бьюти-ритуал [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Локальные эстрогены снимают зуд, жжение, сухость во влагалище, снижают pH влагалища, нормализуют состав вагинальной микрофлоры и способствуют уменьшению количества рецидивирующих урогенитальных неспецифических инфекций у женщин в постменопаузе. 

Поступила / Received 26.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2025

Принята в печать / Accepted 23.09.2025

Список литературы / References

1. Сухих ГТ, Серов ВН (ред.). *Гинекология по Уильямсу*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 1280 с.
2. Савельева ГМ, Сухих ГТ, Манухина ИБ (ред.). *Гинекология. Национальное руководство: краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 704 с.
3. Радзинский ВЕ (ред.). *Урогенитальные расстройства: актуальные подходы к диагностике и лечению: информационный бюллетень*. М.: StatusPraesens; 2016. 22 с.
4. Brady PH, Gin GT, Rosenblum E, Wilkinson LD. Female Pelvic Conditions: Genitourinary Syndrome of Menopause. *FP Essent*. 2022;515:32–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35420405>.
5. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.04.005>.
6. Newson L, Kirby M, Stillwell S, Hackett G, Ball S, Lewis R. *Position Statement for Management of Genitourinary Syndrome of the Menopause (GSM): guideline*. BSSM; 2024. 14 p. Available at: <https://bssm.org.uk/wp-content/uploads/2024/03/BSSM-Position-statement-for-management-of-genitourinary-syndrome-of-the-menopause-GSM.pdf>.
7. Андреева ЕН, Шереметьева ЕВ. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта в постменопаузе. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(6):157–163. <https://doi.org/10.14341/prob113198>.
Andreeva EN, Sheremet'yeva EV. The role of estriol in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract

- in postmenopausal women. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(6):157–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13198>.
8. Donders GGG, Donders FHW. New developments in the management of vulvovaginal atrophy: a comprehensive overview. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(5):599–616. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2194017>.
 9. Brady PH, Gin GT, Rosenblum E, Wilkinson LD. Female Pelvic Conditions: Genitourinary Syndrome of Menopause. *FP Essent*. 2022;515:32–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35420405>.
 10. Chen YY, Su TH, Lau HH. Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J*. 2021;32(1):17–25. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04397-z>.
 11. Park MG, Cho S, Oh MM. Menopausal Changes in the Microbiome – A Review Focused on the Genitourinary Microbiome. *Diagnostics*. 2023;13(6):1193. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061193>.
 12. Радзинский ВЕ, Савичева АМ, Бебнева ТН, Гомберг МА, Маклецова СА, Свидзинский АВ и др. Синдром патологических выделений из половых путей женщины. Клинический протокол. М.: StatusPraesens; 2024. 112 с. Режим доступа: https://praesens.ru/brosyury/mars_svv.
 13. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ и др. Менопауза и климатерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. 2024. 93 с. Режим доступа: https://pharmvestnik.ru/apps/fv/assets/storage/content/news/866/86685/menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshchiny_versiya_2024_goda.pdf.
 14. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas*. 2009;63(4):315–318. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.04.009>.
 15. Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J (eds.). *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis*. Lisbon: Admedic; 2023. 195 p. Available at: https://www.issvd.org/application/files/4916/7897/2719/ISSVD_recommendations_for_the_diagnosis_and_treatment_of_vaginitis.pdf.
 16. Costello EK, DiGiulio DB, Robaczewska A, Symul L, Wong RJ, Shaw GM et al. Abrupt perturbation and delayed recovery of the vaginal ecosystem following childbirth. *Nat Commun*. 2023;14(1):4141. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39849-9>.
 17. Wu LY, Yang TH, Ou YC, Lin H. The role of probiotics in women's health: An update narrative review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2024;63(1):29–36. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2023.09.018>.
 18. Stabile G, Topouzova GA, De Seta F. The role of microbiota in the management of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2023;26(4):353–360. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2223923>.
 19. Куценко ИИ, Боровиков ИО, Крацова ЕИ, Авакимян АА, Боровикова ОИ, Андреева АА. Изменения микробного пейзажа влагалища на фоне комплексного лечения смешанных рецидивирующих вагинальных инфекций. *Акушерство и гинекология*. 2024;(3):153–162. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.67>.
 20. Kutsenko II, Borovikov IO, Kravtsova EI, Avakimyan AA, Borovikova OI, Andreeva AA. The changes in the landscape of the vaginal microbiome in patients undergoing complex treatment for mixed recurrent vaginal infections. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(3):153–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.67>.
 21. Vogedel EV, Kastelein AW, Jansen CH, Limpens J, Zwolsman SE, Roovers JW et al. The effects of oestrogen on vaginal wound healing: a systematic review and meta-analysis. *NeuroUrol Urodyn*. 2022;41(1):115–126. <https://doi.org/10.102/nau.24819>.
 22. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortman O. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018;21(2):140–147. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923>.
 22. Радзинский ВЕ, Оразов МР (ред.). *Антиэйдж-гинекология. Эволюция и революция*. М.: StatusPraesens; 2025. 336 с.

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:

Тихомиров Александр Леонидович, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины лечебного факультета, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, улица Долгоруковская, д. 4; SPIN-код: 2027-0129; Author ID: 451427; tikhomiroval@yandex.ru

Казенашев Виктор Викторович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины лечебного факультета, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, улица Долгоруковская, д. 4; SPIN-код: 6037-1648; Author ID: 1012188; vkazenashev@mail.ru

Маминова Мария Владимировна, врач-ординатор по специальности «акушерство и гинекология», Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, улица Долгоруковская, д. 4; mv_maminova@mail.ru

Давыденко Наталья Леонидовна, главный внештатный специалист по гинекологии центральной дирекции здравоохранения филиала «РЖД», врач акушер-гинеколог, заведующая отделением гинекологии, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84; dnl14@rambler.ru

Information about the authors:

Alexander L. Tikhomirov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of General Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; tikhomiroval@yandex.ru

Victor V. Kazenashev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of General Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; vkazenashev@mail.ru

Maria V. Maminova, Resident Physician in the Specialty of Obstetrics and Gynecology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; mv_maminova@mail.ru

Natalya L. Davydenko, Chief Freelance Specialist in Gynecology at the Central Health Directorate of the Russian Railways Branch, Obstetrician-Gynaecologist, Head of the Gynecology Department, Central Clinical Hospital Russian Railways-Medicine; 84, Volokolmskaya St., Moscow, 125367, Russia; dnl14@rambler.ru