

ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)

Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ НА СТЫКЕ МЕДИЦИНСКИХ ДИСЦИПЛИН

Коморбидные маски эндометриоза
Хронический эндометрит – сложности
диагностики
Генитоуринарный лактационный синдром
Репродуктивные нарушения
при гиперпролактинемии

Ожирение и репродукция: алгоритм действий врача
Особенности течения беременности на фоне
антифосфолипидного синдрома
Менопаузальный метаболический синдром
Критические особенности радиотерапии больных
раком шейки матки

№9

ТОМ 6
2025



портал
CON-MED.RU





20

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

19-21 НОЯБРЯ, МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО



РЕГИСТРАЦИЯ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



Журнал представлен в следующих
международных базах данных
и информационно-справочных изданиях:
РИНЦ, Ядро РИНЦ, Scopus, CrossRef, DOAJ.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства науки и высшего
образования РФ журнал включен в Перечень
рецензируемых научных изданий, в которых
должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени доктора и кандидата наук.

2025 / Том 6 / №9

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников, д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАМП (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF
Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ
НА СТЫКЕ МЕДИЦИНСКИХ ДИСЦИПЛИН

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Мекан Рахимбердыевич Оразов, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE
Mekan R. Orazov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Руководитель научной редакции: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» —

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» —

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»
127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:
125130, Москва, ул. Клары Цеткин,
д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.
Общий тираж: 30 тыс. экз.
Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.

Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. В статьях представлена
точка зрения авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Все права защищены. 2025 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 30.10.2025

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

ГИНЕКОЛОГИЯ

Обзор

Коморбидные маски эндометриоза
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

Обзор

Хронический эндометрит — сложности диагностики (обзор литературы)
И.О. Боровиков, Л.А. Папоян, Д.В. Ревенко,
К.Э. Голубченко, Д.В. Ильина, К.М. Сырко

Обзор

Генитоуринарный лактационный синдром — новое название старой проблемы?
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

Оригинальная статья

Минеральный обмен и репродуктивные нарушения при гиперпролактинемии
Г.Д. Матризаева, Г.Ш. Балтабаева, З.А. Муминова, А.О. Хайтов,
Н.Х. Рузиева, Х.С. Икрамова

Оригинальная статья

Изучение маркеров метаболизма железа у девушек раннего репродуктивного
возраста с анемией в Хорезмской области
Г.У. Султанмуратова, С.А. Матякубова

Обзор

Ранняя и долгосрочная реабилитация после лазерной ремоделирующей
терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

Обзор

Эволюция гиалуроновой кислоты в гинекологической практике:
от биомеханических свойств к рецептор-опосредованному управлению
регенерацией
Н.П. Михайлова, О.А. Чазова, Д.И. Знатдинов, Д.Г. Аветисян

Обзор

Ожирение и репродукция: алгоритм действий клинициста
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

АКУШЕРСТВО

Оригинальная статья

Особенности течения беременности у женщин с привычным выкидышем
в анамнезе на фоне антифосфолипидного синдрома
Н.Ф. Кунешко, А.В. Ершов, А.В. Лазарчук, Ю.Э. Доброхотова

Обзор

Тирзепатид в практике акушера-гинеколога
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, В.Е. Балан, Л.М. Михалева, Е.Д. Долгов

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор

Менеджмент пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ОНКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Влияние циркулирующих опухолевых клеток на прогноз у пациенток с поздним
раком молочной железы
И.А.А. Абдо, Н.А. Фалалеева, Л.Ю. Гривцова, А.Б. Галицына, И.С. Пимонова,
А.С. Белохвостова, А.А. Софийчук

Обзор

Критические особенности радиотерапии больных раком
шейки матки. Обзор литературы
Н. Салим (Ислим), А.В. Столбовой, С.А. Рыжкин

КАРДИОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Ранние и отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции
у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: от теории к практике
Н.В. Багисшева, М.В. Моисеева, А.В. Мордык, И.А. Викторова,
Д.И. Трухан, В.В. Стрельцова, Е.П. Антипова

Обзор

Терапия пациента с фибрилляцией предсердий: в поисках баланса между
эффективностью и безопасностью
Я.Г. Божко, И.И. Резник, М.В. Архипов

Клинический случай

Современные подходы к ведению пациента с сахарным диабетом
2-го типа и ожирением: клинический разбор

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Клинический случай

Выявление рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с помощью
суточной рН-импедансометрии: клинический случай
Т.Н. Коваленко, Н.Н. Дехнич

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Обзор

Оценка метилирования группы генов в диагностике гидроторакса
В.Е. Покровский, А.Н. Федосеев, В.В. Смирнов, С.М. Сороколетов

ИММУНОЛОГИЯ

Клинический случай

Вегетативные кризы, имитирующие анафилактическую реакцию на введение
вакцины (клинический случай)
О.В. Москалец

Обзор

Вакцинация против вируса папилломы человека при ВИЧ-носительстве
В.Б. Калиберденко, А.А. Горлов, Э.Р. Кулиева, Ш. Кулантхайвел,
С.С. Бетер, Э.Р. Загидуллина, Т.С. Пронькина, Н.К. Плаксина

СТОМАТОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Влияние консервативного лечения с применением противовоспалительного
геля на ткани пародонта и местный цитокиновый профиль пациентов
с хроническим пародонтитом
Н.Б. Петрухина, И.М. Рабинович, М.В. Снегирев, М.В. Салтовец

CONTENTS

GYNECOLOGY

Review

Comorbid masks of endometriosis
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov

Review

Chronic endometritis — diagnosing difficulties (review)
I.O. Borovikov, L.A. Papayan, D.V. Revenko, K.E. Golubchenko,
D.V. Ilyina, K.M. Syrko

Review

Genitourinary syndrome of lactation — a new name for an old problem?
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov

Original Article

Mineral metabolism and reproductive dysfunction in hyperprolactinemia
G.D. Matrizayeva, G.Sh. Baltabayeva, Z.A. Muminova,
A.O. Khatov, N.Kh. Ruziyeva, H.S. Ikramova

Original Article

Study of iron metabolism markers in girls of early reproductive age
with anemia in Khorezm region
G.U. Sultanmuratova, S.A. Matyakubova

Review

Early and long-term rehabilitation after the remodeling laser therapy
for GSM
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov

Review

Hyaluronic acid evolution in gynecological practice:
from biomechanical properties to receptor-mediated regeneration control
N.P. Mikhaylova, O.A. Chazova, D.I. Znatdinov, D.G. Avetisyan

Review

Obesity and reproduction: clinician's algorithm of action
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov

OBSTETRICS

Original Article

Pregnancy course characteristics in women with a history of recurrent
miscarriage due to antiphospholipid syndrome
N.F. Kunesheko, A.V. Ershov, A.V. Lazarchuk, Ju.E. Dobrokhotova

Review

Tirzepatide in the practice of obstetrician/gynecologist
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, V.E. Balan, L.M. Mikhaleva, E.D. Dolgov

ENDOCRINOLOGY

Review

Management of patients with menopausal metabolic syndrome
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov

ONCOLOGY

Original Article

The effect of circulating tumor cells on prognosis in patients
with advanced breast cancer
I.A.A. Abdo, N.A. Falaleeva, L.Yu. Gritsova, A.B. Galitsyna, I.S. Pimonova,
A.S. Belokhvostova, A.A. Sofochuk

Review

Critical issues in the radiotherapy of cervix utery cancer
N. Islim (Salim), A.V. Stolbovoy, S.A. Ryzhkin

CARDIOLOGY

Original Article

Early and long-term consequences of the new coronavirus infection
in patients with chronic heart failure: from theory to practice
N.V. Bagisheva, M.V. Moiseeva, A.V. Mordyk, I.A. Viktorova,
D.I. Trukhan, V.V. Streltsova, E.P. Antipova

Review

Therapy for patient with atrial fibrillation: in search of a balance between
efficacy and safety
Ya.G. Bozhko, I.I. Reznik, M.V. Arkhipov

Clinical Case

Modern approaches to management of patients
with type 2 diabetes mellitus and obesity: grand round

GASTROENTEROLOGY

Clinical Case

Detection of refractory gastroesophageal reflux disease using the method
of daily pH-impedance monitoring: a clinical case
T.N. Kovalenko, N.N. Dekhnic

PULMONOLOGY

Review

Assessment of the methylation status of a group of genes for the diagnosis of hydrothorax
V.E. Pokrovsky, A.N. Fedoseev, V.V. Smirnov, S.M. Sorokoletov

IMMUNOLOGY

Clinical Case

Vegetative crises simulating an anaphylactic reaction to vaccine
(clinical case)
O.V. Moskaletc

Review

HPV vaccination for HIV carriers
V.B. Kaliberdenko, A.A. Gorlov, E.R. Kulieva, Sh. Kulanthaivel, V.S. Beter,
E.R. Zagidullina, T.S. Pronkina, N.K. Plaksina

DENTISTRY

Original Article

Influence of conservative treatment using anti-inflammatory topical drug
on periodontal tissues and local cytokine profile of patients with chronic
periodontitis
N.B. Petrukhnina, I.M. Rabinovich, M.V. Snegirev, M.V. Saltovets

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна,
д-р мед. наук, проф., Бухарский государственный медицинский институт
им. Абу Али ибн Сино (Бухара, Узбекистан)

Локишин Вячеслав Нотанович,
акад. НАН РК, проф., Международный клинический центр репродуктологии PERSONA
(Алматы, Казахстан)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН
(Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ МНПЦДК (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр» (Астана, Казахстан)

Сивокозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Петров Владимир Александрович,
д-р мед. наук, проф., Обнинский институт атомной энергетики –
филиал ФГАУ ВО НИЯУ МИФИ (Обнинск, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринвич,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Максимов Максим Леонидович,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия),
ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Шавловская Ольга Александровна,
д-р мед. наук, проф., АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины»
(Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Ашрафян Левон Андреевич,
акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (Москва, Россия)

Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Попадюк Валентин Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)

Захарова Ирина Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сахарова Елена Станиславовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Эрдес Светлана Ильинична,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Белоцерковская Юлия Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВК им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Романовских Анна Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адель Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» (Иваново, Россия)

Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)

Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Gulchehra A. Ikhtiyarova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

Vyacheslav N. Lokshin,

Acad. of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Prof., International Clinical Centre of Reproductology PERSONA (Almaty, Kazakhstan)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

INFECTIOUS DISEASES

Vladimir A. Petrov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of the Moscow Engineering and Physics Institute (Obninsk, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Maxim L. Maximov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Kazan, Russia),
Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress Under Control" (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Olga A. Shavlovskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Levon A. Ashrafyan,

Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

Sergei A. Ivanov,

Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Valentin I. Popadyuk

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Olga V. Zayceva,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

Irina N. Zaharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Elena S. Saharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Yulia G. Belotserkovskaya,

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anna G. Romanovskikh,

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Обзор

Коморбидные маски эндометриоза

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

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

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Эндометриоз по-прежнему остается одной из наиболее интересных и вместе с тем недостаточно изученных гинекологических нозологий во всем мире. Данные современных эпидемиологических исследований демонстрируют, что динамика заболеваемости эндометриозом скоро приобретет пандемийный характер и будет затрагивать до 1 млрд женщин репродуктивного возраста на планете. Одна из главных проблем эндометриоза на современном этапе – длительная диагностика, причиной которой является недооценка атипичных и коморбидных состояний, ассоциированных с эндометриозом. В этой связи важно рассмотреть современные доказанные нозологические ассоциации эндометриоза с другими коморбидностями и атипичными алгологическими симптомами, а также отметить современные стратегии эффективной и патогенетически оправданной терапии заболевания.

Ключевые слова: эндометриоз, атипичные симптомы, коморбидность, патогенетическая терапия, диеногест.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Коморбидные маски эндометриоза. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 6–11. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00667

Review

Comorbid masks of endometriosis

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

Endometriosis still remains one of the most interesting but poorly understood disease entities in the world. The current epidemiological research data demonstrate that the endometriosis incidence rate will soon become somewhat of a pandemic and will affect up to 1 billion of fertile age women on the globe. At the same time, one of the main problems of endometriosis at present is underestimation of the endometriosis-associated atypical conditions and comorbidities. In this regard, it is important to consider modern, proven nosological associations of endometriosis with other comorbidities and atypical algological symptoms, as well as to note modern strategies for the effective and pathogenetically substantiated disease therapy.

Keywords: endometriosis, atypical symptoms, comorbidity, pathogenetic therapy, dienogest.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Comorbid masks of endometriosis. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 6–11 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00667

Эндометриоз на современном этапе

По-прежнему одной из наиболее актуальных и интересных нозологий в современной гинекологии остается эндометриоз. Несмотря на тысячи публикаций, рассматривающих современные стратегии диагностики и лечения данного заболевания, мы научились лишь держать его под контролем, но не излечивать до конца, и в этой связи эндометриоз остается одной из немногих неизлечимых болезней гинекологии XXI в. Учитывая патогенетические особенности данного заболевания, в частности ретроградный менструальный рефлюкс, лежащий в его основе, становится очевидно, что эндометриоз появился одновременно с зарождением первой женщины на Земле. Однако первые упоминания в мировой научной литературе о нем датируются лишь 1739 г., когда Crell описал «опухоль, прикрепляющуюся к дну матки снаружи». Уже в 1756 г. Артур Дафф описал клинкоморфологические характеристики заболевания, похожего на эндометриоз, в своей диссертации «К вопросу о воспалении матки». В дальнейшем изучению эндо-

метриоза свою «научную» жизнь посвятил знаменитый Карл Рокитанский, предположительно описавший эндометриоз более чем в 50 работах. Однако наиболее знаковой фигурой в истории эндометриоза оказался Джон Сэмпсон, описавший в 1920 г. «маточные железы» за пределами полости матки, а затем в 1921 г., описавший геморрагические кисты яичников, содержащие ткань, идентичную по морфофункциональным характеристикам эндометрию. Апогеем научной деятельности Сэмпсона послужила первая сформулированная теория патогенеза заболевания, подразумевающая рефлюкс менструальной крови с фрагментами эндометрия через маточные трубы, способствующий «оседанию» и развитию фрагментов эндометрия на брюшине, яичниках и внутренних органах [1, 2]. Исходя из этого, важно отметить, что эндометриоз как нозологическая форма сопровождается эволюцией человечества с момента появления первой женщины, однако нынешняя распространенность заболевания даже близко несопоставима с эпидемиологическими показателями столетней давности, что

Феномен эколого-репродуктивного диссонанса и его роль в патогенезе эндометриоза.

Phenomenon of environmental and reproductive discordance and its role in the endometriosis pathogenesis.



также обусловлено эволюционными изменениями биосоциальных паттернов населения планеты, к которым прежде всего относится феномен эколого-репродуктивного диссонанса (см. рисунок).

Выбор женщин в пользу карьеры и самореализации привел к «сдвигу» возраста рождения первого ребенка и увеличению периода избыточного воздействия эстрогенов. Все это способствует парадоксальному росту заболеваемости эндометриозом, который в настоящее время затрагивает около 10% или 190 млн женщин репродуктивного возраста по всему миру [3]. Однако и эти «классические» данные являются заниженными: согласно имеющимся прогнозам в ближайшее время число женщин репродуктивного возраста с эндометриозом превысит 1 млрд, что составит около 12,5% от всего населения планеты [4–6]! Вместе с тем наиболее типичными проявлениями эндометриоза являются хроническая тазовая боль и бесплодие: у данных групп пациенток эндометриоз верифицируется в 80 и 47% случаев соответственно [7, 8]. Однако проблемой в проблеме остается длительный период диагностики эндометриоза, который, по данным последних исследований, в настоящее время достигает 11 лет [9, 10]. Несмотря на тысячи исследований, десятки международных гайдлайнов и активную просветительскую работу, эндометриоз по-прежнему сохраняет грани латентности и скрытости. Важно отметить, что наиболее часто эндометриоз «зарождается» в подростковом возрасте, однако в связи со стигматизацией проблем, связанных с репродуктивной системой, и принятие девушками дисменореи как вариант нормы эндометриоз долгое время остается недиагностированным [11]. Весьма интересные данные были получены в ходе исследования P. Giglio Ayers и соавт. (2024), включавшего более 6 тыс. женщин и продемонстрировавшего, что средний возраст диагностирования заболевания составил 39 лет, в то время как в более молодой когорте пациенток заболевание верифицировалось значительно реже ($p < 0,0005$) [12]. Подобные расхождения эпидемиологических данных обусловлены одной из главных проблем эндометриоза на современном этапе – длительным временем диагно-

стики заболевания. При этом, согласно другим имеющимся данным, задержка диагностирования эндометриоза может достигать и 13 лет [13]. Исходя из этого, важно отметить данные, полученные в ходе систематического обзора S. Lukas и соавт. (2024), определяющие причины столь длительного периода диагностики заболевания [13]:

- обращение за помощью к непрофильным специалистам;
- использование анальгетиков без верификации причин дисменореи;
- принятие дисменореи как нормы;
- стигматизация менструального цикла в семье;
- неверно выставленный диагноз;
- недостаточная осведомленность врачей других специальностей об эндометриозе;
- атипичная клиническая симптоматика.

Вместе с тем наиболее интересной причиной длительного диагностирования является атипичная клиническая симптоматика, которую многие клиницисты могут не учитывать. В этой связи необходимо рассмотреть современные атипичные проявления эндометриоза и отметить его коморбидные ассоциации, суммация которых позволит заподозрить и вовремя выставить правильный диагноз.

Коморбидные маски эндометриоза: как их распознать?

Безусловно, основой клинической картины эндометриоза являются алгологические симптомы: «4Д» (дисменорея, дисхезия, дизурия, диспареуния) и хроническая тазовая боль. При этом в настоящее время доказано, что частота и, самое главное, тяжесть основных алгологических симптомов у пациенток с верифицированным эндометриозом в 2 раза выше, чем у женщин в общей популяции (88,9% против 48,7%; $p < 0,0001$) [14]. Однако результаты последних научных работ демонстрируют высокую частоту развития генерализованного эндометриоз-ассоциированного алгологического синдрома. Так, по данным исследования P. Thiel и соавт. (2024), были доказаны прочные взаимосвязи между эндометриозом, классической «пятеркой» тазовой боли, а также рядом атипичных алгологических симптомов, включая боль [15]:

- за грудиной;
- в нижних конечностях, верхней части спины, груди, внутренней поверхности бедер;
- уретре, паховой области и крестце;
- бедре, ягодицах, пояснице, вульве или промежности;
- подлопаточной области;
- эпигастрии;
- правом подреберье.

Вместе с тем в настоящее время в мировой научной библиотеке опубликован ряд данных, доказывающих наличие прямых и косвенных ассоциаций эндометриоза не только с атипичными алгологическими симптомами, но и с рядом нозологий. Исходя из этого, клиницисту принципиально важно верно оценивать персо-

нифицированные риски у каждой конкретной пациентки. В этой связи мы представляем «сводку» доказанных коморбидных ассоциаций эндометриоза на основе результатов последних научных данных, к которым относятся [16]:

- артериальная гипертензия;
- дислипидемия;
- ишемическая болезнь сердца;
- цереброваскулярные заболевания;
- гипотиреоз;
- фибромиалгия;
- синдром хронической усталости;
- аутоиммунные заболевания;
- аллергия;
- бронхиальная астма.

Особая роль среди коморбидностей эндометриоза, безусловно, отводится сердечно-сосудистым заболеваниям. Так, по данным исследования J.M. Smyk и соавт. (2024), было доказано, что эндометриоз ассоциирован с развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции ($p=0,027$), накоплением продуктов гликации в коже, отражающих повышение артериальной жесткости ($p=0,013$), а также снижением индекса реактивной гиперемии ($p=0,037$) [17]. При этом данные нарушения подтвердили свою клиническую значимость в исследовании М.А. Рабоп и соавт. (2024), по результатам которого было выявлено, что эндометриоз приводит к развитию генерализованного хронического воспаления и оксидативного стресса, провоцирующих эндотелиальную дисфункцию, которые, в свою очередь, ассоциированы с повышением риска реализации аритмии (относительный риск – ОР 1,21, 95% доверительный интервал – ДИ 1,17–1,25) и сердечной недостаточности (ОР 1,11, 95% ДИ 1,05–1,18) [18].

Закономерным результатом всех отмеченных алгологических и коморбидных «масок» эндометриоза является мультимодальное снижение качества жизни у всех пациенток по данным ряда последних научных исследований, представленных ниже.

По данным исследования E.B. Arslan и соавт. (2024), включавшего 420 женщин с верифицированным эндометриозом, выявлено, что у данной когорты пациенток баллы в доменах, связанных с болью и физической активностью по шкале оценки качества жизни SF-36, оказались значимо ниже ($p<0,05$) [19].

Согласно результатам исследования F.P. Silva и соавт. (2024), включавшего 229 женщин с эндометриозом, разделенных на 4 группы (1-я группа – без бесплодия и без боли; 2-я группа – с болью без бесплодия; 3-я группа – с бесплодием без боли; 4-я группа – с бесплодием и болью), доказано, что у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью отмечались более высокие показатели тревоги и депрессии, а также значительное общее снижение качества жизни ($p<0,001$). Кроме того, было выявлено, что у всех пациенток отмечалось выраженное снижение качества сексуальной жизни без значимых различий между группами ($p=0,671$) [20].

По данным перекрестного исследования L. Van Niekerk и соавт. (2024), включавшего 210 пациенток с предшествующим хирургическим лечением эндометриоза, выявлены низкие показатели качества жизни по шкале HRQoL особенно у женщин с болевым синдромом тяжелой степени, а также снижение качества сексуальной жизни по шкале FSFI по всем доменам (желание, возбуждение, лубрикация, оргазмическая функция, удовлетворенность, боль) [21].

Таким образом, в настоящее время доказано, что эндометриоз проявляется не только классическими симптомами, такими как тазовая боль и бесплодие, но и другими атипичными алгологическими симптомами и коморбидными заболеваниями, учет которых в ходе клинического менеджмента позволит повысить точность диагностики и сократить период диагностического поиска с целью своевременного назначения патогенетической терапии.

Достижения патогенетической терапии эндометриоза

Важно отметить, что в настоящее время основными методами лечения эндометриоза являются медикаментозный и хирургический, каждый из которых обладает своими преимуществами и «слабыми местами». Согласно данным отечественных рекомендаций (2024) и международного гайдлайна ESHRE (2022), отмеченные методы лечения эндометриоза не должны противопоставляться, а решение клинициста должно быть строго персонифицированным [22, 23]. Однако необходимо помнить, что хирургическое лечение без его сочетания с фармакологической поддержкой не является состоятельным, а после операции обязательно должна следовать превентивная противорецидивная фармакотерапия. Вместе с тем современные рекомендации включают следующий перечень фармакологических средств для лечения эндометриоза [22–24]:

– нестероидные противовоспалительные препараты: в качестве симптоматического лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Данные препараты используются до трех месяцев в связи с высоким риском ulcerogenesis;

– гестагены;

– агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ): являются препаратами с доказанным патогенетически оправданным эффектом в лечении эндометриоза, однако они обладают низким профилем безопасности за счет развития выраженной гипостроении и впоследствии – лекарственной менопаузы. В этой связи их использование более 6 мес должно обязательно сопровождаться назначением add-back-терапии. Еще один недостаток данной группы препаратов – наличие короткого периода стимуляции гипофиза, во время которой может провоцироваться рост гетеротопий и снижаться эффективность лечения;

– антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ): главным преимуществом данных препаратов является отсутствие фазы стимуляции гипофиза, а также более благоприятный профиль безопасности;

– даназол: является представителем группы антигонадотропинов и производным 17 α -этинилэстрадиола. За счет блокады выброса лютеинизирующего гормона и стероидогенеза в яичниках его использование ассоциировано с повышением концентрации тестостерона и развитием симптомов гиперандрогении, из-за чего данный препарат относится к 3-й линии лекарственной терапии эндометриоза после гестагенов и аГнРГ.

Несмотря на широкий спектр лекарственных препаратов для лечения эндометриоза, группой, обладающей наиболее благоприятным профилем безопасности и патогенетическим механизмом действия, безусловно, являются прогестагены. При этом единственным прогестином, обладающим широким спектром таргетных патогенетически оправданных свойств именно в терапии эндометриоза является диеногест (Зафрилл). Согласно имеющимся данным, доказанными эффектами диеногеста в патогенетической терапии эндометриоза являются [25]:

1) снижение выживаемости клеток гетеротопических очагов через 48 ч после обработки клеточных культур диеногестом ($p < 0,005$);

2) снижение соотношения фосфорилированной и дефосфорилированной протеинкиназы В (pAKT/AKT), демонстрирующее снижение пролиферативной актив-

ности клеток гетеротопических очагов эндометрия ($p < 0,005$);

3) снижение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста ($p < 0,005$);

4) антагонистический эффект с фактором некроза опухолей за счет снижения выживаемости клеток ($p < 0,005$);

5) антагонистический эффект с интерлейкином-1 β за счет снижения выживаемости клеток ($p < 0,005$);

6) снижение объема гетеротопий (с 53,70 до 21,46 мм³, $p < 0,005$).

Таким образом, важно резюмировать, что диеногест, в отличие от других гестагенов, реализует ряд патогенетически оправданных эффектов, включая антипролиферативный, антиангиогенный и противовоспалительный. В этой связи важно отметить, что данные уникальные свойства диеногеста (Зафрилл) наилучшим образом рекомендовали его в качестве золотого стандарта патогенетической терапии эндометриоза, что подтверждается данными ряда клинических исследований, согласно результатам которых в настоящее время доказано, что:

– диеногест обладает наибольшим боль-редуцирующим эффектом в сравнении с другими гестагенами и аГнРГ, включая дисменорею, хроническую тазовую боль, диспареунию и дисхезию ($p < 0,00001$) [26–31];

ВЕРНИ ЖИЗНИ КРАСКИ

Силуэт®
2 мг + 0,03 мг
диеногест + этинилэстрадиол



Зафрилл®
2 мг диеногест



ГЕДЕОН РИХТЕР
Здоровье — наша миссия

- диеногест значительно снижает объем менструальной кровопотери ($p < 0,05$) [26, 31];
- диеногест значительно снижает размер эндометриоидных гетеротопий [30];
- диеногест снижает объем эндометриоидных кист яичников на 55% [32];
- диеногест способствует значимому снижению частоты послеоперационных рецидивов эндометриоза ($p < 0,0001$) [28].

Исходя из всего вышесказанного, важно отметить, что в настоящее время диеногест (Зафрилл) является уникальным терапевтическим инструментом с рядом доказанных и выгодных патогенетически оправданных свойств, а также наилучшим профилем безопасности среди всех вариантов фармакотерапии эндометриоза.

Заключение

Таким образом, необходимо резюмировать, что эндометриоз в настоящее время представляет собой одну из самых многогранных и вместе с тем «неизведанных» нозологий современной гинекологии. Долгое время полагалось, что эндометриоз ассоциирован лишь с развитием различных фенотипов тазовой боли и бесплодия, однако в настоящее время появляется все больше доказательных данных, свидетельствующих о наличии ряда других атипичных проявлений эндометриоза. Важно отметить, что основной проблемой клинического менеджмента эндометриоза на современном этапе яв-

ляется затянутая диагностика, одной из главных причин которой является недооценка общего коморбидного фона и тех самых атипичных проявлений заболевания. В настоящее время доказано, что эндометриоз, в связи с развитием общего воспалительного фона и оксидативного стресса, ассоциирован с рядом полисистемных нозологий, а также за счет централизации своего алгологического компонента – с генерализованным алгологическим синдромом. В этой связи важно отметить, что учет рассмотренных в рамках данной статьи атипичных проявлений эндометриоза позволит с более высокой вероятностью правильно выставить диагноз и своевременно начать эффективную патогенетическую терапию.

В настоящее время в арсенале современного клинициста имеется множество вариантов фармакотерапии, однако наиболее благоприятным как с точки зрения патогенетической эффективности, так и благоприятного профиля безопасности являются гестагены, наиболее «выигрышным» из которых является диеногест (Зафрилл). Согласно имеющимся научным данным, доказано, что диеногест обладает наибольшим количеством патогенетически оправданных и таргетных свойств в отношении фармакотерапии эндометриоза, которые позволят не только эффективно редуцировать гетеротопии, но и предотвратить развитие рецидивов в дальнейшем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Brosens I. Endometriosis rediscovered? *Human Reproduction* 2004;19(7):1679-80.
2. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecologic and obstetric investigation* 2014;78(1):1-9.
3. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020;382:1244-56. DOI: 10.1056/nejmra1810764
4. Huang JQ, Lathi RB, Lemyre M et al. Coexistence of endometriosis in women with symptomatic leiomyomas. *Fertil. Steril* 2010;94:720-3.
5. Nezhat C, Li A, Abed S et al. Strong Association between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas. *JSLs* 2016;20:e2016.00053.
6. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis: Ancient Disease, Ancient Treatments. *Fertil Steril* 2012;98:S1-S62.
7. Carter J.E. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparoscopists* 1994;2:43-7.
8. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S et al. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009;92:68-74.
9. Fryer J, Mason-Jones AJ, Woodward A. Understanding diagnostic delay for endometriosis: a scoping review. *medRxiv* 2024;p.:2024-01. DOI: 10.1101/2024.01.08.24300988
10. Sims OT, Gupta J, Missmer SA, Aninye IO. Stigma and Endometriosis: A Brief Overview and Recommendations to Improve Psychosocial Well-Being and Diagnostic Delay. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:8210.
11. Shim JY, Laufer MR, DiVasta AD. Treatment of adolescent endometriosis before, during, and after use of gonadotropin-releasing hormone agonists: a retrospective cohort study. *J Pediatr Adolescent Gynecol* 2023;36(5):472-5.
12. Giglio Ayers P, Ezike O, Foley CE, Brown BP. Demographic Correlates of Endometriosis Diagnosis Among United States Women Aged 15–50. *J Minimally Invasive Gynecol* 2024;31(7):607-12. DOI: 10.1016/j.jmig.2024.04.020
13. Lukac S, Hancke K, Janni W et al. Three-dimensional model for improvement of endometriosis care (3D-E). *Int J Gynecol Obstetrics* 2024;165(2):416-23.
14. Warzecha D, Wielgoset M, Salloum D et al. Epidemiology, management and diagnostic workup for endometriosis related pelvic pain. 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3508411/v1
15. Thiel P et al. Entrapped by pain: The diagnosis and management of endometriosis affecting somatic nerves. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2024;95:102502. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102502
16. Nezhat C et al. The prevalence of endometriosis in patients with unexplained infertility. *J Clin Med* 2024;13(2):444.
17. Smyk JM, Danielecka Z, Kotowska M et al. Cardiovascular risks and endothelial dysfunction in reproductive-age women with endometriosis. *Scientific Reports* 2024;14(1):24127.
18. Pabon MA, Wang X, Rexrode KM. Beyond reproductive health: the cardiovascular risks of endometriosis. *Eur Heart J* 2024;45(44): 4744-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae674
19. Kigloo HN, Itani R, Montreuil T et al. Endometriosis, chronic pain, anxiety, and depression: A retrospective study among 12 million women. *J Affective Disorders* 2024;346:260-5.
20. Arslan EB, Koca Z S, Kızılyılmaz A. The effect of endometriosis on anxiety and the Quality of Life in women. *Health Care Women Int* 2024;45(5):550-61.
21. Silva FP, Yela DA, de Barros Meneguetti M et al. Assessment of quality of life, psychological aspects, and sexual function of women with endometriosis according to pain and infertility: a cross sectional study. *Arch Gynecol Obstet* 2024;309(6):2741-9. DOI: 10.1007/s00404-024-07464-8
22. Endometriosis. ESHRE guideline, 2022. URL: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline>
23. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. Endometriosis. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024 (in Russian).

24. Hirata T, Koga K, Osuga Y. Extra-pelvic endometriosis: a review. *Reprod Med Biol* 2020;19(4):323-33.
25. Kim HJ, Kim SH, Oh YS et al. Dienogest May Reduce Estradiol-and Inflammatory Cytokine-Induced Cell Viability and Proliferation and Inhibit the Pathogenesis of Endometriosis: A Cell Culture-and Mouse Model-Based Study. *Biomedicines* 2022;10(11):2992.
26. Yang S, Liu Y, Wen J et al. Clinical efficacy of Dienogest versus Levonorgestrel-releasing intrauterine system for Adenomyosis. *Evid-Based Complement Altern Med* 2022;(3):1-6. DOI: 10.1155/2022/1995472
27. Lin SC, Wang XY, Fu XL et al. Systematic review and Meta-analysis of efficacy and safety of dienogest in treatment of endometriosis. *World J Meta-Anal* 2021;9(4):377-388. DOI: 10.13105/wjma.v9.i4.377
28. Muzii L, Di Tucci C, Galati G et al. The efficacy of dienogest in reducing disease and pain recurrence after endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Sci* 2023;30(11):3135-43.
29. Vahid-Dastjerdi M, Hosseini R, Rodi H et al. Comparison of the effectiveness of Dienogest with medroxyprogesterone acetate in the treatment of pelvic pain and recurrence of endometriosis after laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet* 2023;308(1):149-55.
30. Wu H, Liu JJ, Ye ST et al. Efficacy and safety of dienogest in the treatment of deep infiltrating endometriosis: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2024;297:40-9.
31. Ali MK, Hussein RS, Abdallah KS, Mohamed AA. The use of dienogest in treatment of symptomatic adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstetr Hum Reprod* 2024;53(7):102795. DOI: 10.1016/j.jogoh.2024.102795
32. Thiel PS, Donders F, Kobylanskii A et al. The Effect of Hormonal Treatment on Ovarian Endometriomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2024;31(4):273-9. DOI: 10.1016/j.jmig.2024.01.002

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: 1586dolgd@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 21.08.2025

Поступила после рецензирования: 02.09.2025

Принята к публикации: 04.09.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgd@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 21.08.2025

Revised: 02.09.2025

Accepted: 04.09.2025



Хронический эндометрит – сложности диагностики (обзор литературы)

И.О. Боровиков, Л.А. Папоян✉, Д.В. Ревенко, К.Э. Голубченко, Д.В. Ильина, К.М. Сырко

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

✉ktrnkzhunkv@gmail.com

Аннотация

Обоснование. Актуальность проблемы связана с отсутствием единой стратегии менеджмента пациенток с повторными неудачами имплантации при проведении процедур вспомогательных репродуктивных технологий, обусловленные хроническим эндометритом. В настоящее время в основном используются анамнестическо-визуальные (наличие женского фактора бесплодия, изменение толщины эндометрия при сонографии и относительно специфическая гистероскопическая картина хронического воспаления внутреннего слоя матки) и иммуногистохимические (основной – детекция плазматических клеток в эпителии эндометрия) маркеры данной патологии, при этом их точность до сих пор является предметом множества дискуссий. Статья посвящена обзорному анализу диагностических процедур и подходов к терапии хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами имплантации в рамках репродуктивной медицины в целом и репродуктивной иммунологии в частности.

Цель. Критический анализ основных диагностических методов оценки рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите.

Методы. Проведен анализ данных русско- и англоязычной научной литературы, посвященных исследованиям по оценке методов диагностики и лечения хронического эндометрита у женщин с нарушениями репродуктивной функции.

Результаты. Проанализированы более 80 исследований. Дана оценка основным методам диагностики хронического эндометрита как в ретроспективном, так и в современном аспекте.

Заключение. В настоящий момент в репродуктивной медицине не существует высокоспецифичных методов диагностики хронического эндометрита, что, с одной стороны, обуславливает необходимость комплексного подхода к оценке имплантационных свойств эндометрия, а, с другой стороны, стимулирует более углубленное исследование новых аспектов патогенеза данной патологии и поиск более точных маркеров диагностики.

Ключевые слова: infertility, chronic endometritis, repeated implantation failures, reproductive immunology, diagnostics, plasma cells.

Для цитирования: Боровиков И.О., Папоян Л.А., Ревенко Д.В., Голубченко К.Э., Ильина Д.В., Сырко К.М. Хронический эндометрит – сложности диагностики (обзор литературы). *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 12–18. DOI: 10.47407/kr2025.6.09.00p4533

Chronic endometritis – diagnosing difficulties (review)

Igor O. Borovikov, Lidiya A. Papoyan✉, Daria V. Revenko, Kirill E. Golubchenko, Daria V. Ilyina, Karina M. Syrko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ktrnkzhunkv@gmail.com

Abstract

Background. The relevance of the problem is associated with the lack of a unified strategy for managing patients with repeated implantation failures during assisted reproductive technology procedures due to chronic endometritis. Currently, anamnestic-visual (the presence of a female factor of infertility, a change in the thickness of the endometrium during sonography and a relatively specific hysteroscopic picture of chronic inflammation of the inner layer of the uterus) and immunohistochemical (the main one is the detection of plasma cells in the endometrial epithelium) markers of this pathology are mainly used, while their accuracy is still the subject of many discussions and does not allow methods for eliminating infertility. The article is devoted to a review analysis of diagnostic procedures and approaches to the treatment of chronic endometritis in women with repeated implantation failures within the framework of reproductive medicine in general and reproductive immunology.

Objectives. Critical analysis of the main diagnostic methods for assessing the receptivity of the endometrium in chronic endometritis.

Methods. An analysis of data from Russian- and English-language scientific literature devoted to studies to assess methods for diagnosing chronic endometritis in women with reproductive disorders.

Results. More than 80 studies were analyzed in this publication. The main methods of diagnosis of chronic endometritis both in retrospective and in the modern aspect are evaluated.

Conclusion. Now, in reproductive medicine, there are no highly specific methods for diagnosing chronic endometritis, which, on the one hand, necessitates an integrated approach to assessing the implantation properties of the endometrium, and, on the other hand, stimulates a more in-depth study of new aspects of the pathogenesis of this pathology and the search for more accurate diagnostic markers.

Keywords: infertility, chronic endometritis, repeated implantation failures, reproductive immunology, diagnostics, plasma cells.

For citation: Borovikov I.O., Papoyan L.A., Revenko D.V., Golubchenko K.E., Ilyina D.V., Syrko K.M. Chronic endometritis – diagnosing difficulties (review). *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 12–18 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.09.00p4533

Введение

В последние годы репродуктивная иммунология стремительно развивается, превращаясь в отдельную область науки. Она занимается изучением патологий в репродуктивной системе, таких как повторные неудачи имплантации (Recurrent Implantation Failure – RIF) и

привычное невынашивание. Эти проблемы связаны с аномальной экспрессией иммунных факторов, что подтверждается увеличением числа диагностических тестов, позволяющих выявлять изменения во внутреннем слое матки (эндометрии) путем количественной оценки различных типов иммунных клеток [1, 2]. Разнообразие

иммунных маркеров и сложность их точной интерпретации приводят к широкому спектру вмешательств в иммунитет пациенток, особенно при длительном бесплодии и многократных неудачах вспомогательных репродуктивных технологий [1–3]. Однако, как правило, не учитывается несколько важных факторов: 1) пластичность и изменчивость большинства иммунокомпетентных клеток в женской репродуктивной системе; 2) недостаточная изученность их функций, которые меняются в зависимости от фазы менструального цикла – это затрудняет понимание их роли в имплантации эмбриона и наступлении беременности; 3) ошибочное предположение, лежащее в основе одной из фундаментальных гипотез репродуктивной иммунологии – «парадокса Медавара», – гипотеза предполагает иммунологическое отторжение и толерантность к полуаллогенным трансплантатным эмбрионам [4].

В настоящее время многие аспекты репродуктивной иммунологии активно применяются в практике ведения пациенток, страдающих от привычных потерь беременности и неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения. Особенно показательным в этом плане является диагностика и лечение хронического эндометрита (ХЭ). Используя термин «chronic endometritis», в базе данных PubMed 2022 г. можно найти в общей сложности 71 совпадение, тогда как в 2012 г. их было 11, что свидетельствует о возрастающем интересе к данной патологии. А в большинстве европейских стран диагностика и терапия ХЭ уже включена в действующие клинические рекомендации по привычному невынашиванию беременности. В случае наличия привычных выкидышей для исключения ХЭ у пациентки производится биопсия эндометрия с иммуногистохимической оценкой биоптата и типированием плазматических клеток (ПК) – CD138+ (синдекан-1), оценкой количества трансмембранного протеогликана гепарана сульфата I типа [5]. Кроме того, в данные клинические рекомендации включены схемы возможной антибиотикотерапии, которые могут быть применены для профилактики прерывания беременности в случае диагностики ХЭ [5, 6]. В Российской Федерации интерес к проблеме ХЭ также не вызывает сомнений – в поисковой базе библиотеки ELibrary.ru найдено 82 научных статьи с его упоминанием (2013–2023 гг.), а в клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) 2021 г. («Привычный выкидыш») одной из причин привычного невынашивания назван ХЭ, но при этом «не рекомендовано рутинно направлять пациентку на проведение биопсии эндометрия» [7].

Одной из ключевых проблем современной репродуктивной медицины, вызывающей множество споров, является неоднозначность существующих диагностических критериев ХЭ. В этом обзоре авторы постараются обобщить основные подходы к диагностике ХЭ и выделить ключевые иммунопатогенетические аспекты, которые следует учитывать как в процессе постановки диагноза, так и в лечении таких пациенток.

История проблемы или трудный путь к определению и диагностике хронического эндометрита

Эндометрит представляет собой воспалительный процесс, поражающий слизистую оболочку матки. Как правило, основные причины этого заболевания – бактериальные или, реже, вирусные инфекции – в основном предотвращаются благодаря двум важным факторам: 1) менструации – эндометрий отделяется во время менструации, что снижает риск возникновения инфекции; 2) структуре репродуктивного тракта – женский репродуктивный тракт можно условно разделить на две области, каждая из которых обладает своим уникальным набором иммунных клеток: верхний отдел – эта область включает эндоцервикс, матку и фаллопиевы трубы, где наблюдается низкая концентрация микроорганизмов; нижний отдел – микробиом этой области (вагины и экзоцервикс) характеризуется высокой микробиологической нагрузкой [8, 9]. Эпителиальные клетки шейки матки обеспечивают два барьера: физический – он состоит из слизи и эпителиальных пластов, которые служат преградой для инфекций; иммунологический – этот барьер формируется из клеток, выполняющих иммунорегуляторные функции, что также способствует защите от инфекций [9, 10]. Теоретически, воспаление может возникнуть только тогда, когда эти естественные барьеры нарушены, в первую очередь это относится к событиям, связанным с аборт или родоразрешением [11, 12]. В отличие от острого эндометрита, его хроническая форма в основном протекает бессимптомно, поэтому и оставалась в значительной степени неопределенной до начала XX в. В 1911 г. британские акушеры-гинекологи Archibald Donald и W. Fletcher Shaw заявили: «Во всей области гинекологии нет случаев, столь распространенных, как те, которые обычно называются “хроническим эндометритом”. Этот термин обычно используется для обозначения класса случаев, которые клинически хорошо известны, но трудно поддаются определению. То, что вся предметная область все еще находится в состоянии замешательства, очевидно для всех, чей долг состоит в том, чтобы попытаться дать четкий отчет о малой гинекологии студентам-медикам» [13]. Эта ситуация изменилась благодаря новаторской для того времени работе чешского и австрийского гинекологов – Фрица Хитшмана (Fritz Hitschmann) и Людвиг Адлера (Ludwig Adler) [14]. Они полностью пересмотрели диагностический термин «хронический эндометрит», включая его многочисленные классификации, и отвергли термин *endometritis glandularis*, который был ранее придуман патологоанатомом Карлом Руте (Carl Ruge) [15]. Данные исследователи впервые осознали, что основополагающие принципы некоторых специфических гистологических наблюдений носят не патологический, а физиологический характер. Более того, они первыми признали важную роль ПК в воспалительных процессах эндометрия и постулировали их наличие в качестве уникального критерия диагностики пациенток с ХЭ: «Мы

Показатели распространенности ХЭ <i>Prevalence rates of chronic endometritis</i>		
Нозология	Распространенность, %	Ссылки
Инфертильность	0,2–56,8	К.В. Краснопольская и соавт. (2016), Wild (1986), Sahmay и соавт. (1995), J. Féghali и соавт. (2003), Polisseni и соавт. (2003), E. Cicinelli и соавт. (2005), Y.Q. Chen и соавт. (2016) E. Cicinelli и соавт. (2018)
Повторные неудачи имплантации	14,0–67,5	О.А. Мелкозерова и соавт. (2016), E.B. Johnston-MacAnanny и соавт. (2010), E. Cicinelli и соавт. (2015), P.E. Bouet и соавт. (2016), K. Kitaya и соавт. (2017), H. Zhang и соавт. (2019)
Привычный выкидыш	9,3–67,6	K. Kitaya (2011), J. Zolghadri и соавт. (2011), E. Cicinelli и соавт. (2014), D.B. McQueen и соавт. (2014), P.E. Bouet и соавт. (2016)
Аномальные маточные кровотечения	1,4–52	K. Kitaya и соавт. (2018), D. Song и соавт. (2018)
Полипы эндометрия	28–92,6	E. Cicinelli и соавт. (2019), K. Kuroda и соавт. (2020), L. Guo и соавт. (2021)

склонны делать обнаружение плазматических клеток диагностическим критерием для хронического эндометрита» [14].

До недавнего времени это было единственным надежным диагностическим критерием ХЭ. Во многом это связано с отсутствием специфических симптомов, которые могут указывать на наличие ХЭ. В некоторых случаях эта патология может проявляться аномальным маточным кровотечением или неясным дискомфортом в области таза, однако у большинства женщин она протекает бессимптомно. В начале нового тысячелетия, после длительного периода пренебрежения как диагностическими, так и патогенетическими аспектами ХЭ, интерес к эндометриальным причинам бесплодия значительно возрос. Это нашло отражение в широком спектре предлагаемых тестов, направленных на оценку рецептивности эндометрия. Однако и этот все возрастающий бум интереса создает ряд проблем. Существует много теорий, постулирующих, что ХЭ может негативно повлиять на женскую фертильность и течение беременности. Данные теории охватывают: измененную децидуализацию эндометрия [16]; изменения в профиле экспрессии генов эндометрия (таких как инсулиноподобный фактор роста-1, В-клеточная лимфома 2, Bcl-2-ассоциированный X и др.) [17]; различный состав иммунных или иммуномодулирующих клеток, таких как В-клетки, натуральные клетки-киллеры (NK-клетки), регуляторные Т-клетки (Treg) или субпопуляции Т-helper клеток Th1/Th2, Th17 [18–20], дисрегуляция цитокинов, измененная аутофагия [21] и различная микробиота женского репродуктивного тракта [22]; нарушение васкуляризации или маточная дисперистальтика [23]. Следует отметить, что все эти проблемы действительно могут влиять на женскую фертильность, но не могут рассматриваться отдельно. Так, липополисахариды микроорганизмов способны регулировать экспрессию цитокинов, которые, в свою очередь, ответственны за лейкоцитарную инфильтрацию, а LpS-зависимая активация Toll-подобных рецепторов может препятствовать имплантации эмбриона, что, по-видимому, связано с измененной экспрессией молекул адгезии в клетках эндометрия человека [18, 24, 25]. Тем не менее

полностью достоверные и надежные исследования, которые могли бы обосновать эти утверждения, по-прежнему отсутствуют, не в последнюю очередь из-за того, что анализ транскриптома эндометрия и диагностика иммунных клеток далеко не просты, и при интерпретации результатов необходимо проявлять осторожность.

Кроме того, даже гистологический диагноз ХЭ не всегда отличается достоверностью, в связи с высокой вариацией параметров, и во многом зависит от опыта патологоанатома и различных методов окрашивания препаратов [23, 26]. Для канонического маркера ХЭ – ПК (CD138+) рекомендуется иммуноокрашивание как гарант их надежного обнаружения. Но при этом, инфекционная патология влагалища и особенно шейки матки могут фальсифицировать результаты, поскольку цервикальные ПК способны экспрессировать синдекан-1 [27, 28]. Однако наиболее серьезным ограничением диагностики ХЭ является отсутствие консенсуса в отношении количества ПК, необходимых для правильной интерпретации диагноза [23, 29]. В недавнем обзоре W. Huang и соавт. (2020) подробно рассмотрели этот вопрос и дали критическую оценку большинству принятых в настоящее время диагностических критериев: в 12 исследованиях, включенных в этот метаанализ (одно исследование «случай-контроль», 5 ретроспективных и 6 проспективных исследований), было применено 6 различных диагностических критериев для ХЭ, что побудило авторов призвать к выработке единых диагностических критериев данной патологии [30].

Еще одной дискуссионной проблемой является статистика распространенности ХЭ, которая сильно различается не только между различными субпопуляциями, но и в пределах одних и тех же субпопуляций бесплодных пациентов (см. таблицу).

Хотя в настоящее время нет достоверных данных, большинство патоморфологов ставят диагноз на основании единственного критерия – наличия ПК в эндометрии [26]. Однако до сих пор не проведено надежных исследований, которые бы изучали возникновение эндометриальных ПК у фертильных женщин в разные фазы менструального цикла. При этом не учитывается, что ПК могут обнаруживаться и в эндометрии здоровых

женщин, способных к деторождению [30]. Недавно было опубликовано проспективное многоцентровое исследование (2022), в котором приняли участие 80 молодых женщин, страдающих от бесплодия. Исследование показало, что более чем у половины пациенток были обнаружены ПК в количестве ≥ 1 . Однако количество обнаруженных ПК не помогло предсказать успешную беременность в будущем [24]. Хотя другие исследования пришли к противоположным выводам, факт остается фактом: общие данные по этому вопросу все еще ограничены и разрознены [31–33].

Из-за отсутствия стандартизированных гистологических критериев гистероскопия все чаще предлагается в качестве важного подспорья для диагностики ХЭ, демонстрируя высокую точность для широкого спектра патологии матки, включая доброкачественные состояния, такие как миомы, полипы, гиперплазия эндометрия, а также рак эндометрия [24]. Гистероскопия, выполняемая в пролиферативной фазе менструального цикла, также может позволить идентифицировать признаки воспаления эндометрия [34–36]. Классическая гистероскопическая находка ХЭ чаще всего включает в себя эндометриальный «клубничный рисунок» с участками гиперемии с белыми участками в центре. Однако, исходя из нашего клинического опыта и согласно литературе, можно предположить, что такая картина на самом деле визуализируется достаточно редко [37, 38]. Многие клиницисты и исследователи отождествляют проявления ХЭ с пролиферативными изменениями слизистой оболочки (<1 мм) – микрополипами и стромальным отеком, однако большинство данных изменений эндометрия, по-видимому, имеют низкую диагностическую точность при нашем заболевании [39–42]. Хотя до сих пор не существует консенсуса в отношении гистероскопических критериев ХЭ, можно предположить, что исключить данную патологию можно, когда по крайней мере один из трех вышеперечисленных критериев ХЭ не подтвержден [40, 43, 44]. При этом, по мнению большинства авторов, гистероскопия, выполняемая опытным клиницистом, в сочетании с гистологической оценкой должна рассматриваться как наиболее специфичный критерий для диагностики ХЭ [45, 46].

Проанализировав сложности в диагностике ХЭ, еще хуже обстоят дела в методах его лечения. Особенно серьезной проблемой в этой части является отсутствие ясности в патогенезе ХЭ условно-патогенной микрофлоры как триггера аутоиммунного процесса с нарушением рецептивности эндометрия. Конечно, в первую очередь диагностика ХЭ должна в обязательном порядке включать оценку восходящей микрофлоры урогенитального тракта, что на самом деле часто не делается, так как считается довольно сложной и дорогостоящей процедурой, включающей отбор проб потенциальных патогенов из матки с низкой массой микробиоты через вагинальную микробиоту с высокой массой, что предполагает риск контаминации образцов. Еще одним моментом, представляющим большую сложность в интерпретации результатов бактериологического исследова-

ния, являются трудности в культивировании некоторых бактериальных штаммов, при этом инновационное и широко рекламируемое в настоящее время обнаружение определенных последовательностей 16S рРНК в слизистой оболочке эндометрия не дифференцирует живые бактерии или (мертвые) бактериальные фрагменты. Это может привести к неправильной постановке диагноза, хотя нельзя исключать, что даже неактивные бактериальные фрагменты все еще могут способствовать физиологическому взаимодействию с клетками-хозяевами и тем самым влиять на женскую фертильность [8].

В клинической практике терапия ХЭ часто приводит к применению антибиотиков широкого спектра действия без положительного результата теста на наличие соответствующих патогенов, при этом конечной точкой успешной терапии является уже не нивелирование (все еще не доказанного) патогена, а отсутствие ПК [47–49]. Такой подход к лечению ХЭ вызывает обоснованные сомнения как в отношении потенциальных побочных эффектов антибактериальной терапии, так и в необходимости ее применения, тем более, что наблюдается явное несоответствие в схемах применения различных типов антибиотиков, дозировках и продолжительности терапии [29, 50]. Кроме того, до сих пор не было проведено надежных рандомизированных исследований, которые бы продемонстрировали какие-либо преимущества в результате применения антибиотиков в лечении ХЭ, а тот факт, что даже антибиотики широкого спектра действия (например, доксициклин или амоксициллин) часто не способствуют уменьшению количества эндометриальных ПК, подрывает теорию ХЭ, индуцированного бактериями. И тут приходится признать, что тканевая воспалительная реакция предполагает не только микробную этиологию, но предполагается, что так называемое «асептическое» или «аутоиммунное» воспаление может принимать участие в патофизиологических состояниях, связанных с репродукцией, таких как эндометриоз, имплантация эмбриона, преждевременные роды, плацентарная недостаточность и преэклампсия [51]. Однако вышеперечисленные аспекты обычно не принимаются во внимание в лечении ХЭ и даже наоборот, чтобы подвергать сомнению текущие догмы, касающиеся его патогенеза, активно внедряются новые модифицированные комбинированные режимы антибактериальной терапии, которые часто используются в случае длительной персистенции ПК. К этому добавляется тот факт, что в последнее время существует много пиара вокруг важности микробиома матки для репродуктивного здоровья. Независимо от вопроса, оправдано это или нет, мы должны честно спросить себя, приносим ли мы больше вреда, чем пользы, применяя такие подходы к терапии.

Вспомогательные репродуктивные технологии – аспекты диагностики (гипердиагностики)

Без сомнения, существует множество доказательств того, что пациентки подвергаются гипердиагностике,

что обусловлено двумя основными причинами: широким спектром патологии со сходной клинической картиной и чрезмерным количеством диагностических критериев. Хотя все еще существуют трудности даже в определении термина «гипердиагностика» и проведении четких границ между необходимым спектром исследований для постановки правильного диагноза и их избыточностью, нет никаких сомнений в том, что гипердиагностика является серьезной проблемой в здравоохранении [52–55]. Гипердиагностика может быть результатом: 1) все более чувствительных тестов; 2) случайных результатов или 3) чрезмерно расширенных определений диагностических критериев [56]. И эта проблема также актуальна в области репродуктивной медицины. Широкое применение предимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (PGT-A) с платформами секвенирования следующего поколения (NGS) с высоким разрешением полностью соответствует вышеупомянутым критериям – данные исследования позволили опровергнуть догму о том, что человеческие эмбрионы являются либо однородными эуплоидами, либо анеуплоидами. Было продемонстрировано, что немалая часть человеческих эмбрионов может быть классифицирована как хромосомные мозаики, имеющие смесь как аномальных, так и нормальных клеток. Заданные пороги для эуплоидных (т.е. <20% анеуплоидных клеток), анеуплоидных и мозаичных эмбрионов были установлены без биологических, но технических критериев (определяемых количеством трофобластных биопсийных клеток), что привело либо к браковке огромного количества эмбрионов с нормальным потенциалом беременности, либо к переносу «мозаичных» эмбрионов, что приводит к высокому уровню психологического стресса у пациентов после их переноса [57, 58]. Однако преимплантационное тестирование является ярким, но не единственным примером гипердиагностики в репродуктивной медицине.

Перечисленные пункты (все более чувствительные тесты, случайные результаты или чрезмерно расширенные определения диагностических критериев) также применяются к текущим критериям для диагностики ХЭ. Во-первых, иммуногистохимия CD138+ повышает чувствительность детекции ПК, во-вторых, если вы что-то ищете, вы что-то найдете – скрининг может выявить «случайные результаты» у лиц, проходящих тестирование по другим причинам. Хорошо известно, что имплантационные неудачи и привычные выкидыши считаются одними из самых сложных и спорных вопросов в репродуктивной медицине, с малоизученной до сих пор этиологией и, соответственно, патогенезом. Обнаружение эндометриальных ПК может быть случайной находкой и не обязательно быть связанной с перечисленными состояниями. И, в-третьих, чрезмерно расширенные определения диагностических критериев могут также применяться для предоставления достаточных доказательств диагностики ХЭ при обнаружении только одной или нескольких ПК.

Репродуктивная иммунология – пересмотр концепций

Помимо хромосомной нестабильности во время раннего эмбриогенеза, некоторых маточных факторов и неадекватных процессов эндометриально-эмбриональной синхронизации, иммунные девиации также предполагаются как ответственные за нарушение имплантационных свойств эндометрия и потерю эмбрионов. Причины этого очевидны – инфильтрация иммуокомпетентными клетками является основой клеточного компонента децидуальной оболочки, а специфические иммунные клетки незаменимы для достижения и поддержания беременности [59, 60]. Поэтому нет сомнений в том, что функциональная чувствительная иммунная система имеет решающее значение для установления успешной беременности.

Репродуктивная иммунология уже привлекала внимание в 1950-е годы прошлого, спровоцированная определением иммунологического парадокса беременности и постулированием концепции полуаллотрансплантата известным биологом Питером Медавара (Peter Medawar), и его исследования по-прежнему представляют основу для многих аспектов современной иммунологии и трансплантационной медицины. Однако, что касается концепции полуаллотрансплантата, Р. Медавар, вероятно, ошибался – предположение о том, что неудачи имплантации, выкидыши и преждевременные роды происходят в результате недостаточной иммуносупрессии матери, приводящей к отторжению эмбриона, было воспринято с энтузиазмом. Были проведены параллели между трансплантационной и репродуктивной иммунологией, и как фатальное последствие область трансплантационной медицины по-прежнему служит планом для многих репродуктивных аспектов, которые не могут быть исследованы *in vivo*. Тем не менее иммуномодулирующая терапия, такая как иммуноглобулины, интралипидная инфузия, применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, моноклеарных клеток периферической крови, подкожное введение ингибиторов фактора некроза опухоли- α , ингибирующего фактора лейкемии, глюкокортикоидов противовоспалительного действия и даже иммунодепрессантов, предлагается пациентам с повторными неудачами имплантации и привычным выкидышем на более или менее регулярной основе, при этом, согласно последним исследованиям, доказательств их эффективности не хватает и они не рекомендуются в клинической практике [61, 62]. В данном контексте не менее важно учитывать недавние выводы о том, что с эволюционной точки зрения имплантация эмбриона может быть результатом воспалительного процесса предков, а провоспалительный процесс является первым шагом и играет ключевую роль в беременности вида млекопитающих [63, 64]. Это, как следствие, не только влечет за собой риск терапевтической неэффективности из-за неправильной теории, но также может поставить под угрозу здоровье пациентов и желаемый результат экстракорпорального оплодотворения.

При этом, несмотря на вышеперечисленные несоответствия суждений, все больше расширяется спектр диагностических иммунологических тестов, которые предлагаются infertильным пациенткам перед проведением вспомогательных репродуктивных технологий – и это не только тестирование плазмочитов, но и других лимфоидных клеток, таких как Tregs, Т-клетки или естественные клетки-киллеры эпителия матки (uNK). В частности, последние вызвали наибольшие дискуссии, учитывая тот факт, что NK-клетки составляют 50–90% лейкоцитов в децидуа и были предложены в качестве медиаторов клеточной цитотоксичности, и, соответственно, повышенный уровень uNK может рассматриваться как оказывающий отрицательное влияние на имплантацию и поддержание беременности. Однако в связи с этим возникает ряд вопросов: во-первых, вариации в количестве uNK в разных репродуктивных фазах огромные – их количество резко возрастает от пролиферативной до поздней секреторной фазы менструального цикла; кроме того, развитие этих клеток очень динамично во время беременности, показывая фенотипические различия, отраженные в чередовании экспрессии генов (например, экспрессия иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIR) снижается с 6-й по 12-ю недели беременности, в то время как экспрессия NK_{G2D} и NK_{p80} увеличивается во втором триместре) [59]. Однако наиболее важной проблемой является тот факт, что клеточная линия NK состоит из относительно гетерогенной и разнообразной популяции CD56⁺/CD3⁺, а эндометрий почти исключительно содержит CD56^{bright}CD16 NK-клетки, при этом данная популяция NK не только демонстрирует более высокую по сравнению с периферическими NK-клетками экспрессию CD56 (CD56^{dim}), но и активирует экспрессию CD9, CD49a и иммуносупрессивной молекулы PP₁₄ [65]. Маточные NK-клетки также демонстрируют значительные различия в структуре экспрессии по сравнению с их периферическими аналогами: обнаружено по крайней мере 278 генов с более чем трехкратным изменением их экспрессии по сравнению с периферическими NK [66]. Кроме того, хотя NK-клетки и могут приобретать цитотоксическую способность при инфицировании децидуа, предполагается, что они скорее обладают иммуномодулирующими свойствами вместо цитотоксических эффекторных реакций, при этом современные результаты исследований, сделанные уже в начале этого тысячелетия, часто игнорируются [67]. Между тем эти исследования дают более четкую картину того, как uNK способствуют фундаментальным физиологическим процессам беременности в децидуа, участвуя в процессах установления и поддержания беременности, они не только способствуют инвазии экстравиллозного трофобласта (EVT) через прямое взаимодействие с его клетками, но и регулируют глубину инвазии [67, 68]. Также uNK способны к секреции матриксных металлопротеиназ, тем самым внося вклад в децидуа-ассоциированное ремоделирование сосудов и несколько ангиогенных факторов, включая фактор роста эндотелия сосудов, плацентар-

ный фактор роста, и косвенно модифицируют спиральные артерии через их взаимодействие с EVT [67, 68]. В свою очередь, антигены основного комплекса гистосовместимости трофобласта класса I могут модулировать активность uNK-клеток. Это также справедливо для взаимодействия различных иммунных клеток. Например, NK-клетки играют важную роль в регуляции клеток Th17, в то время как клетки Th17, в свою очередь, индуцируют активацию uNK-клеток [69]. Сосредоточение внимания только на одной популяции иммунных клеток в таких сложных взаимодействующих путях несет в себе опасность искажения их истинной природы. По крайней мере, можно с достаточной вероятностью предположить, что uNK не представляют собой однородную и клеточную популяцию, при этом не только динамика экспрессии генов во время вынашивания плода подчеркивает эту картину – недавнее исследование на основе секвенирования одноклеточной РНК указывает на существование различных субпопуляций клеток uNK [70]. Хотя наше понимание развития и функции NK-клеток значительно продвинулось в последние годы, мы должны признать тот факт, что только начинаем понимать их огромную пластичность и их разнообразные функции – проблема исследования uNK *in vivo* препятствует поиску новых данных. Например, до сих пор неясно, привлекают ли локально секретлируемые хемокины/цитокины NK-клетки к эндометрию, где они подвергаются местной дифференцировке, или же uNKs возникают из их предшественников в эндометрии [67].

Имеет ли смысл количественно оценивать такую динамичную клеточную популяцию с высокой пластичностью, которая до сих пор имеет неизвестное происхождение и развитие в основном с неизвестными функциями? Применительно к ситуации с ХЭ и ПК не следует предполагать, что разнообразность их взаимодействий менее сложна по сравнению с NK-клетками. ПК представляют собой дифференцированные антиген-активированные В-лимфоциты, которые могут выделять большое количество различных антител и, таким образом, являются неотъемлемой и эффективной частью гуморального иммунитета. Тем не менее в настоящее время признано, что они также являются важными производителями цитокинов, участвующих в процессах, независимых от секреции антител, таких как регуляция кроветворения, гомеостаз кишечника и др. [71, 72]. Тем не менее следует признать, что, вероятно, большинство функций ПК, независимых от антителопроизводства, еще предстоит выяснить и, кроме того, различные функции ПК могут также отражаться в огромной гетерогенности их субпопуляций [73].

Эндометриальные плазматические клетки – открытые вопросы

И в данном плане самый важный вопрос – представляет ли наличие эндометриальных ПК патологическую ситуацию. Хотя крупномасштабные исследования все еще отсутствуют, есть намеки на то, что данный вид

иммунокомпетентных клеток может присутствовать и при физиологических ситуациях [24, 30, 74]. Следует также помнить, что многие слои слизистой оболочки эндометрия охватывают в основном IgA-продуцирующие ПК, при этом данные антитела (IgA) не ограничиваются воспалительными функциями, но могут также обладать противовоспалительными свойствами. Найдены признаки того, что ПК, способные высвобождать IgA, не только сдерживают патогены, но и защищают комменсальную микробиоту [60, 75]. В настоящий момент, когда нет полных данных о свойствах ПК, предположение, что их низкое количество в эндометрии обладает защитными свойствами для микробиоты матки, преждевременно. Однако приведенные в этом обзоре данные должны способствовать уточнению взаимоотношений иммунокомпетентных клеток в столь уникальной среде, как эндометрий, при физиологических состояниях и на фоне ХЭ, повторных неудачах имплантации и привычных выкидышах, что необходимо для более широкого понимания такой относительно новой области медицины, как репродуктивная иммунология.

Заключение

Спустя более 100 лет после внедрения критериев Хитшмана–Адлера (Hitschmann–Adler) для ХЭ научное и клиническое сообщества созрели для необходимости

пересмотра самого определения данной патологии [76, 77]. Будущие критерии ХЭ не должны основываться на единственном признаке – детекции ПК, а должны включать гистероскопические и морфологические результаты [26, 76–79]. Дополнительные иммунологические тесты и методы лечения, принимаемые с учетом изменений в них, в настоящее время не находят своей доказательной базы и не должны предлагаться пациентам, по крайней мере до тех пор, пока мы не сможем понять основы репродуктивной иммунологии и исключить риск причинения вреда нашим больным [38, 80, 81]. Хотя с точки зрения оценки локального иммунного статуса вполне разумно, что сложность многих аспектов, касающихся репродуктивной иммунологии, разделена на такие результаты, как количество uNK-клеток, соотношение Th1/Th2 и наличие ПК, хотя и данное разделение не может отразить весь комплекс физиологических процессов, происходящих в организме женщины и в целом не удовлетворяет требованиям современной репродуктивной медицины [38, 81].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Боровиков Игорь Олегович – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии №1, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». ORCID: 0000-0001-8576-1359

Папоян Лидия Андреевна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». E-mail: ktrnkzhvkv@gmail.com; ORCID: 0009-0009-6220-7767

Ревенко Дарья Васильевна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». E-mail: daria.revenko@mail.ru; ORCID: 0009-0001-5809-6397

Голубченко Кирилл Эдуардович – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». E-mail: kgolubchenko@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-5617-7683

Ильина Дарья Витальевна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». E-mail: dariailyina7@gmail.com; ORCID: 0009-0009-7637-9508

Сырко Карина Михайловна – студентка 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». E-mail: syrkok@mail.ru; ORCID: 0009-0008-1645-9146

Поступила в редакцию: 10.02.2025

Поступила после рецензирования: 12.03.2025

Принята к публикации: 17.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Igor O. Borovikov – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0001-8576-1359

Lidiya A. Papoyan – Student, Kuban State Medical University. E-mail: ktrnkzhvkv@gmail.com; ORCID: 0009-0009-6220-7767

Daria V. Revenko – Student, Kuban State Medical University. E-mail: daria.revenko@mail.ru; ORCID: 0009-0001-5809-6397

Kirill E. Golubchenko – Student, Kuban State Medical University. E-mail: kgolubchenko@yandex.ru; ORCID: 0009-0006-5617-7683

Daria V. Ilyina – Student, Kuban State Medical University. E-mail: dariailyina7@gmail.com; ORCID: 0009-0009-7637-9508

Karina M. Syrko – Student, Kuban State Medical University. E-mail: syrkok@mail.ru; ORCID: 0009-0008-1645-9146

Received: 10.02.2025

Revised: 12.03.2025

Accepted: 17.04.2025



Генитоуринарный лактационный синдром – новое название старой проблемы?

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

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

✉omekan@mail.ru

Аннотация

До недавнего момента обсуждение столь узкой и сложной проблемы на фоне физиологической/лактационной аменореи было затруднено ввиду дефектов терминологии и отсутствия должного внимания к ней как со стороны медицинской науки, так и со стороны клинициста. В настоящее время генитоуринарный лактационный синдром (ГУЛС) – часто используемая терминология, отражающая симптоматику вульвовагинальной атрофии на фоне снижения качества жизни у женщин в период лактации. В обзоре освещены проблемы ГУЛС от патогенеза до принципов терапии.

Ключевые слова: генитоуринарный лактационный синдром, вульвовагинальная атрофия, локальная гормональная терапия, эстриол, лубриканты, лазерная ремоделирующая терапия, тренировка мышц тазового дна.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Генитоуринарный лактационный синдром – новое название старой проблемы? *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 19–24. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00668

Genitourinary syndrome of lactation – a new name for an old problem?

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

Until recently, it was difficult to discuss such a narrow, complex problem associated with the physiological/lactation amenorrhea due to terminological defects and the lack of appropriate attention to the problem from both medical science and clinicians. Today, genitourinary syndrome of lactation (GSL) is a frequently used term reflecting the symptoms of vulvovaginal atrophy against the background of the decline in the quality of life in women during lactation. The review covers the issues of GSL, from pathogenesis to the principles of therapy.

Keywords: genitourinary syndrome of lactation, vulvovaginal atrophy, local hormone therapy, estriol, lubricants, remodeling laser therapy, pelvic floor muscle training.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Genitourinary syndrome of lactation – a new name for an old problem? *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 19–24 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00668

Послеродовой период – вызов или «бархатный сезон»?

Совсем недавно в ходе приема пациенток в послеродовом периоде, обращавшихся с совершенно разными жалобами и запросами, мы решили провести своего рода независимый опрос и спрашивали каждую: «что для Вас есть материнство?». Безусловно, чаще всего женщины отвечали, что материнство – это смысл жизни, их предназначение и одна из главных радостей жизни. Однако наиболее отчетливо мы запомнили ответ одной пациентки, которая сказала, что «материнство – это умение держать баланс между любовью к ребенку, собственными физиологическими потребностями и эмоциональной гармонией». И данное утверждение, действительно, отражает основную суть «здорового» послеродового периода, в котором нет понятия послеродового «блюза». В большей степени все это относится к ментальной составляющей «постпартума», но где же тогда находится грань физического благополучия? И данный вопрос является наиболее сложным. Мы, как акушеры-гинекологи, должны признать, что роды (независимо от типа родоразрешения – *per vias naturales* или оперативные) оказывают большую нагрузку на женский организм и порой в некоторой сте-

пени истощают его ресурс с целью рождения здорового потомства. И после столь большой нагрузки пациентка по всем «классическим канонам» приступает к грудному вскармливанию, которое имеет ряд доказанных десятками исследований предпочтений как для женского здоровья в целом, так и здоровья ребенка в частности. Кроме того, именно грудное вскармливание является одним из наиболее надежных методов контрацепции в первые 6 мес послеродового периода. Однако продолжительное грудное вскармливание, кроме позитивных опций, может стать фактором, опосредованно снижающим качество жизни женщины. Типичная клиническая ситуация в ходе приема пациентки после кормления на протяжении 1,5–2,0 мес: жалобы на сухость и жжение в области вульвовагинальной зоны, а также существенное снижение качества сексуальной жизни, ассоциированное с наличием диспареунии. Мы уверены, что буквально каждый акушер-гинеколог в рутинных реалиях с такой клинической ситуацией сталкивается каждый день. И, увы, нужно признать, что данный клинический кейс нередко может ввергнуть в ступор, поскольку стигматизация периода лактации как времени, в рамках которого запрещено практически все (и особенно «злополучные» гормоны), привела к тому,

что нередко клиницист загоняет себя в рамки стереотипов, выбраться из которых крайне затруднительно. В этой связи целью данной статьи является тезисное рассмотрение генитоуринарного лактационного синдрома (ГУЛС) в качестве сателлита персоны нон грата послеродового периода и освещение современных стратегий менеджмента столь особенной когорты пациенток.

Генитоуринарный синдром лактации: от патогенеза до диагностики

Патогенетические аспекты. Весьма парадоксальным является то, что глобальное «обнаrodование» и появление самого понятия ГУЛС приходится именно на 2024–2025 гг. И, действительно, данная проблема для любого акушера-гинеколога не нова, однако до недавнего времени четкой ее дефиниции не было. И вот сейчас мы можем использовать термин ГУЛС, который весьма похож на не менее актуальную и знакомую проблему – генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС). Так в чем же разница между данными нозологиями и есть ли она вообще? Давайте разбираться.

По своей сути ГУЛС, как и ГУМС, – это симптомокомплекс, возникающий вследствие атрофических изменений вульвовагинальной зоны на фоне временной (ГУЛС) или постоянной (ГУМС) гипопострогении [1, 2]. При этом в основе лактационно-индуцированной вульвовагинальной атрофии (ВВА) прежде всего лежит высокий уровень пролактина, сопровождающий 2-ю стадию лактогенеза [3]. Хорошо известно, что гистоструктура «репродуктивного отдела» передней доли гипофиза представлена двумя ассоциациями секреторно-активных клеток: гонадотрофами и лактотрофами. Первая представлена клетками, секретирующими фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий гормоны (ЛГ), а вторая группа включает клетки, вырабатывающие пролактин. Особенности взаимодействия между данными группами выстроены по типу отрицательной обратной связи или по принципу «одних валенок на троих» – повышение уровня гонадотропных гормонов угнетает выработку пролактина и наоборот [4, 5]. Данный механизм эндокринного мессенджинга реализуется путем ингибирования кинесептиновых нейронов гипоталамуса, регулирующих цирхоральный ритм выброса гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [6, 7]. Доказано, что основным ингибирующим механизмом пролактина является его способность подавлять экспрессию мРНК как кинесептина, так и ГнРГ, вследствие чего происходит подавление выработки ФСГ и ЛГ с последующим развитием ановуляции и, соответственно, гипопострогении [7]. Описанные изменения приводят к развитию гипопострогенного состояния, полностью идентичного таковому в постменопаузе. При этом в основе ГУМС лежит другой «низлежащий механизм»: истощение овариального резерва → падение уровня прогестерона и эстрадиола → выраженная гипопострогения. Таким образом, различия между ГУЛС и ГУМС заканчиваются на этапе патогенетического каскада, поскольку итог

данных нозологий – выраженная гипопострогения, отражающаяся на тканях вульвовагинальной зоны. Вместе с тем системная гипопострогения, в том числе у лактирующих пациенток, приводит к неизбежному снижению пролиферативного и регенераторного потенциала эпителиального компартмента вульвовагинальной зоны. Снижение/уменьшение толщины эпителиального пласта, лубрикации и эластичности тканей – вот три главных «локализованных атрибута» гипопострогении [8].

Важно отметить, что в целом грудное вскармливание не выступает «гарантом» развития ГУЛС. Так, по данным недавнего крупного метаанализа S. Perelmuter и соавт. (2025), основанного на результатах 68 исследований, было выявлено, что признаки атрофии и сухости в области вульвовагинальной зоны на фоне грудного вскармливания отмечаются у 63,9 и 53,6% пациенток соответственно [9]. Таким образом, чуть больше половины лактирующих женщин сталкиваются с ГУЛС, при этом гипопострогения отмечается у всех. Вероятно, это связано с индивидуальными особенностями локального тканевого гомеостаза вульвовагинальной зоны, которые иногда способны скомпенсировать прогрессирующие эндогенные изменения, однако выяснение причины данного феномена – прерогатива дальнейших исследований.

Клинические детерминанты ГУЛС. Как мы выше отметили, ГУЛС по своей сути идентичен ГУМС. И в этой связи клиническая картина данных состояний также будет схожа. Согласно имеющимся данным, у пациенток с ГУЛС можно выделить следующие группы симптомов [10]:

- вульвовагинальные симптомы: зуд, сухость, раздражение, аномальные выделения из половых путей;
- различные фенотипы дисфункции тазового дна: синдром вагинальной релаксации, гипо-/гиперкинетическая дисфункция мышц тазового дна и дискинетическая дисфункция мышц тазового дна;
- урологические симптомы: дизурия, рецидивирующие инфекции нижних мочевыводящих путей, недержание мочи, поллакиурия, синдром болезненного мочевого пузыря;
- различные фенотипы сексуальной дисфункции: снижение сексуального влечения/интереса (отношение шансов – ОШ 2,2), оргазмические дисфункции, снижение сексуальной удовлетворенности, выраженная диспареуния.

Принципиально важно помнить, что для женщины в послеродовом периоде одним из наиболее актуальных вопросов является восстановление/возобновление регулярной половой жизни. Именно поэтому пациентки даже с легкими проявлениями ВВА после первого коитуса в послеродовом периоде сталкиваются с выраженной диспареунией, которая и будет являться наиболее распространенной жалобой большинства пациенток с ГУЛС. Согласно результатам исследования S. Perelmuter и соавт. (2025), было доказано, что больше половины женщин (60%) в периоде лактации в течение

3 мес после родов сталкиваются с диспареунией. При этом отсутствие терапевтических вмешательств у пациенток с признаками ГУЛС увеличивает вероятность прогрессирующего течения коитальной боли (ОШ 3,36) [11]. Все вышеуказанное касается и других клинических детерминант ГУЛС. В этой связи важно понимать, что появление у пациентки первых признаков ВВА знаменует неуклонное прогрессирование интенсивности симптоматики и, как следствие, стремительное снижение качества жизни [12].

Диагностический алгоритм ГУЛС. В настоящее время в мире в целом и в Российской Федерации в частности отсутствуют целенаправленные рекомендации по ведению пациенток с ГУЛС. Связано это опять же с полной схожестью данных нозологических единиц. В этой связи в рамках диагностики указанных расстройств легитимным будет использование федеральных клинических рекомендаций «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» (РОАГ, 2025 г.), которые регламентируют ведение пациенток с ВВА. Данный протокол включает следующие диагностические мероприятия [13]:

- оценка клинико-анамнестических данных: выявление типичных жалоб для урогенитальной атрофии (см. выше);
- физикальное обследование: визуальный осмотр наружных половых органов и бимануальное влагалищное исследование;
- лабораторное обследование: определение pH вагинального секрета + молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на микроорганизмы – маркеры бактериального вагиноза или микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для оценки микробиоты влагалища.

Аналогичная позиция отражена и в рекомендациях Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD, от 2023 г.): с целью верификации ВВА необходима оценка клинико-анамнестических данных в сочетании с определением pH влагалищного отделяемого и микроскопией влагалищного мазка [14]. Однако, согласно другим международным данным, в арсенале клинициста есть и другие дополнительные инструменты для объективизации жалоб, диагностики ВВА и определения ее степени тяжести. К таковым относятся измерение индекса вагинального здоровья (G. Bachmann), индекса созревания влагалищного эпителия и индекса женской сексуальности [15–18].

Менеджмент пациенток с вульвовагинальной атрофией во время лактации

После успешной верификации ГУЛС клиницист обязан назначить эффективную и, самое главное, безопасную терапию ВВА. Именно здесь и скрывается множество неясных вопросов как со стороны пациентки, так и со стороны клинициста. Мы полагаем, что основными целями терапии ГУЛС должны служить:

- коррекция ВВА;
- купирование диспареунии;
- коррекция расстройств мочеиспускания и профилактика рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей;
- лечение дисфункций мышц тазового дна;
- коррекция сексуальной дисфункции;
- повышение общего качества жизни.

Вместе с тем в основе терапевтического ведения пациенток данной когорты лежит назначение препаратов и средств, в инструкции к которым отмечено, что лактация не является противопоказанием для их использования.

Локальная гормональная терапия

В настоящее время в РФ зарегистрированы и используются препараты эстриола для локальной гормональной терапии ВВА в стандартной (0,5 мг), низкой (0,2 мг) и ультранизкой дозе (0,05 и 0,03 мг) для лечения ГУЛС. В этой связи важно отметить позицию Международного общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии (ISIDOG, 2023), согласно которой использование ультранизкой дозы эстриола (0,03 мг) часто эквивалентно по эффективности более высоким дозам препарата, из-за чего является универсальным и предпочтительным вариантом лечения ВВА у всех пациенток [19]. Единственным зарегистрированным средством в РФ, не имеющим противопоказаний для использования в период лактации, является препарат на основе 0,03 мг эстриола в сочетании с лиофилизированными ацидофильными лактобактериями (Гинофлор Э). Согласно результатам ряда отечественных и международных исследований, данный препарат способствует [20–23]:

- купированию ВВА;
- снижению степени тяжести стрессового недержания мочи;
- увеличению численности лактобациллярной флоры;
- купированию воспалительных изменений вульвовагинальной зоны;
- увеличению толщины эпителиального компартмента влагалища (снижение числа парабазальных клеток и улучшение индекса созревания вагинального эпителия);
- улучшению качества сексуальной жизни.

В заключение важно отметить результаты недавнего исследования отечественных коллег (2025), включавшего 24 пациентки с верифицированным ГУЛС и направленного на изучение эффективности локальной гормональной терапии ультранизкими дозами эстриола в сочетании с лиофилизированными лактобактериями (Гинофлор). Согласно полученным данным, использование локальной гормональной терапии в течение 1 мес способствовало статистически значимому снижению вагинального pH и повышению индекса вагинального здоровья ($p < 0,05$). При этом положительная динамика на фоне терапии сохранялась на протяжении всех 3 мес исследования [24].

Таким образом, установлено, что локальная гормональная терапия с использованием ультранизких доз эстриола в сочетании с лиофилизированными лактобактериями (Гинофлор) является эффективным и безопасным вариантом терапии ВВА, а учитывая, что данный препарат разрешен к использованию в период лактации, он является универсальным методом для патогенетической терапии ГУЛС.

1. *Лубриканты.* В настоящее время лубриканты являются основой симптоматической терапии ВВА, которую чаще всего используют «по требованию». Однако стремительное развитие рынка увлажняющих средств привело к появлению уникальных вариантов не только для «разовой» симптоматической коррекции, но и для регулярного использования с целью поддержания здорового состояния вульвовагинальной зоны. В этой связи важно отметить, что недавно в РФ появился инновационный мультикомпонентный интимный гель (Папилокаре), оказывающий не только увлажняющий эффект, но и обладающий рядом дополнительных регуляторных/восстановительных предпочтений. В состав данного геля входит 7 активных компонентов, заключенные:

- в ниосомы (микро-капсулы для доставки компонентов в глубокие слои кожи и слизистой) – гиалуроновая кислота и β -глюкан;
- фитосомы (фосфолипид-содержащие структуры для эффективной доставки в глубокие слои кожи и слизистой) – экстракт центеллы азиатской, а также экстракты нима, кориолуса пестрого, алоэ вера и пребиотик BioEcolia.

Учитывая столь разнообразный состав данного средства, важно привести краткую «сводку» о доказанной роли каждого компонента в его составе (см. таблицу).

Таким образом, важно резюмировать, что столь мультикомпонентный состав геля Папилокаре способствует реализации не только увлажняющего (как у абсолютного большинства лубрикантов), но и ряда дополнительных эффектов, крайне актуальных для пациенток с ГУЛС, что делает его универсальным средством для комплексной симптоматической терапии ВВА.

2. *Тренировка мышц тазового дна (ТМТД).* Основными аппаратными методами ТМТД являются БОС-терапия, электромагнитная стимуляция (TOP FMS – Flat Magnetic Stimulation, технологии электромагнитной стимуляции мышц тазового дна Dr. Arnold). Основным показанием для использования данных методов является коррекция дисфункций мышц тазового дна, которые часто отмечаются в послеродовом периоде и могут сочетаться с ГУЛС. В этой связи важно отметить результаты недавнего исследования Y. Xu и соавт. (2025), включавшего 165 женщин с гиперкинетической дисфункцией мышц тазового дна в послеродовом периоде, поровну разделенных на 3 группы: группа А – коррекция образа жизни, группа В – коррекция образа жизни + БОС-терапия и электростимуляция, группа С – коррекция образа жизни + БОС-терапия и электростимуляция + миофасциальные манипуляции на тазовом дне. В результате было доказано, что наибольшая эффективность лечения ГУЛС отмечалась в группах В и С (87 и 94,3%; $p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечалась у ВАШ-показателей (болезненность при пальпации тазового дна) и показателей потенциала покоя мышц тазового дна [32]. Таким образом, была доказана высокая эффективность комбинированной физиотерапевтической коррекции дисфункций мышц тазового дна.

3. *Лазерная ремоделирующая терапия.* Важно отметить, что в настоящее время лазерная ремоделирующая терапия не рассмотрена в качестве метода коррекции ВВА в рамках отечественных клинических рекомендаций. Однако со временем данный прогрессивный и многообещающий метод постепенно входит в международные гайдлайны с пометкой о потенциальном положительном действии в отношении лечения симптомов ВВА, и исследования по оценке эффективности и безопасности продолжаются [15, 33]. Вместе с тем в РФ уже несколько лет доступна легитимная технология фракционной CO_2 -лазерной ремоделирующей терапии (MonaLisa Touch, DEKA), продемонстрировавшая высокую эффективность и безопасность в лечении ВВА. Однако до недавнего момента отсутствовали данные об

Компонент	Эффект
Гиалуроновая кислота	Реализует увлажняющий эффект и обладает гигроскопическими, реологическими и вязкоупругими свойствами в тканях [25]
β -глюкан	Оказывает выраженный дозозависимый антиоксидантный эффект, повышая утилизацию свободных радикалов [26]
Центелла азиатская	Оказывает антиоксидантный, противовоспалительный, проапоптотический, антимикотический и антибактериальный эффекты, активирует неокollaгеногенез [27]
Ним	Оказывает выраженный регенеративный эффект и способствует эпителизации кожи и слизистых. Обладает дополнительными антиоксидантными, противовоспалительными и антибактериальными свойствами [28]
Кориолус пестрый	Обладает выраженной пребиотической активностью, а также антиоксидантными и противоопухолевыми свойствами [29]
Алоэ вера	Способствует эпителизации слизистой оболочки влагалища, увеличивая число поверхностных клеток. Кроме того, данный экстракт реализует выраженный антиоксидантный, антибактериальный, увлажняющий и слабый эстрогено-подобный эффекты [30]
BioEcolia	Способствует нормализации биоценоза влагалища, подавляя активность условно-патогенной и патогенной микрофлоры, нормализует pH влагалища и активирует пролиферативный потенциал клеток эпителия [31]

эффективности использования этой технологии в рамках ГУЛС. В этой связи необходимо отметить результаты недавнего исследования (2025), согласно которым лазерная ремоделирующая терапия в течение 2–3 сеансов с использованием фракционного CO₂-лазера в технологии MonaLisa Touch, DEKA у пациенток с верифицированным ГУЛС (средний период лактации составил 3,3 мес) способствовала значимому снижению сухости вульвовагинальной зоны и выраженности диспареунии. При этом индекс вагинального здоровья достиг физиологических параметров уже после первого сеанса лазерной ремоделирующей терапии ($p < 0,05$) и оставался стабильным на протяжении всего исследования [34]. В этой связи авторы сделали закономерный вывод о том, что лазерная ремоделирующая терапия ГУЛС – это эффективный метод купирования ВВА.

Вместе с тем важно понимать, что в основе механизма действия лазерного ремоделирования лежит абляция слизистой влагалища, запускающего процессы регенерации, пролиферации, ангиогенеза и неокollaгеногенеза. В этой связи у пациенток с выраженным ГУЛС возможно предэкспозиционное использование локальной гормональной терапии ультранизкими дозами эстриола в сочетании с лиофилизированными лактобактериями (Гинофлор Э) с последующей лазерной ремоделирующей терапией (с целью повышения исходов) и дальнейшей поддерживающей гормональной терапией. И мы полагаем, что данная тактика при отсутствии противопоказаний к гормональному менеджменту ГУЛС является более состоятельной, поскольку именно локальная гормональная терапия по-прежнему остается золотым стандартом лечения ВВА.

На основании многолетнего опыта нами разработаны алгоритмы персонализированной комплексной терапии ГУЛС, которые помогут клиницисту в рутинной практике.

Алгоритмы комплексной терапии ГУЛС

- Пациентки с ГУЛС легкой степени тяжести без дисфункций мышц тазового дна – локальная гормональная терапия эстриолом (0,03 мг) по 1 вагинальной таблетке 1 раз в день в течение 2 нед (затем переход на поддерживающий режим – 1 раз в 1–2 нед длительно) + использование увлажняющего геля (2 и более раз в неделю) на основе растительных компонентов (Папилокаре) с целью улучшения клинических результатов ИЛИ у пациенток с гормонофобией/противопоказаниями к гормональной терапии – регулярное использование увлажняющего геля на основе растительных компонентов (Папилокаре).

- Пациентки с ГУЛС легкой степени тяжести с дисфункциями мышц тазового дна – локальная гормональная терапия эстриолом (0,03 мг) по 1 вагинальной таблетке 1 раз в день в течение 2 нед (затем переход на поддерживающий режим – 1 раз в 1–2 нед длительно) + тренировка мышц тазового дна (БОС-терапия, электромагнитная стимуляция мышц тазового дна TOP FMS Dr. Arnold) ИЛИ у пациенток с гормонофобией/противопоказаниями к гормональной терапии – регулярное

использование увлажняющего геля на основе растительных компонентов (Папилокаре) + тренировка мышц тазового дна (БОС-терапия, электромагнитная стимуляция мышц тазового дна TOP FMS Dr. Arnold).

- Пациентки с ГУЛС средней/тяжелой степени без дисфункций мышц тазового дна – предэкспозиционная локальная гормональная терапия эстриолом (0,03 мг) по 1 вагинальной таблетке 1 раз в день в течение 2 нед до лазерного ремоделирования, старт CO₂-лазерной ремоделирующей терапии по технологии MonaLisa Touch DEKA и последующая поддерживающая терапия – 1 раз в 1–2 нед длительно ИЛИ у пациенток с гормонофобией/противопоказаниями к гормональной терапии – регулярное использование увлажняющего геля на основе растительных компонентов (Папилокаре) в течение 1–2 нед до лазерного ремоделирования с последующей лазерной ремоделирующей терапией по технологии MonaLisa Touch DEKA, а затем продолжение использования увлажняющего геля Папилокаре на регулярной основе.

- Пациентки с ГУЛС средней/тяжелой степени без дисфункций мышц тазового дна – предэкспозиционная локальная гормональная терапия эстриолом (0,03 мг) по 1 вагинальной таблетке 1 раз в день в течение 2 нед до лазерного ремоделирования, затем проведение лазерной ремоделирующей терапии по технологии MonaLisa Touch DEKA и последующая поддерживающая терапия – 1 раз в 1–2 нед длительно + тренировка мышц тазового дна (БОС-терапия, электромагнитная стимуляция мышц тазового дна TOP FMS Dr. Arnold) ИЛИ у пациенток с гормонофобией/противопоказаниями к гормональной терапии – регулярное использование увлажняющего геля на основе растительных компонентов (Папилокаре) в течение 1–2 нед до лазерного ремоделирования с последующей лазерной ремоделирующей терапией по технологии MonaLisa Touch DEKA, а затем продолжение использования увлажняющего геля на регулярной основе + тренировка мышц тазового дна (БОС-терапия, электромагнитная стимуляция мышц тазового дна TOP FMS Dr. Arnold).

Заключение

Таким образом, важно резюмировать, что ГУЛС действительно является новым названием известной/старой проблемы. Несмотря на разный «патогенетический фундамент», ГУМС и ГУЛС – это два состояния, схожих как с клинической, так и с терапевтической точки зрения. При этом основная сложность ГУЛС в повседневной практике – это недооценка данного состояния и отсутствие своевременного терапевтического вмешательства. Следует подчеркнуть, что лечение ВВА – это сложный, длительный и многоступенчатый процесс. На основании накопленного собственного опыта мы представили современные алгоритмы персонализированной терапии ГУЛС, которые повысят результативность терапии и качество жизни пациенток изучаемой когорты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Perelmuter S, Burns R, Shearer K et al. Genitourinary syndrome of lactation: a new perspective on postpartum and lactation-related genitourinary symptoms. *Sex Med Rev* 2024; 12(3): 279-87.
- Kasano JPM, Crespo HFG, Arias RAR, Alamo I. Genitourinary syndrome in menopause: Impact of vaginal symptoms. *Turkish J Obstet Gynecol* 2023;20(1):38.
- Lawrence RA. Physiology of lactation. Breastfeeding. Elsevier, 2022. P. 58-92.
- Denef C, Andries M. Evidence for paracrine interaction between gonadotrophs and lactotrophs in pituitary cell aggregates. *Endocrinol* 1983;112(3):813-22.
- Padilla M, John C. Pituitary Physiology and Endocrinology. Atlas of Sellar and Parasellar Lesions: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations. Cham: Springer International Publishing, 2016. P. 23-31.
- Marshall JC, Griffin ML. The role of changing pulse frequency in the regulation of ovulation. *Human Reproduction Oxford England* 1993;8(Suppl.2):57-61. DOI: 10.1093/humrep/8.suppl_2.57
- Sonigo C, Bouilly J, Carré N et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Investigation* 2012;122:3791-5.
- Pérez-López FR, Vieira-Baptista P, Phillips N et al. Clinical manifestations and evaluation of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol* 2021;37(8):740-5.
- Perelmuter S, Stokes C, Chapalamadugu M et al. Systematic review of genitourinary syndrome of lactation: an underrecognized condition in postpartum health. *J Sex Med* 2025;22(Suppl.1):qdafo68-005.
- Perelmuter S. Understanding the Genitourinary Syndrome of Lactation (GSL). *Intech Open* 2025. Published: 20 August 2025. DOI: 10.5772/intechopen.1007903
- Perelmuter S, Stokes C, Chapalamadugu M et al. Postpartum and Lactation-Related Genitourinary Symptoms: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2025;146(1):59-72.
- Phillips NA, Bachmann GA. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2021;28(5):579-88.
- Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024.
- Menopause and menopausal condition in women. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024 (in Russian).
- Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023. ISBN: 978-989-53489-3-0
- Cucinella L et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas* 2024;186:108006. DOI: 10.1016/j.maturitas.2024.108006
- Barba M, Cola A, De Vicari D et al. Efficacy of a Diode Vaginal Laser in the Treatment of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Bioengineering* 2023;10(10):1158.
- Sarmiento ACA, Costa APF, Vieira-Baptista P et al. Genitourinary syndrome of menopause: epidemiology, physiopathology, clinical manifestation and diagnostic. *Front Reprod Health* 2021;3:779398.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Гормонотерапия генитоуринарного менопаузального синдрома: реалии и перспективы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(9):12-18. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00472
- Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Hormone therapy of genitourinary menopausal syndrome: realities and prospects. *Clinical review for general practice*. 2024;5(9):12-18. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00472 (in Russian).
- Donders GGG, Donders FHWV. New developments in the management of vulvovaginal atrophy: a comprehensive overview. *Expert Opin Pharmacother* 2023;24(5):599-616. DOI: 10.1080/14656566.2023.2194017
- Donders G, Bellen G, Neven P et al. Effect of ultra-low-dose estradiol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:2023-8. DOI: 10.1007/s10096-015-2447-1
- Buchholz S, Mögele M, Lintermans A et al. Vaginal estradiol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer. *Climacteric* 2015;18:2:252-9. DOI: 10.3109/13697137.2014.991301
- Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB et al. Triple therapy with Lactobacilli acidophili, estradiol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(3):601-8. DOI: 10.1007/s00404-013-3030-6
- Могиревская О.А., Кузнецова И.В. Возможности лечения и профилактики вагинальной атрофии у женщин старшего фертильного возраста. *Женская клиника*. 2022;(3):38-45.
- Mogirevskaya O.A., Kuznetsova I.V. Possibilities of treatment and prevention of vaginal atrophy in older fertile women. *Women's clinic*. 2022;(3):38-45 (in Russian).
- Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Сулейманова Ж.Ж. и др. Генитоуринарный лактационный синдром. *Акушерство и гинекология*. 2025;(1):98-105. DOI: 10.18565/aig.2024.320
- Apolikhina I.A., Teterina T.A., Suleimanova Z.Z. et al. Genitourinary syndrome of lactation. *Obstetrics and Gynecology* 2025;(1):98-105. DOI: 10.18565/aig.2024.320 (in Russian).
- Bravo B, Correia P, Goncalves Junior JE et al. Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. *Dermatologic therapy* 2022;35(12): e15903.
- Kofuji K, Aoki A, Tsubaki K et al. Antioxidant activity of β -glucan. *Int Scholarly Res Notices* 2012;(1):125864.
- Prakash V, Jaiswal N, Srivastava MRINAL. A review on medicinal properties of Centella asiatica. *Asian J Pharm Clin Res* 2017;10(10):69-74.
- Acharya SK. Neem Leaf Extract in Wound Healing: Mechanisms and Efficacy. *Int J Sci Innovation Engineering* 2025;2(5):822-30.
- Cruz A, Pimentel L, Rodríguez-Alcalá LM et al. Health benefits of edible mushrooms focused on Coriolus versicolor: A review. *J Food Nutrition Res* 2016;4(12):773-81.
- Poordast T, Ghaedian L, Ghaedian L et al. Aloe Vera; A new treatment for atrophic vaginitis, A randomized double-blinded controlled trial. *J Ethnopharmacology* 2021;270:113760.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Эффективность альтернативной терапии генитоуринарного менопаузального синдрома «ирония судьбы» или закономерная эволюция? *Гинекология*. 2022;24(4):323-32.
- Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. The effectiveness of alternative therapy for genitourinary menopausal syndrome "irony of fate" or a natural evolution? *Gynecology* 2022;24(4):323-32 (in Russian).
- Xu Y, Li C, Li J. Comparison of the Efficacy of Three Intervention Schemes for Postpartum Pelvic Floor Muscle Hypertonia. *Int Urogynecol J* 2025;36(7):1465-71. DOI: 10.1007/s00192-025-06128-8
- Newson L et al. Position Statement for Management of Genitourinary Syndrome of the Menopause (GSM)-2024. British Menopause Society, 2024.
- Huang WC, Su CY, Wang YL. The efficacy of fractional CO₂ laser treatment on postpartum vulvovaginal atrophy: A prospective observational study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2025;64(3):463-8. DOI: 10.1016/j.tjog.2025.02.002

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: 1586dolgede@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgede@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 27.08.2025

Поступила после рецензирования: 02.09.2025

Принята к публикации: 04.09.2025

Received: 27.08.2025

Revised: 02.09.2025

Accepted: 04.09.2025

ДЛЯ ТЕРАПИИ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ПОДДЕРЖАНИЯ ИНТИМНОГО ЗДОРОВЬЯ



Флуомизин®



ПРОИЗВЕДЕНО
В ШВЕЙЦАРИИ

АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

- ✓ Деквалиния хлорид с широким спектром антимикробной активности
- ✓ Разрешен к применению в период беременности и лактации

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, трихомонадный вагинит, санация влагалища перед гинекологическими операциями и родами:
1 ваг. таб. в сутки 6 дн.

Гинофлор®Э



ПРОИЗВЕДЕНО
В ШВЕЙЦАРИИ

ПРОБИОТИК + ЭСТРИОЛ

- ✓ 100 млн жизнеспособных лактобактерий для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры влагалища
- ✓ 0,03 мг эстриола для защитного трофического действия на эпителий

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Восстановление микрофлоры влагалища:

1–2 ваг. таб. в сутки 6–12 дн.

При атрофических вагинитах в постменопаузе:

1 ваг. таб. 6–12 дн., далее поддерживающая доза:

1 ваг. таб. 1–2 раза в нед.

ПАПИЛОКАРЕ®



ПРОИЗВЕДЕНО
В ИСПАНИИ

ИНТИМНЫЙ ГЕЛЬ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

- ✓ Комбинация 7 активных ингредиентов с увлажняющими и восстанавливающими свойствами для кожи и слизистых
- ✓ Компоненты геля заключены в нисомы и фитосомы для эффективного действия
- ✓ Поддерживает эластичность тканей

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Для увлажнения и поддержания процесса реэпителизации, восстановления баланса микрофлоры в интимной зоне:

– Оптимальное время для нанесения — непосредственно перед сном

– Форма канюли способствует удобному нанесению геля

1. Инструкция по применению препарата Флуомизин®. 2. Инструкция по применению препарата Гинофлор®Э. 3. Инструкция-аннотация по применению интимного геля ПАПИЛОКАРЕ®.



Минеральный обмен и репродуктивные нарушения при гиперпролактинемии

Г.Д. Матризаева¹✉, Г.Ш. Балтабаева², З.А. Муминова², А.О. Хаитов¹, Н.Х. Рузиева³,
Х.С. Икрамова¹

¹Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Республика Узбекистан;

²Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан;

³Ташкентский педиатрический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

✉ gmatrizayeva@gmail.com

Аннотация

Гиперпролактинемия – это патологическое состояние, характеризующееся повышенным уровнем пролактина, которое связано с различными органическими и функциональными факторами, включая аденомы гипофиза, стресс, гипотиреоз и синдром поликистозных яичников (СПЯ). В данном исследовании рассматривается влияние гиперпролактинемии на минеральный обмен и репродуктивную функцию у женщин, особенно у пациенток с гипотиреозом и СПЯ.

Цель. Изучить влияние гиперпролактинемии на минеральный обмен у женщин с синдромом гиперпролактинемии и оптимизировать восстановление их репродуктивной функции.

Дизайн. Открытое независимое проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 134 женщины репродуктивного возраста, основная группа была разделена на две группы: 1-я группа – женщины с гипотиреозом и гиперпролактинемией (n=52); 2-я группа – пациентки с СПЯ в сочетании с гиперпролактинемией (n=42). Контрольную группу составили 40 соматически здоровых женщин с регулярным менструальным циклом и отсутствием эндокринной патологии.

Результаты. Основные результаты исследования показали, что у женщин с гиперпролактинемией, выявляются выраженные гормональные нарушения. Среди них – повышенный уровень лютеинизирующего гормона, инсулинорезистентность и снижение минеральной плотности костной ткани. Добавление минеральных комплексов и витамина D (холекальциферола) к стандартной терапии достоверно улучшало репродуктивные исходы: частота наступления беременности увеличивалась, а частота акушерских осложнений, таких как самопроизвольные выкидыши, гестационная артериальная гипертензия и преэклампсия, снижалась. У женщин, получавших комбинированную терапию, беременность наступала значительно чаще, а число осложнений было статистически ниже по сравнению с теми, кто получал только стандартное лечение.

Заключение. Включение минеральных добавок и витамина D в схему лечения способствует не только улучшению репродуктивной функции, но и снижению риска развития акушерских осложнений. Полученные результаты подчеркивают важность комплексного подхода к ведению женщин с гиперпролактинемией, особенно при наличии сопутствующего гипотиреоза и СПЯ. Такой многофакторный терапевтический подход позволяет эффективно воздействовать как на гормональные и метаболические нарушения, так и на улучшение клинических исходов беременности.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, минеральный обмен, остеопения, беременность.

Для цитирования: Матризаева Г.Д., Балтабаева Г.Ш., Муминова З.А., Хаитов А.О., Рузиева Н.Х., Икрамова Х.С. Минеральный обмен и репродуктивные нарушения при гиперпролактинемии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 26–36. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00669

Mineral metabolism and reproductive dysfunction in hyperprolactinemia

Gulnara D. Matrizayeva¹✉, Gulnoza Sh. Baltabayeva², Ziyoda A. Muminova², Akbar O. Khaitov¹,
Nodira Kh. Ruzieva³, Holidazhon S. Ikramova¹

¹Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Republic of Uzbekistan;

²Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan;

³Tashkent Pediatric Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

✉ gmatrizayeva@gmail.com

Abstract

Hyperprolactinemia, a condition characterized by elevated prolactin levels, is associated with various organic and functional factors, including pituitary adenomas, stress, hypothyroidism, and polycystic ovary syndrome (PCOS). This study investigates the impact of hyperprolactinemia on mineral metabolism and reproductive function in women, focusing on those with hypothyroidism and PCOS.

Aim. To study the effect of hyperprolactinemia on mineral metabolism in women with hyperprolactinemia syndrome and optimize the restoration of their reproductive function.

Materials and methods. A total of 134 women of reproductive age were included in the study, divided into two main groups: women with hypothyroidism and hyperprolactinemia (n=52) and women with PCOS and hyperprolactinemia (n=42). A control group of 40 healthy women was also included. The study was conducted in two stages: the first stage involved selecting women based on their underlying conditions and dividing them into subgroups based on treatment protocols (pathogenetic therapy with or without mineral complexes and vitamin D). The second stage focused on monitoring hormonal, biochemical, and obstetric outcomes in women who became pregnant after treatment.

Results. Key findings revealed that women with hyperprolactinemia, particularly those with PCOS, exhibited significant hormonal imbalances, including elevated LH levels, insulin resistance, and reduced bone mineral density. The addition of mineral complexes and vitamin D to standard treatment significantly improved pregnancy rates and reduced obstetric complications such as miscarriage, gestational hypertension, and preeclampsia. Women receiving combined treatment had higher pregnancy rates and fewer complications compared to those receiving only standard therapy. The study concludes that hyperprolactinemia significantly affects mineral metabolism and reproductive health, leading to compli-

cations such as osteopenia, hormonal dysregulation, and adverse pregnancy outcomes. The average calcium levels, which are key indicators of mineral metabolism, showed a significant difference between the groups. In women with hypothyroidism and hyperprolactinemia, the calcium level was 1.8 ± 0.01 , which was significantly lower than the normal range. In women with PCOS and hyperprolactinemia, this level was found at the lowest threshold of the normal range, which we attributed to the relative hyperestrogenism and androgenism in these women.

Conclusion. The inclusion of mineral supplements and vitamin D in the treatment regimen not only enhances reproductive function but also mitigates the risk of obstetric complications, highlighting the importance of a comprehensive approach to managing hyperprolactinemia in women with hypothyroidism and PCOS.

Keywords: hyperprolactinemia, mineral metabolism, osteopenia, pregnancy.

For citation: Matrizavaeva G.D., Baltabaeva G.S., Muminova Z.A., Khaitov A.O., Ruzieva N.H., Ikramova Kh.S. Mineral metabolism and reproductive dysfunction in hyperprolactinemia. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 26–36 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00669

Введение

Причины гиперпролактинемии являются многообразными. К ним относятся как органические, так и функциональные факторы. Органические причины включают микро- и макропролактиномы, смешанную соматотропно-пролактиновую аденому гипофиза и другие опухоли гипофизарной области. К числу функциональных факторов относят идиопатическую гиперпролактинемию, психоэмоциональный стресс, нейроинфекции, первичный гипотиреоз, дисгормональные заболевания молочных желез, синдром поликистозных яичников (СПЯ), патологии печени и почек, а также длительное применение некоторых лекарственных препаратов [1, 2].

Патогенез гиперпролактинемического гипогонадизма. Патогенетические механизмы развития гиперпролактинемического гипогонадизма также являются многофакторными. К ним относятся: снижение или полное отсутствие тормозящего влияния дофамина на секрецию пролактина; усиление стимулирующего действия тиролиберина; нарушения секреции эстрогенов и андрогенов; гиперплазия лактотропных клеток гипофиза, обусловленная усиленным синтезом пролактина под воздействием мелатонина, серотонина, катехоламинов и простагландин [3, 4].

Работы как отечественных, так и зарубежных авторов подтверждают наличие сложных биохимических процессов, происходящих в нейроэндокринной системе у пациенток с гиперпролактинемией [5].

Синдром гиперпролактинемии в большинстве случаев приводит к развитию гиперпролактинемического гипогонадизма и остается одной из центральных тем научных исследований уже на протяжении последних 30 лет. С учетом выраженного влияния гиперпролактинемии на репродуктивную систему, приоритет в клинической и научной практике традиционно отдается изучению нарушений в репродуктивной сфере. Однако при этом остается слабо изученной особенность течения и патофизиология остеопенического синдрома, развивающегося на фоне данной патологии. Во время беременности потребность плода в кальции и фосфоре, необходимых для роста скелета, клеток и тканей, полностью обеспечивается за счет материнского организма [6, 7].

Фетоплацентарный комплекс активно абсорбирует кальций из организма матери. В период беременности в материнском организме происходят значительные изменения в обмене данного макроэлемента, направленные на удовлетворение потребностей плода в кальции [8].

При доношенной беременности происходит ремоделирование минерального гомеостаза в кортикальных отделах скелета женщины, что сопровождается увеличением минеральной плотности костной ткани: в нижних конечностях на +1,8%, в верхних конечностях на +2,8%. В то же время в трабекулярной костной ткани наблюдается снижение минеральной плотности: в области таза на –3,2%, в позвоночнике на –4,5%. В результате общие изменения минеральной плотности костной ткани остаются сбалансированными и практически неизменными [9, 10].

Остеопенический синдром при гиперпролактинемии. Изучение остеопенического синдрома при гиперпролактинемии представляет собой сложную задачу из-за многообразия этиологических факторов, вызывающих патологическую гиперпролактинемию. К ним относятся поражения гипоталамуса, патология гипофиза, наличие системных заболеваний, а также фармакологические влияния. Одним из осложнений гиперпролактинемии является нарушение костно-минерального обмена – остеопения или остеопороз. Этот процесс объясняется как дефицитом половых гормонов (в частности, эстрогенов у женщин), так и прямым действием пролактина на костную ткань. Формирование остеопенического синдрома при гиперпролактинемии имеет множество сложных и до конца не изученных особенностей этиопатогенеза. Надежные данные о снижении минеральной плотности костной ткани в области дистального отдела лучевой кости у женщин с гиперпролактинемией были впервые зафиксированы в 1980 г. [9].

У молодых девушек в возрасте 16–18 лет с гиперпролактинемией наблюдается быстрое снижение минеральной плотности костной ткани, что может быть связано с тем, что костная масса в этом возрасте еще не достигла своего физиологического пика и окончательно не сформирована. Ключевую роль в развитии остеопенического синдрома при гиперпролактинемии играет снижение продукции половых гормонов, прежде всего эстрогенов. Независимо от причины повышения уровня пролактина, он оказывает ингибирующее действие на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, нарушая циклическую секрецию гонадотропинов и гонадолиберина, что, в свою очередь, нарушает регуляцию репродуктивной функции и метаболизм костной ткани. Это приводит к снижению частоты и амплитуды секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), подавлению действия гонадотропинов на гонады, а также к снижению продукции половых стероидов – эстрогенов

у женщин и андрогенов у мужчин, что, в конечном итоге, приводит к развитию синдрома гипогонадизма. Механизмы влияния половых гормонов на костную ткань обусловлены наличием рецепторов к эстрогенам и андрогенам в остеобластах, что делает костную ткань мишенью для действия этих гормонов [4, 11].

Оценка состояния кальций-регулирующих гормональных систем при гиперпролактинемии представляет собой важный патогенетический аспект, связанный с развитием гипоестрогенизма на фоне гипогонадизма. Остеокласты обладают рецепторами к эстрогенам, и их ингибирующее действие на резорбцию костной ткани является доказанным. Поэтому снижение уровня эстрогенов в сыворотке крови приводит к активации остеокластов, усилению резорбции костной ткани и, как следствие, – к повышению уровня С-изомера телопептида коллагена I типа (β -CrossLaps или CL) в крови. Кроме того, установлено, что эстрогены снижают чувствительность костной ткани к действию паратиреоидного гормона и одновременно стимулируют синтез активной формы витамина D₃ (кальцитриола) в почках, что также влияет на минеральный обмен. Повышение уровня пролактина нарушает функции на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Сочетание гиперпролактинемии с такими эндокринными патологиями, как сахарный диабет, гипотиреоз и гиперандрогения, усиливает деструктивные изменения в фетоплацентарном комплексе и утяжеляет течение гестации. На сегодняшний день вопросы комплексного влияния гиперпролактинемии в сочетании с другими гормональными нарушениями на течение беременности и развитие плода изучены недостаточно [9, 12].

Таким образом, существует необходимость в комплексном исследовании особенностей течения беременности и родов у пациенток с синдромом гиперпролактинемии с позиций современных научных и методологических подходов.

Цель исследования – изучить влияние гиперпролактинемии на минеральный обмен у женщин с синдромом гиперпролактинемии и оптимизировать восстановление их репродуктивной функции.

Материалы и методы

Клинический материал был собран на базе Хорезмского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны материнства и детства, а также в частной клинике “Dilorom Medical”. Клинико-лабораторные исследования проводились в частных медицинских учреждениях “Dilorom Medical” (договор №3, 2023 г.) и “Al-Kharizmi” (договор №2, 2023 г.).

В запланированное исследование были включены 134 женщины репродуктивного возраста. Все участницы исследовательских групп являлись жительницами городов и сельской местности Хорезмской области.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе были отобраны 94 женщины с гиперпролактинемией,

ассоциированной с гипотиреозом или СПЯ. В зависимости от этиологии гиперпролактинемии пациентки были распределены на две основные группы:

- 1-я группа – женщины с гипотиреозом и гиперпролактинемией (n=52);
- 2-я группа – женщины с СПЯ и гиперпролактинемией (n=42).

Контрольную группу составили 40 соматически здоровых женщин с регулярным менструальным циклом и отсутствием эндокринной патологии.

Каждая из двух основных групп была дополнительно разделена на две подгруппы в зависимости от полученного варианта лечения:

- группа 1а – женщины с гипотиреозом и гиперпролактинемией, получавшие патогенетическую терапию в сочетании с минеральными комплексами и холекальциферолом – витамин D (n=30);
- группа 1б – женщины с гипотиреозом и гиперпролактинемией, получавшие только патогенетическую терапию (n=22);
- группа 2а – женщины с СПЯ и гиперпролактинемией, получавшие патогенетическую терапию в сочетании с минеральными комплексами и холекальциферолом (n=22);
- группа 2б – женщины с СПЯ и гиперпролактинемией, получавшие только патогенетическую терапию (n=20).

На втором этапе, после завершения курса лечения, проводилась оценка гормонального, биохимического и инструментального статуса у женщин, у которых наступила беременность. Осуществлялось динамическое наблюдение за течением беременности и послеродовым периодом, включая акушерские исходы и осложнения.

Для динамического наблюдения за пациентками была разработана специальная анкета, включающая следующие параметры: жалобы, анамнез жизни и заболевания, особенности менструального цикла, состояние репродуктивной функции, а также данные объективного обследования – рост, масса тела и индекс массы тела (ИМТ). ИМТ рассчитывался по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$, при этом нормальными считались значения в пределах 18,5–25,0 кг/м². В программу клинико-лабораторного обследования вошли: биохимический и гормональный анализ крови, ультразвуковое исследование органов малого таза, определение уровней минералов и витамина D в сыворотке крови, денситометрия костной ткани, а также оценка вида и эффективности проведенного лечения.

Результаты исследования

Учитывая полиморфизм причин развития гиперпролактинемии при гипотиреозе и СПЯ, нами был проведен анализ социальных факторов риска среди обследованных пациенток.

Результаты анализа показали: в 1-й группе (женщины с гипотиреозом и гиперпролактинемией) у 22 (42,3%) пациенток были выявлены расстройства пищевого поведения. Во 2-й группе (женщины с СПЯ и гиперпро-

Таблица 1. Информация о менструальном цикле и половой жизни женщин в сравнительных группах
Table 1. Information about menstrual cycle and sexual life of women in the groups compared

Показатель	1-я группа (n=52), абс. (%)	2-я группа (n=42), абс. (%)	Контрольная группа (n=40), абс. (%)	p_1 (1-я и 3-я группы)	p_2 (2-я и 3-я группы)
Возраст начала менструации					
10–13 лет	21 (40,4%)	7 (16,7%)	29 (72,5%)	$p<0,001$, $\chi^2=14,2$	$p<0,001$, $\chi^2=42,9$
14–16 лет	31 (59,6%)	26 (61,9%)	11 (27,5%)	$p<0,001$, $\chi^2=37,5$	$p<0,001$, $\chi^2=43$
>16 лет	–	9 (21,4%)	–	–	–
Продолжительность менструации					
3–5 дней	6 (11,5%)	11 (26,2%)	35 (87,5%)	$p<0,001$, $\chi^2=66$	$p<0,001$, $\chi^2=42,9$
6–7 дней	30 (57,7%)	21 (50,0%)	5 (10,0%)	$p<0,001$, $\chi^2=227,5$	$p<0,001$, $\chi^2=160$
8–10 дней	16 (30,8%)	10 (23,8%)	–	–	–
Болезненность менструации					
Болезненные	16 (30,8%)	8 (19,0%)	2 (5,0%)	$p<0,001$, $\chi^2=133$	$p<0,001$, $\chi^2=39,2$
Безболезненные	36 (69,2%)	34 (80,9%)	38 (95,0%)	$p<0,01$, $\chi^2=7,01$	$p>0,05$, $\chi^2=2,1$
Возраст начала половой жизни					
18–21 год	13 (25,0%)	16 (38,0%)	6 (15,0%)	$p<0,01$, $\chi^2=6,7$	$p<0,001$, $\chi^2=35,3$
22–24 года	32 (61,5%)	20 (47,6%)	31 (77,5%)	$p>0,05$, $\chi^2=3,3$	$p<0,001$, $\chi^2=11,5$
≥ 25 лет	7 (13,5%)	6 (14,3%)	3 (7,5%)	$p<0,05$, $\chi^2=4,8$	$p<0,01$, $\chi^2=6,2$
Боль при половом акте	11 (21,2%)	6 (14,3%)	1 (2,5%)	$p<0,001$, $\chi^2=139,9$	$p<0,001$, $\chi^2=55,7$
Примечание. p_1 – сравнение 1-й группы с контрольной; p_2 – сравнение 2-й группы с контрольной; χ^2 – значение критерия Пирсона.					

лактинемией) данный показатель выявлен у 26 (61,9%) женщин. Различия между этими двумя группами были статистически значимыми ($p<0,05$). В контрольной группе только у 15% женщин наблюдались нарушения режима питания, что достоверно отличалось от обеих исследуемых групп ($p<0,001$).

Стресс оказался одним из ведущих факторов риска: в 1-й группе стресс отмечался у 32 (61,5%) женщин, во 2-й группе – у 30 (71,4%) женщин, при этом различие между группами 1 и 2 было статистически незначимым ($p>0,05$). В контрольной группе стресс наблюдался у 8 (20%) женщин, что было достоверно ниже, чем в основных группах ($p<0,01$).

Гиподинамия была преимущественно характерна для 1-й группы – 22 (42,3%) пациентки, что статистически достоверно отличалось от групп 2 и 3 ($p<0,001$). Между 2-й и контрольной группой различий по уровню гиподинамии не выявлено ($p>0,05$). Возрастной состав женщин в исследуемых группах достоверных различий не показал ($p>0,05$). Преобладающее большинство участниц относились к репродуктивному возрасту – от 23 до 32 лет.

Анализ данных, касающихся особенностей менструального цикла и половой жизни обследованных женщин, показал следующие результаты: при оценке возраста наступления менструации было установлено, что возрастной диапазон 10–13 лет встречался у 72,5% женщин контрольной группы, что статистически достоверно отличалось от показателей 2-й группы ($p<0,001$) и 1-й группы ($p<0,05$). Это указывает на физиологичное развитие репродуктивной системы у женщин контрольной группы. Позднее наступление менструации (после 16 лет) наблюдалось только у женщин 2-й группы

(с СПЯ), что также имело статистически значимую разницу при сравнении с другими группами ($p<0,01$). При сравнении длительности менструального цикла достоверных различий между 1-й и 2-й группами не выявлено ($p>0,05$). Однако в контрольной группе (3-я группа) большинство женщин имели менструации длительностью 3–5 дней, что достоверно отличалось от основных групп ($p<0,001$); табл. 1.

Анализ анамнестических данных показал, что частота гинекологических заболеваний в обеих основных группах была сравнимой. Однако при сопоставлении всех трех групп было установлено, что такие заболевания, как хронический эндометрит, вульвовагинит, эндоцервицит и эктопия шейки матки, чаще встречались у женщин 2-й группы (с СПЯ и гиперпролактинемией). Различия между группами оказались статистически значимыми ($p<0,01$).

Одной из основных задач нашего исследования было определение взаимосвязи между гиперпролактинемией и метаболическим синдромом у женщин, а также изучение его влияния на минеральный обмен. Результаты показали, что в контрольной группе у 85% женщин отмечалась нормальная масса тела, что статистически достоверно отличалось от показателей в основных группах ($p_1<0,05$; $\chi^2=1,88$; $p_2<0,001$; $\chi^2=14,2$).

При сравнении повышенного ИМТ наблюдались следующие данные: в 1-й группе – у 14 (26,9%) женщин, во 2-й группе – у 18 (42,9%) женщин, в контрольной группе – у 6 (15,0%) женщин. Эти различия также оказались статистически значимыми при сравнении с контрольной группой: $p_1<0,001$; $\chi^2=10,7$, $p_2<0,001$; $\chi^2=24$ (табл. 2).

Таблица 2. Распределение женщин по ИМТ в сравнительных группах Table 2. Distribution of women by body mass index (BMI) in the groups compared					
ИМТ	Степень ожирения	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=42)	Контрольная группа (n=40)	p
18,5–24,9	Нормальная масса	26 (50,0%)	12 (28,6%)	34 (85,0%)	$p_1<0,05$, $\chi^2=1,88$; $p_2<0,001$, $\chi^2=14,2$
25,0–29,9	Избыточная масса	14 (26,9%)	18 (42,9%)	6 (15,0%)	$p_1<0,001$, $\chi^2=10,7$; $p_2<0,001$, $\chi^2=24$
30,0–34,9	Ожирение 1-й степени	10 (19,2%)	6 (14,3%)	–	–
35,0–39,9	Ожирение 2-й степени	2 (3,8%)	3 (7,1%)	–	–
≥40,0	Ожирение 3-й степени	–	3 (7,1%)	–	–
Примечание. p_1 – достоверность различий между 1-й и контрольной группами, p_2 – достоверность различий между 2-й и контрольной группами.					

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у женщин исследуемых групп (M±m) Table 3. Carbohydrate metabolism indicators in women of the studied groups (M±m)				
Показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=42)	Контрольная группа (n=40)	p
Hb _{A1c} %	4,91±0,012	5,59±0,027	4,87±0,023	$p_1\geq0,05$; $p_2\leq0,001$; $p_3\leq0,001$
Max–min	[4,8–5,0]	[5,5–5,8]	[4,8–5,0]	
Инсулин, 3–20 мкЕд/мл	8,7±0,082	11,67±0,379	6,21±0,107	$p_1\leq0,001$; $p_2\leq0,001$; $p_3\leq0,01$
Max–min	[6,7–11,0]	[8,3–23,7]	[5,0–8,6]	
Индекс НОМА>2,7	2,17±0,03	3,218±0,103	1,28±0,0035	$p_1\leq0,001$; $p_2\leq0,001$; $p_3\leq0,01$
Max–min	[2,0–2,8]	[2,66–3,93]	[1,13–2,20]	

Ожирение разной степени наблюдалось только в основных группах, что подтверждает связь гиперпролактинемии с повышенным риском формирования метаболического синдрома. Это, в свою очередь, может способствовать развитию гинекологических и акушерских осложнений на более поздних этапах.

Цель проведения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) заключалась в выявлении инсулинорезистентности у женщин исследуемых групп и оценке ее значения в патогенезе бесплодия. Тест применялся как диагностический инструмент, отражающий нарушение углеводного обмена, особенно в условиях гиперпролактинемии в сочетании с другими эндокринными патологиями. Наиболее значимые изменения наблюдались у женщин со СПЯ, что подтверждает прямую связь между инсулинорезистентностью и гиперандрогенией в данной группе. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности метаболических нарушений у данной категории пациенток и возможной их роли в развитии репродуктивной дисфункции. Исходный уровень глюкозы (натощак) показал, что у большинства женщин 2-й группы (СПЯ) значения превышали норму. Средний уровень глюкозы в группах составил: 2-я группа – 6,24±0,2 ммоль/л; 1-я группа (гипотиреоз) – 5,72±0,2 ммоль/л; контрольная группа – 4,64±0,2 ммоль/л. Различия между группами были статистически значимыми: между 1-й и 2-й группами: $p<0,05$; между 2-й и контрольной группой: $p<0,01$. Через 120 мин после ОГТТ: у женщин с гипотиреозом (1-я группа) – 7,2±0,2 ммоль/л; у женщин с СПЯ (2-я группа) – 7,84±0,2 ммоль/л; у женщин контрольной группы – 6,81±0,2 ммоль/л.

Показатели свидетельствуют о сохранении толерантности к глюкозе у женщин с гиперпролактинемией, однако во 2-й группе уровень остается выше, что может

быть связано с инсулинорезистентностью и гиперандрогенией (табл. 3).

Hb_{A1c}: статистически значимо повышен у женщин 2-й группы по сравнению с 1-й и контрольной ($p<0,01$). Инсулин: уровень наиболее высок в группе с СПЯ ($p_{1-2}<0,05$, $p_{2-3}<0,01$). Индекс НОМА превышает норму у женщин 2-й группы → признаки инсулинорезистентности. Индекс Саго у 2-й группы снижен по сравнению с контролем, что также отражает наличие инсулинорезистентности. Индекс НОМА-IR оказался преимущественно повышенным у женщин 2-й группы (с СПЯ). Различия между этой группой и остальными были статистически значимыми ($p<0,01$), что свидетельствует о более выраженной инсулинорезистентности у пациенток с СПЯ по сравнению с женщинами с гипотиреозом и контрольной группой. Гиперинсулинемия при СПЯ может быть обусловлена наличием инсулинорезистентности, и ее наличие объективно оценивается с помощью индекса НОМА-IR, который отражает функциональное состояние β-клеток поджелудочной железы. Анализ показал, что степень инсулинорезистентности по индексу НОМА-IR у женщин с СПЯ и ожирением была в 2 раза выше, чем у пациенток с СПЯ без ожирения. Это может быть связано с увеличением массы β-клеток у женщин с СПЯ и их гиперфункцией, что приводит к усиленной секреции инсулина – типичному проявлению инсулинорезистентности.

На следующем этапе исследования проводился анализ гормонального профиля пациенток. Для этого женщины сдавали кровь на 2–3-й день менструального цикла, в утренние часы (между 08:00 и 09:00), в состоянии физиологического покоя (до еды, в спокойной обстановке). Полученные результаты гормонального обследования представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты гормонального анализа (M±m)

Table 4. Hormone analysis results (M±m)

Показатель	Норма	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=42)	Контрольная группа (n=40)	Статистическая значимость
ЛГ, МЕ/л	0,8–10,5	8,54±0,179	14,97±0,29	5,1±0,052	$p_1 \leq 0,001, p_2 \leq 0,001, p_3 \leq 0,001$
ФСГ, МЕ/л	3,5–13,0	7,75±0,257	5,45±0,1	4,9±0,066	$p_1 \leq 0,01, p_2 \leq 0,001, p_3 \leq 0,05$
Соотношение ЛГ/ФСГ	–	1,17	2,79	1,04	$p_1 \leq 0,01, p_2 \leq 0,01$
Пролактин, нг/мл	1,2–19,5	32±0,8	29,6±0,13	12,2±0,043	$p_1 \leq 0,001, p_2 \leq 0,001, p_3 \leq 0,001$
Тестостерон, нмоль/л	0,45–3,75	2,07±0,077	4,85±0,087	1,8±0,047	$p_1 \leq 0,001, p_2 \leq 0,001$
ТТГ, нг/мл	0,3–4,0	5,54±0,08	3,9±0,05	2,1±0,05	$p_1 \leq 0,001, p_2 \leq 0,001$
Свободный Т3, нг/мл	1,4–4,2	0,82±0,048	1,4±0,2	2,3±0,03	$p_2 \leq 0,01, p_3 \leq 0,05$
Свободный Т4, нг/мл	0,8–2,2	0,6±0,016	0,9±0,019	1,7±0,023	$p_1 \leq 0,001, p_2 \leq 0,001, p_3 \leq 0,001$

Примечание. p_1 – достоверность различий между 1-й и 2-й группами, p_2 – достоверность различий между 1-й и контрольной группой, p_3 – достоверность различий между 2-й и контрольной группой.

Согласно полученным результатам, у женщин с СПЯ на 3–5-й день менструального цикла уровень ЛГ составил $14,97 \pm 0,29$ МЕ/л, тогда как в группе пациенток с гиперпролактинемией и гипотиреозом данный показатель был $8,54 \pm 0,179$ МЕ/л, а в контрольной группе – $5,1 \pm 0,052$ МЕ/л. Эти различия были статистически достоверными между 1-й и 2-й группами, а также между 2-й и 3-й группами ($p < 0,01$).

Уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) не продемонстрировал статистически значимых различий между 2-й и 3-й группами: значения составили $5,45 \pm 0,1$ МЕ/л и $4,9 \pm 0,066$ МЕ/л соответственно. У женщин с гипотиреозом (1-я группа) этот показатель был относительно выше – $7,75 \pm 0,257$ МЕ/л, однако различие со 2-й группой не достигло статистической значимости ($p > 0,05$). Кроме того, соотношение ЛГ/ФСГ составило в среднем 2,7 во 2-й группе и 1,04 в контрольной группе, что свидетельствует о достоверной разнице ($p < 0,01$). Такое нарушение соотношения ЛГ/ФСГ у женщин с СПЯ указывает на более выраженную дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы, характерную для этой патологии.

Особого внимания заслуживает уровень пролактина. У женщин основных исследуемых групп концентрация данного гормона превышала физиологические нормы, однако его показатели были значительно выше в 1-й группе по сравнению со 2-й: $32 \pm 0,8$ нг/мл против $29,6 \pm 0,13$ нг/мл. Тем не менее данное различие не достигло статистической значимости ($p > 0,05$). Полученные значения соответствуют вторичной патологической гиперпролактинемии, отличной от гиперпролактинемии, вызванной аденомами гипофиза, при которых уровни пролактина значительно выше. Следует отметить, что в контрольной группе ни у одной женщины не было выявлено повышения уровня пролактина, что также подтверждает достоверность наблюдаемых отличий между контрольной и основными группами. Пролактин также оказывает воздействие на рецепторы во-

лосяных фолликулов, что способствует развитию гиперсутизма и повышению уровня эстрогенов. Снижение тормозного влияния дофамина на секрецию пролактина приводит к умеренной гиперпролактинемии, сопровождающейся повышением уровня ЛГ.

У женщин 1-й группы (с гипотиреозом) наблюдались изменения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), варьирующие от 5,54 до 7,4 мЕд/л. При сравнении уровней ТТГ между всеми группами значения оставались в пределах референсных норм, однако в группе 2 (женщины с СПЯ и гиперпролактинемией) средний уровень ТТГ находился на верхней границе нормы, что имело статистически значимую разницу по сравнению с другими группами ($p < 0,05$). Этот феномен был интерпретирован как стимулирующее влияние повышенного уровня пролактина на продукцию ТТГ, что объясняется нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарной оси при гиперпролактинемии.

Таким образом, у пациенток с метаболическими нарушениями отмечалась высокая степень гиперпролактинемии, сопровождавшаяся изменениями липидного спектра крови и нарушением функционального состояния печени. Особенно выделялись пациентки 2-й группы, у которых было зарегистрировано повышенное соотношение ЛГ/ФСГ, что в большей степени выражалось у женщин с метаболическим синдромом. Согласно нашим данным, прогностически значимым фактором у женщин с СПЯ является повышенный уровень ЛГ, который сопровождается увеличением объема яичников и способствует их полицистической трансформации, указывая на наличие инсулинорезистентности.

Данная комбинация клинических и лабораторных признаков свидетельствует о синергическом эффекте инсулина и ЛГ, в результате которого происходит формирование поликистозных яичников.

С целью исследования минерального обмена у женщин с гиперпролактинемией на первом этапе были проведены сравнительные анализы уровней гормонов,

Таблица 5. Анализ уровней гормонов, контролирующих минеральный обмен
Table 5. Analysis of the levels of hormones regulating metabolism of minerals

Показатель	Норма	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=42)	3-я группа (n=40)	p
ПТГ	15–65 пг/мл	72,2±1,85	56,8±2,34	47,34±1,77	$p_1 \leq 0,01$; $p_2 \leq 0,05$; $p_3 \leq 0,05$
Кальцитонин	0–6,7 пг/мл	0,52±0,034	1,45±0,053	3,3±0,16	$p_1 \leq 0,001$; $p_2 \leq 0,001$; $p_3 \leq 0,001$

Примечание. p_1 – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; p_2 – достоверность различий между 1-й и контрольной группой; p_3 – достоверность различий между 2-й и контрольной группой.

Таблица 6. Анализ содержания минералов в крови обследуемых
Table 6. Analysis of the subjects' blood levels of minerals

Показатель	Норма	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=42)	3-я группа (n=40)	p
Кальций	2,0–2,6	1,83±0,027	2,04±0,036	2,25±0,0299	$p_1 \leq 0,01$; $p_2 \leq 0,01$; $p_3 \leq 0,01$
Магний	0,75–1,05	1,27±0,04	0,87±0,0136	0,866±0,0239	$p_1 \leq 0,001$; $p_2 \geq 0,05$; $p_3 \leq 0,001$
Фосфор	1,3–2,26	1,76±0,05	1,8±0,02	1,957±0,039	$p_1 \leq 0,05$; $p_2 \leq 0,05$; $p_3 \geq 0,05$

Примечание. p_1 – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; p_2 – достоверность различий между 1-й и контрольной группой; p_3 – достоверность различий между 2-й и контрольной группой.

регулирующих обмен витаминов и минералов, между основными группами и контрольной. Эти гормоны оказывают прямое влияние на минеральный обмен, особенно в аспекте фосфорно-кальциевого и магниевого гомеостаза. Нормальные уровни витамина D были выявлены: у 11 (21,2%) женщин в 1-й группе (гипотиреоз + гиперпролактинемия), 6 (14,3%) женщин во второй группе (СПЯ + гиперпролактинемия), 32 (80%) женщин в контрольной группе. Различия с контрольной группой оказались статистически значимыми ($p_1 < 0,001$; $\chi^2 = 43,2$, $p_2 < 0,001$; $\chi^2 = 53,9$). Дефицит и недостаточность витамина D значительно чаще встречались у женщин с гиперпролактинемией на фоне гипотиреоза и СПЯ. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между двумя основными группами, по сравнению с контрольной группой выявлены достоверные различия: $p_1 < 0,001$; $\chi^2 = 29,3$; $p_2 < 0,001$; $\chi^2 = 45$.

Анализ уровней гормонов, контролирующих минеральный обмен, показал, что повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) сопровождалось снижением уровня кальцитонина в крови. Такие изменения были особенно выражены у женщин с гипотиреозом и синдромом гиперпролактинемии. Это свидетельствует о том, что у данной группы женщин минеральный обмен подвергся значительным нарушениям по сравнению с другими исследуемыми группами. Данные представлены в табл. 5, где наглядно отражены различия в концентрациях гормонов, участвующих в регуляции кальциево-фосфорного обмена.

В 1-й группе – у женщин с гиперпролактинемией на фоне гипотиреоза – уровень ПТГ составил 72,2±1,85 пг/мл, что превышало верхнюю границу нормы (15–65 пг/мл). Во 2-й группе – у пациенток с гиперпролактинемией, связанной с СПЯ, данный показатель был 56,8±2,34 пг/мл, а в контрольной группе – 47,34±1,77 пг/мл. Согласно результатам статистического анализа, разница между 1-й группой и контрольной группой была достоверной ($p_1 \leq 0,01$), между 2-й группой и контрольной группой – также статистически значимой ($p_2 \leq 0,05$), а различия

между 1-й и 2-й группами имели достоверный характер на уровне $p_3 \leq 0,05$ (см. табл. 5). Повышение уровня ПТГ на фоне гиперпролактинемии может приводить к вымыванию кальция из костной ткани и снижению его концентрации в крови. Особенно выражено данный процесс проявляется в случаях, ассоциированных с гипотиреозом.

Количество кальцитонина – гормона, выполняющего антагонистическую роль в кальциевом метаболизме, – в 1-й группе составило 0,52±0,034 пг/мл, во 2-й группе – 1,45±0,053 пг/мл, а в контрольной группе – 3,3±0,16 пг/мл. Различия между показателями имели высокую статистическую значимость: $p_1 \leq 0,001$, $p_2 \leq 0,001$ и $p_3 \leq 0,001$. Снижение уровня кальцитонина наиболее выражено отмечалось у женщин 1-й группы, что указывает на ослабление функции удержания кальция в костной ткани. Вместе с тем у женщин 2-й группы также было зафиксировано достоверное снижение уровня кальцитонина по сравнению с контрольной группой (см. табл. 5).

Анализ уровней ПТГ и кальцитонина у женщин с гиперпролактинемией, особенно в сочетании с гипотиреозом, выявил выраженные нарушения минерального обмена. Эти изменения, в свою очередь, формируют патогенетическую основу для дисбаланса костной ткани, повышения риска остеопении и возникновения осложнений в ходе беременности. Подобные сдвиги наиболее явно проявлялись у пациенток с гиперпролактинемическим синдромом на фоне гипотиреоза, у которых нарушения минерального обмена были более выраженными по сравнению с другими группами. Мы связываем это как с изменением уровня пролактина, так и с изменением концентрации гормонов щитовидной железы, так как щитовидная железа непосредственно участвует в регуляции костного метаболизма, и любые колебания ее гормонов неизбежно отражаются на плотности костной ткани.

С целью оценки состояния минерального гомеостаза у женщин с синдромом гиперпролактинемии был проведен анализ содержания кальция, магния и фосфора

в крови (табл. 6). Эти показатели имеют ключевое значение для оценки процессов костеобразования, эндокринной функции, а также для характеристики фетоплацентарной активности во время беременности.

В 1-й группе (гиперпролактинемия, ассоциированная с гипотиреозом) уровень кальция составил $1,83 \pm 0,027$ ммоль/л, что значительно ниже нормы ($2,0-2,6$ ммоль/л). Во 2-й группе (гиперпролактинемия, связанная с СПЯ) данный показатель равнялся $2,04 \pm 0,036$ ммоль/л, тогда как в контрольной группе он составлял $2,25 \pm 0,0299$ ммоль/л. Различия между всеми группами были статистически значимыми: $p_1 \leq 0,01$, $p_2 \leq 0,01$, $p_3 \leq 0,01$. Эти результаты могут свидетельствовать о нарушениях всасывания или метаболизма кальция на фоне гиперпролактинемии.

В 1-й группе уровень магния составил $1,27 \pm 0,04$ ммоль/л, что превышает верхнюю границу нормы (референсные значения: $0,75-1,05$ ммоль/л). При сравнении с контрольной группой выявлено статистически значимое различие ($p_1 \leq 0,001$). Во 2-й группе содержание магния было $0,87 \pm 0,0136$ ммоль/л, а в 3-й группе (контроль) – $0,866 \pm 0,0239$ ммоль/л. Различия между 2-й и 3-й группами оказались статистически незначимым ($p_2 \geq 0,05$). Повышенный уровень магния в 1-й группе может указывать на электролитные нарушения, связанные с гипотиреозом (см. табл. 6).

Показатели фосфора в 1-й группе составили $1,76 \pm 0,05$ ммоль/л, во 2-й группе – $1,8 \pm 0,02$ ммоль/л, а в 3-й группе – $1,957 \pm 0,039$ ммоль/л, оставаясь в пределах нормы ($1,3-2,26$ ммоль/л). Однако статистический анализ показал, что различия между 1-й и контрольной группами, а также между 2-й и контрольной группами, были достоверными ($p_1 \leq 0,05$ и $p_2 \leq 0,05$ соответственно). Различия между 2-й и 3-й группами оказались статистически незначимым ($p_3 \geq 0,05$).

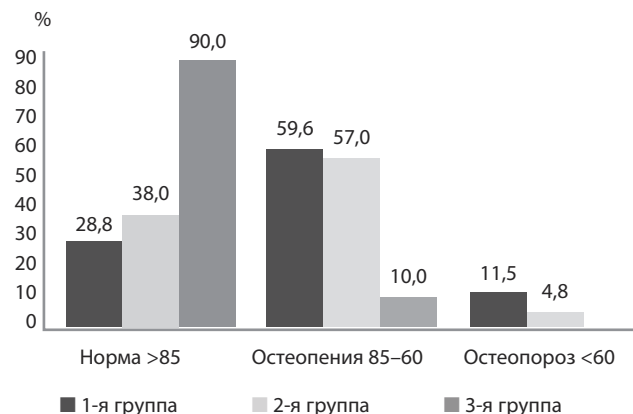
Средний уровень кальция в крови, являющийся одним из ключевых показателей минерального обмена, значительно различался между группами. У женщин с гиперпролактинемией на фоне гипотиреоза он составил $1,8 \pm 0,01$ ммоль/л, что существенно ниже нормативных значений. У пациенток с гиперпролактинемией, связанной с микроаденомой гипофиза, данный показатель находился на нижней границе нормы, что мы связываем с наличием у этих женщин СПЯ и ановуляторных циклов, сопровождающихся относительным гиперэстрогенизмом и гиперандрогенизмом.

У женщин с гиперпролактинемией, особенно при сочетании с гипотиреозом, было выявлено снижение содержания кальция и фосфора в крови, а также повышение уровня магния. Эти изменения указывают на неблагоприятные сдвиги в метаболизме костной ткани, снижении способности к вынашиванию беременности и нарушении гормонального баланса. Данные показатели имеют важное значение в изучении метаболических нарушений, развивающихся на фоне синдрома гиперпролактинемии, и в разработке методов их коррекции.

Минеральная плотность костной ткани является объективным показателем кальциевого метаболизма, ми-

Оценка показателей плотности костной ткани у женщин сравниваемых групп по данным денситометрии.

Assessment of bone tissue density in women of the groups compared based on densitometry data.



нерального гомеостаза и процессов остеогенеза в организме. Это состояние тесно связано с гормональным дисбалансом и нарушением кальциевого обмена на фоне гиперпролактинемии, и было оценено методом денситометрии (см. рисунок).

По результатам анализа у женщин контрольной группы нормальная плотность костной ткани (Т-показатель ≥ -1 SD) выявлена в 90% случаев, тогда как среди пациенток с гиперпролактинемией данный показатель составил лишь 28,8% в 1-й группе (с гипотиреозом) и 38% во 2-й группе (с СПЯ).

Состояние остеопении, указывающее на снижение плотности костной ткани, было выявлено в 59,6% случаев в 1-й группе и в 57% случаев во 2-й группе. В контрольной группе подобные изменения встречались крайне редко – лишь в 10% случаев ($\chi^2 > 20$, $p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что при гиперпролактинемии, особенно в ее варианте, протекающем на фоне гипотиреоза, остеопенические изменения имеют широкое распространение.

Более тяжелое патологическое состояние – остеопороз – диагностировано у 11,5% женщин 1-й группы и у 4,8% пациенток 2-й группы, тогда как в контрольной группе данный диагноз не был зафиксирован ни в одном случае. Различия между показателями групп имели высокую статистическую значимость ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$).

При гиперпролактинемии, особенно в случаях, сопровождающихся гипотиреозом, наблюдается выраженное снижение минеральной плотности костной ткани. Состояния остеопении и остеопороза значительно чаще регистрировались у женщин с гипотиреозом по сравнению с пациентками, имеющими СПЯ. Эти данные указывают на необходимость обязательного мониторинга состояния костной ткани у больных с гиперпролактинемией как на прегравидарном этапе, так и в гестационном периоде.

Таблица 7. Беременность и ее исход после проведенного лечения

Table 7. Pregnancy and pregnancy outcome after treatment

Показатель	1-я группа (n=52)		2-я группа (n=42)	
Общее количество беременностей	29		24	
Сравнительные подгруппы	1а-группа (n=20)	1б-группа (n=9)	2а-группа (n=17)	2б-группа (n=7)
Самопроизвольное прерывание беременности	–	2 (22,2%)	–	2 (28,6%)
Преждевременное излитие околоплодных вод	1 (5%)	2 (33,3%)	–	1 (20%)
p-value	$p_1 < 0,001$; $\chi^2 = 24,1$			
Тошнота в первом триместре	5 (25%)	3 (33,3%)	8 (47%)	5 (71,4%)
p-value	$p_1 > 0,05$; $\chi^2 = 2,7$		$p_2 < 0,01$; $\chi^2 = 8,33$	
Задержка внутриутробного развития плода	1 (5%)	1 (16,7%)	–	–
p-value	$p_1 < 0,01$; $\chi^2 = 8,2$			
Нарушение маточно-плацентарного кровообращения	1 (5%)	3 (50%)	–	–
p-value	$p_1 < 0,001$; $\chi^2 = 40,5$			
Гестационная гипертензия	1 (5%)	–	2 (11,8%)	3 (60%)
p-value			$p_1 < 0,001$; $\chi^2 = 38,7$	
Преэклампсия	–	3 (50%)	–	1 (20%)
Перинатальная потеря	–	–	–	1 (20%)
Примечание. p_1 – статистическая значимость различий между подгруппами 1а и 1б; p_2 – статистическая значимость различий между подгруппами 1а и 2б.				

Результаты проведенного корреляционного анализа свидетельствуют о следующем: между минеральной плотностью костной ткани (T-score) и уровнем кальция выявлена прямая корреляционная связь средней силы ($r=0,90$, $p<0,001$). Это означает, что с повышением содержания кальция в крови вероятность увеличения плотности костной ткани также возрастает. Кроме того, между минеральной плотностью костной ткани и уровнем кальцитонина установлена выраженная прямая корреляция ($r=0,96$, $p<0,001$). Таким образом, увеличение концентрации кальцитонина связано с улучшением структуры костной ткани.

Полученные данные подтверждают прогностическую значимость показателей кальция и кальцитонина при оценке костного метаболизма на фоне гиперпролактинемии.

В рамках нашего исследования мы проводили овариальную стимуляцию у всех женщин с СПЯ, при этом продолжали назначение минеральных комплексов и витамина D. У пациенток с гипотиреозом индукторы овуляции не применялись – они получали только минеральные препараты и витамин D. Результаты, касающиеся наступления беременности в ходе наблюдения, представлены в табл. 7.

Согласно данным табл. 7, проведение прегравидарной подготовки у женщин с гиперпролактинемией оказывает значительное влияние на исход беременности. В обеих исследуемых группах – с гипотиреозом и с СПЯ – были выявлены выраженные различия в уровне сохранения беременности между подгруппами, где подготовка проводилась и не проводилась.

В 1-й группе (женщины с гиперпролактинемией на фоне гипотиреоза) среди пациенток, прошедших прегравидарную подготовку (подгруппа 1а, $n=30$), беременность сохранялась в 66,7% случаев ($n=20$). В под-

группе без подготовки (1б, $n=22$) этот показатель составил лишь 40,9% ($n=9$). Различие оказалось статистически значимым ($\chi^2=16,3$; $p<0,001$).

Во 2-й группе (женщины с гиперпролактинемией, связанной с микроаденомой гипофиза) в подгруппе с проведенной прегравидарной подготовкой (2а, $n=22$) беременность была сохранена в 77,3% случаев ($n=17$), тогда как без подготовки (2б, $n=20$) – только в 35% случаев ($n=7$). Различие также оказалось высоко статистически значимым ($\chi^2=51,1$; $p<0,001$).

В 1-й группе (женщины с гиперпролактинемией на фоне гипотиреоза) риск самопроизвольного выкидыша в подгруппе с проведенной прегравидарной подготовкой (1а, $n=20$) составил 50% ($n=10$), тогда как в подгруппе без подготовки (1б, $n=9$) он достигал 77,8% ($n=7$). Различие было статистически значимым ($\chi^2=9,9$; $p_1<0,001$). Ретрохориальная гематома встречалась у женщин подгруппы 1а лишь в 1 (5%) случае, тогда как в подгруппе 1б данное осложнение было зарегистрировано у 22,2% ($n=2$) пациенток ($\chi^2=13,3$; $p_1<0,001$). Замершая беременность и полный самопроизвольный выкидыш отмечались только в подгруппе 1б – без прегравидарной подготовки (соответственно 22,2 и 11,1%). Токсикоз беременных в виде рвоты наблюдался у 25% ($n=5$) женщин подгруппы 1а и у 33,3% ($n=3$) женщин подгруппы 1б. Данное различие не достигло статистической значимости ($\chi^2=2,7$; $p_1>0,05$), однако сохранялась тенденция к более высокой частоте осложнения в подгруппе без подготовки.

Во 2-й группе (женщины с гиперпролактинемией, связанной с СПЯ) риск самопроизвольного выкидыша в подгруппе с прегравидарной подготовкой (2а, $n=17$) составил 47% ($n=8$), тогда как в подгруппе без подготовки (2б, $n=7$) он достигал 71,4% ($n=5$). Различие было статистически значимым ($\chi^2=8,3$; $p_2<0,01$). Ретрохориальная

гематома была зафиксирована только у одной пациентки подгруппы 2б (14,3%), тогда как в подгруппе с подготовкой данное осложнение не наблюдалось. Замершая беременность в подгруппе 2а не регистрировалась, тогда как в подгруппе 2б встречалась в 28,6% случаев ($n=2$). Токсикоз беременных в виде рвоты наблюдался у 47% ($n=8$) женщин подгруппы 2а и у 71,4% ($n=5$) женщин подгруппы 2б. Это различие также оказалось статистически значимым ($\chi^2=8,33$; $p_2<0,01$). Таким образом, прегравидарная подготовка при наступлении беременности на фоне гиперпролактинемии позволяет значительно снизить частоту гинекологических осложнений. Наибольшая распространенность серьезных осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш, ретрохориальная гематома и замершая беременность, отмечалась преимущественно в группах без подготовки. При этом сходная тенденция наблюдалась как у пациенток с гипотиреозом, так и у женщин с микроаденомой гипофиза.

Задержка внутриутробного роста плода наблюдалась в подгруппе 1а в 5% случаев ($n=1$), тогда как в подгруппе без подготовки – в 16,7% случаев ($n=1$) ($\chi^2=8,2$; $p_1<0,01$). Гестационная гипертензия была зафиксирована только в подгруппе 1а – 5% ($n=1$) случаев, а в подгруппе 1б не встречалась. Преэклампсия, напротив, регистрировалась исключительно в подгруппе без подготовки (1б) – 50% случаев ($n=3$). Эти данные указывают на то, что беременность при гиперпролактинемии и гипотиреозе без адекватной подготовки сопровождается высоким риском тяжелых осложнений.

Во 2-й группе гестационная гипертензия отмечалась в подгруппе 2а (с подготовкой) в 11,8% случаев ($n=2$), тогда как в подгруппе 2б (без подготовки) – в 60% случаев ($n=3$), что было статистически значимым ($\chi^2=38,7$; $p<0,001$). Преэклампсия встречалась только в подгруппе 2б – 20% случаев ($n=1$). Перинатальная потеря также была зарегистрирована лишь в подгруппе без подготовки – 20% ($n=1$).

Таким образом, акушерские осложнения – в частности, преэклампсия, задержка внутриутробного роста плода, гестационная гипертензия и перинатальные потери – значительно чаще встречаются у женщин с гиперпролактинемией без прегравидарной подготовки. В обеих группах проведение подготовительного этапа достоверно снижало частоту этих осложнений. Полученные данные подтверждают, что при планировании беременности у женщин с гиперпролактинемией крайне важно оценивать акушерские риски и устранять их на этапе подготовки. Комплексная терапевтическая подготовка играет ключевую роль в улучшении репродуктивного здоровья. Наши результаты убедительно показывают, что для достижения успешных репродуктивных исходов у женщин с гиперпролактинемией в прегравидарный период необходимо проводить всестороннюю оценку эндокринных, метаболических и нутритивных факторов и осуществлять целенаправленную подготовку.

Обсуждение

Данное исследование выделяется рядом аспектов, которые отличают его от аналогичных научных работ. В отличие от большинства исследований, сосредоточенных на гиперпролактинемии или СПЯ изолированно, в этой работе рассматривается влияние сочетания этих патологий на репродуктивное здоровье, минеральный обмен и исходы беременности.

Особое внимание уделено дефициту кальция и витамина D, что нередко упускается из виду в других работах, преимущественно ориентированных на гормональные нарушения. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи между дефицитом данных микроэлементов и ухудшением репродуктивных функций, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению женщин с гиперпролактинемией и СПЯ, включающего не только гормональную коррекцию, но и восстановление минерального баланса. Кроме того, настоящее исследование представляет собой эксперимент по оценке эффективности комбинированной терапии, включающей стандартное лечение в сочетании с применением минеральных комплексов и витамина D. Такой подход является новаторским по сравнению с большинством исследований, в которых отдельно рассматриваются гормональная терапия или витаминно-минеральные добавки.

Заключение

Сочетание необходимого количества минеральных веществ и витамина D со стандартным лечением в прегравидарной фазе показало высокую эффективность. Это способствовало не только устранению симптомов заболевания, но и оказало существенное влияние на наступление беременности. Более того, применение комбинированной терапии позволило снизить частоту осложнений в период гестации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование не имело внешнего финансирования или спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Вклад авторов. Матризаева Г.Д., Балтабаева Г.Ш., Мунинова З.А., Хаитов А.О., Рузиева Н.Х., Икрамова Х.С. – формулирование концепции исследования и разработка его дизайна; Балтабаева Г.Ш., Мунинова З.А. – сбор клинического и лабораторного материала; Балтабаева Г.Ш., Мунинова З.А., Икрамова Х.С. – анализ и интерпретация полученных результатов; Хаитов А.О., Рузиева Н.Х. – обзор литературы и статистическая обработка данных; Матризаева Г.Д., Балтабаева Г.Ш. – написание первоначального варианта рукописи и подготовка ее окончательной редакции; Матризаева Г.Д., Балтабаева Г.Ш., Мунинова З.А., Хаитов А.О., Рузиева Н.Х., Икрамова Х.С. – критический пересмотр рукописи с внесением существенного интеллектуального вклада. Все авторы одобрили окончательный вариант статьи перед публикацией и несут полную ответственность за все ее разделы, что подразумевает надлежащее изучение и разрешение всех вопросов, связанных с точностью и добросовестностью представленных данных.

Author contributions. Matrizayeva G.D., Baltabayeva G.S., Muminova Z.A., Khaitov A.O., Ruzieva N.H., Ikramova Kh.S. – concept statement and study design; Baltabayeva G.S., Muminova Z.A. – data collection; Baltabayeva G.S., Muminova Z.A., Ikramova Kh.S. – analysis and interpretation of the results; Khaitov A.O., Ruzieva N.H. – literature review and statistical analysis; Matrizayeva G.D., Baltabayeva G.S. – drafting of the manuscript and preparation

tion of its final version; Matrizayeva G.D., Baltabayeva G.S., Muminova Z.A., Khaitov A.O., Ruzieva N.H., Ikramova Kh.S. – critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

Литература / References

1. Biller V, Baum H, Rosenthal D. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):692-7.
2. Bellantoni MF. Osteoporosis prevention and treatment. *Am Fam Physician* 1996;54(3):986-92.
3. Baltabayeva GSh, Muminova ZA, Khaitov AO. Complications of Hyperprolactinemia During Pregnancy. *Am J Med Med Sci* 2024;14(6):1647-50.
4. Csermely T, Halvax L, Schmidt E. Lower bone density (osteopenia) in adolescent girls with oligomenorrhea and secondary amenorrhea. *Orv Hetil* 1997;138(43):2735-41.
5. Lamberts WJ, McLeod RM. Regulation of prolactin secretion at the level of lactotroph. *Physiol Rev* 1990;70(2):279-308.
6. Гельцер Б.И., Белых О.А., Кочеткова Е.А. Патологические особенности остеопенического синдрома у женщин с гиперандрогенией и гиперпролактинемией (обзор 10 литературных источников). *Проблемы репродукции*. 2005;(6):63-6. Geltzer B.I., Belykh O.A., Kochetkova E.A. Pathophysiological features of osteopenic syndrome in women with hyperandrogenism and hyperprolactinemia (review of 10 literary sources). *Problems of reproduction*. 2005;(6):63-6 (in Russian).
7. Марова Е.И. Нейроэндокринология. Ярославль, 1999. Marova E.I. Neuroendocrinology. Yaroslavl, 1999 (in Russian).
8. Schlechte J, Dolan K, Sherman B. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:412-8.
9. Балтабаева Г.Ш., Муминова З.А., Хайтов А.О. Исходы беременности у женщин с синдромом гиперпролактинемии. *Узбекский медицинский журнал*. 2024;(4):232-7. Baltabayeva G.Sh., Muminova Z.A., Khaitov A.O. Pregnancy outcomes in women with hyperprolactinemia syndrome. *Uzbek Medical Journal*. 2024;(4):232-7 (in Russian).
10. Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины. *Остеопороз и остеопатии*. 1998;(1):4-7. Benevolenskaya L.I. Osteoporosis is an urgent medical problem. *Osteoporosis and osteopathies*. 1998;(1):4-7 (in Russian).
11. Shahbazian HB, Mowla K, Zarei S. Evaluation of bone mineral density in hyperprolactinemic patients treated with dopamine agonists. *Scientific Research and Essays* 2011;6(29):6033-8.
12. Сметник В.П., Кушлинский Н.Э., Болдырева Н.В. Эффективность заместительной гормональной терапии в лечении и профилактике постменопаузального остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 1999;(2):16-9. Smetnik V.P., Kushlinsky N.E., Boldyreva N.V. The effectiveness of hormone replacement therapy in the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis and osteopathies*. 1999;(2):16-9 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Матризаева Гульнара Джуманиязовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. акушерства, гинекологии и онкологии, Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии. E-mail: gmatrizayeva@gmail.com; ORCID: 0009-0001-2796-8041

Балтабаева Гулноза Шухрат кизи – ассистент, каф. акушерства и гинекологии, Ташкентская медицинская академия. E-mail: gulnoza.gynecologist@gmail.com ORCID: 0009-0008-5427-1830

Муминова Зиеда Аббаровна – д-р мед. наук, доц., каф. акушерства и гинекологии, Ташкентская медицинская академия. E-mail: ziedamuminova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5188-7025

Хайтов Акбар Октамбаевич – канд. мед. наук, Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии. E-mail: akbarshoxo33087@gmail.com; ORCID: 0009-0001-3051-565X

Рузиева Нодира Хакимовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт. E-mail: nod_ruz@internet.ru; ORCID: 0000-0003-0679

Икрамова Холдажон Сахибовна – канд. мед. наук, каф. акушерства и гинекологии, онкологии, Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии. E-mail: xolidajonikramova@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1896-5205

Поступила в редакцию: 19.08.2025

Поступила после рецензирования: 28.08.2025

Принята к публикации: 04.09.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gulnara D. Matrizayeva – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy. E-mail: gmatrizayeva@gmail.com; ORCID: 0009-0001-2796-8041

Gulnoza Sh. Baltabayeva – Assistant, Tashkent Medical Academy. E-mail: gulnoza.gynecologist@gmail.com ORCID: 0009-0008-5427-1830

Ziyoda A. Muminova – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Tashkent Medical Academy. E-mail: ziedamuminova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5188-7025

Akbar O. Khaitov – Cand. Sci. (Med.), Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy. E-mail: akbarshoxo33087@gmail.com; ORCID: 0009-0001-3051-565X

Nodira Kh. Ruzieva – Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Pediatric Medical Institute. E-mail: nod_ruz@internet.ru; ORCID: 0000-0003-0679

Holidajhon S. Ikramova – Cand. Sci. (Med.), Urgench Branch of the Tashkent Medical Academy. E-mail: xolidajonikramova@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1896-5205

Received: 19.08.2025

Revised: 28.08.2025

Accepted: 04.09.2025



Изучение маркеров метаболизма железа у девушек раннего репродуктивного возраста с анемией в Хорезмской области

Г.У. Султанмуратова¹✉, С.А. Матьякубова²

¹Ташкентская медицинская академия, Ургенчский филиал, г. Ургенч, Республика Узбекистан;

²Филиал государственного учреждения – «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка» Хорезмской области, г. Ургенч, Республика Узбекистан

✉doctor_9191@list.ru

Аннотация

Анемия представляет собой распространенное заболевание, характеризующееся снижением уровня эритроцитов и/или гемоглобина в крови, что особенно актуально для женщин репродуктивного возраста. На основе исследования анемии у 97 девушек раннего репродуктивного возраста в Хорезмской области оценены диагностические маркеры метаболизма железа. В работе использованы методы иммуноферментного анализа для измерения уровней эритропоэтина, растворимого рецептора трансферрина (sTfR) и ферритина, а также индекс sTfR/log10Ft для оценки статуса железа. Результаты показали высокую распространенность анемии с выявлением функционального дефицита железа на фоне хронического воспалительного процесса или угнетения эритропоэза. У большинства девушек наблюдается дефицит железа, что подтверждается снижением уровня ферритина и повышением индекса sTfR/log10Ft. Также отмечено снижение продукции эритропоэтина, что указывает на ограничение компенсаторных механизмов кроветворения. Важность комплексного подхода к диагностике анемий, включая оценку феррокинетических маркеров, заключается в более точной дифференциации типов анемий и выборе оптимальной стратегии лечения. Данное исследование подчеркивает необходимость дальнейших исследований для глубокого понимания патогенеза анемии и разработки эффективных методов коррекции у девушек раннего репродуктивного возраста.

Ключевые слова: анемия, дефицит железа, ферритин, растворимый рецептор трансферрина, эритропоэтин, репродуктивный возраст, Хорезмская область.

Для цитирования: Султанмуратова Г.У., Матьякубова С.А. Изучение маркеров метаболизма железа у девушек раннего репродуктивного возраста с анемией в Хорезмской области. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 37–41. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00670

Study of iron metabolism markers in girls of early reproductive age with anemia in Khorezm region

Guli U. Sultanmuratova¹✉, Salomat A. Matyakubova²

¹Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Republic of Uzbekistan;

²Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health of the Khorezm Region, Urgench, Republic of Uzbekistan

✉doctor_9191@list.ru

Abstract

Anemia is a common disease characterized by a decrease in the level of red blood cells and/or hemoglobin in the blood, which is especially important for women of reproductive age. Based on a study of 97 girls of early reproductive age with anemia in the Khorezm region, diagnostic markers of iron metabolism were assessed. The work used ELISA methods to measure the levels of erythropoietin, soluble transferrin receptor (sTfR) and ferritin, as well as the sTfR / log10Ft index to assess iron status. The results showed a high prevalence of anemia among the subjects, with the detection of functional iron deficiency against the background of a chronic inflammatory process or suppression of erythropoiesis. Most of the girls have iron deficiency, which is confirmed by a decrease in ferritin levels and an increase in the sTfR/log10Ft index. A decrease in erythropoietin production was also noted, indicating a limitation of compensatory mechanisms of hematopoiesis. The importance of a comprehensive approach to the diagnosis of anemia, including the assessment of ferrokinetic markers, lies in a more accurate differentiation of anemia types and the choice of the optimal treatment strategy. This study emphasizes the need for further research to deeply understand the pathogenesis of anemia and develop effective methods of correction in girls of early reproductive age.

Keywords: anemia, iron deficiency, ferritin, soluble transferrin receptor, erythropoietin, reproductive age, Khorezm region.

For citation: Sultanmuratova G.U., Matyakubova S.A. Study of iron metabolism markers in girls of early reproductive age with anemia in Khorezm region. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 37–41 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00670

Анемии – группа заболеваний, характеризующихся уменьшением количества циркулирующих эритроцитов и/или гемоглобина (Hb) в единице объема крови ниже нормального для данного возраста и пола. Наиболее уязвимыми для анемии считаются три группы населения: дети дошкольного возраста (0–5 лет); беременные женщины; женщины репродуктивного возраста (15–49 лет), а также менструирующие девочки подро-

сткового возраста и женщины, в то время как мужская популяция менее подвержена этой патологии. Ключ к пониманию гендерных различий кроется в физиологии женского организма и в современных особенностях репродуктивного поведения, которые заключаются в снижении количества беременностей и в многократном увеличении числа менструаций. От анемии страдают около 30% женщин, 37% беременных женщин и 40% детей в

возрасте от полугода до пяти лет, преимущественно из-за дефицита железа. Другие причины включают недостаточность питания, гемоглобинопатии, инфекционные и хронические заболевания, редко – злокачественное новообразование [1, 2]. Наибольшее бремя анемии несут страны с низким уровнем дохода или уровнем дохода ниже среднего, особенно группы населения, проживающие в сельской местности, в более бедных домохозяйствах и не получившие официального образования. Женщины репродуктивного возраста в Узбекистане страдают от сильного скрытого голода. 50% женщин репродуктивного возраста испытывают дефицит железа. Около половины женщин начинают свою беременность с высокой степенью риска рождения ребенка с дефектами нервной трубки. Каждая пятая женщина страдает дефицитом витамина В₁₂. Каждая шестая девочка-подросток (16,5%) в Узбекистане страдает анемией. 75% девочек с анемией страдают железодефицитной анемией. Уровень дефицита железа среди девочек-подростков тревожно высок и составляет около 50%.

Распространенность анемии значительно отличается от региона к региону. Самый высокий уровень анемии отмечается в Ташкентской области и Каракалпакстане, а самые низкие показатели анемии – в Наманганской и Кашкадарьинской областях. Несмотря на усилия мирового медицинского сообщества, частота анемии у женщин разных возрастов остается стабильно высокой. Это вынудило Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) в 2014 г. признать отсутствие прогресса в решении данной проблемы. Важность снижения и правильного ведения материнской анемии была признана во всем мире, и на международном уровне установлены такие цели, как «Цель устойчивого развития-3» и «Глобальные цели в области питания до 2025 г.», направленные на сокращение анемии у женщин репродуктивного возраста на 50%. ВОЗ характеризует уровень Hb<130,0 г/л у мужчин, Hb<120,0 г/л у женщин, Hb<110,0 г/л у беременных и Hb<100 г/л после родов как анемию. Распространенность анемии является важным показателем здоровья. Углубленное изучение данных анамнеза, особенностей течения беременности, родов и послеродового периода, состояния плода и новорожденного показало, что пациенток с анемиями необходимо относить к группе высокого риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений.

Цель исследования – оценить диагностическую значимость маркеров метаболизма железа у девушек раннего репродуктивного возраста с анемией в Хорезмской области.

Материалы и методы

Обследованы 97 девушек раннего репродуктивного возраста, подавшие заявление в ЗАГС города Ургенч с января по апрель 2024 г. Исследование проводилось в Хорезмском областном филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка. Все пациентки подписали добровольное медицинское согласие. Крите-

рии включения: девушки раннего репродуктивного возраста, подавшие заявление в ЗАГС города Ургенч с января по апрель 2024 г. (18–25 лет). Всем девушкам проведен развернутый общий анализ крови. Специальные методы исследования включали определение методом иммуноферментного анализа: эритропоэтина (ЭПО), растворимых трансферриновых рецепторов (sTfR), ферритина (Ft). По отношению уровня sTfR к десятичному логарифму Ft вычислялся индекс sTfR/log₁₀Ft. Повышение значения индекса sTfR/log₁₀Ft>1,8 свидетельствует об истощении запасов железа в депо, а снижение индекса sTfR/log₁₀Ft<0,63 – о перегрузке организма железом, при уровне индекса sTfR/log₁₀Ft в пределах от 0,63–1,8 – о достаточном содержании железа в депо. Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с применением программы Excel-2007, Statistica 6.0 и вычислением t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Возраст обследуемых колебался от 19 до 25 лет (в среднем 21,4±1,4 года). Пациенток, проживающих в сельской местности, было в 2 раза больше – 68 (70%), чем городских жителей – 29 (30%), подавляющее большинство девушек являются студентками – 87 (89,6%).

Индекс массы тела среди обследованных девушек варьировал от 15,6 до 30,1 кг/м² (среднее значение – 21,58±3,15), при этом девушек с недостаточной массой тела было 14 (14,4%), с избыточным весом – 15 (15,4%) и ожирением – 1 (1,03%). Избыточная масса тела является фактором риска для развития железодефицитной анемии у подростков обоих полов, но девушки подвержены данному риску почти в три раза чаще. Механизм развития анемии у лиц, страдающих избыточной массой тела и ожирением, заключается в повышенной потребности в железе в связи с увеличением массы тела и объема крови [3], что было подтверждено в экспериментальных исследованиях [4]. Кроме того, одним из основных механизмов развития анемии при избыточной массе тела может быть нарушение абсорбции железа в тонком кишечнике. С помощью использования радиоизотопных методов было показано снижение абсорбции железа из железосодержащих лекарственных препаратов с наличием аскорбиновой кислоты или без нее у фертильных женщин и детей с избыточным весом по сравнению с лицами с нормальным весом или его умеренным увеличением [5, 6]. Полученные результаты позволили считать, что одним из механизмов развития анемии при избыточной массе тела является снижение абсорбции железа энтероцитами.

Согласно показателям общего анализа крови всем 97 девушкам диагностированы анемии различной степени тяжести: анемию легкой степени имели 18 (18,6%) девушек, анемию средней степени – 72 (74,2%) и анемию тяжелой степени – 7 (7,2%). Уровень гемоглобина обследуемых колебался от 65 до 108 г/л (среднее значение – 81,05±8,9 г/л), цветовой показатель – от 0,66 до

Таблица 1. Показатели гемограммы у девушек раннего репродуктивного возраста с анемией в Хорезмской области
Table 1. Differential blood count indicators in girls of early reproductive age with anemia in the Khoresm Region

Показатель	Среднее значение (n=97)	Референсные значения
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	$3,15 \pm 0,38$	3,9–4,7
Цветовой показатель	$0,78 \pm 0,05$	0,85–1,05
Лейкоциты $\times 10^9/л$	$7,37 \pm 1,04$	4,0–9,0
Hb, г/л	$81,05 \pm 8,9$	120–140
Ht, %	$26,4 \pm 2,9$	32–45
Тромбоциты, $10^9/л$	$177,09 \pm 17$	180–320
СОЭ, мм/ч	$10,95 \pm 3,2$	2–15

1 (среднее значение – $0,78 \pm 0,05$), лейкоциты – от 3,5 до 8,9 (среднее значение – $7,37 \pm 1,04$), СОЭ – от 5 до 19 мм/ч (среднее значение – $10,95 \pm 3,2$) (табл. 1). Эти данные подтверждают наличие гипохромной анемии. Важно отметить, что 34% девушек принимали поливитамины и 32% – препараты железа, что может указывать на хроническое течение анемии.

Роль ферритина (Ft) в организме человека крайне разнообразна. Он необходим для нормального функционирования практически всех систем и тканей: поддержания общего иммунитета в активном состоянии, регулирования структуры нервной системы, обеспечения газового обмена и насыщения тканей кислородом, воспроизводства эритроцитов в костном мозге, работы мышечных тканей, образования ферментов и метаболизма холестерина. Контрольные значения концентраций ферритина периферической крови варьируются в зависимости от используемых аналитических методов и исследуемой популяции. Возраст и пол играют важную роль. Контрольные значения уровня Ft у женщин установлены на уровне 10–124 нг/мл. Согласно результатам исследования, концентрация Ft колебалась от 4,2 до 92,5 нг/мл и среднее значение составило $21 \pm 17,07$ нг/мл. Среди обследованных только 20 (20,6%) девушек раннего репродуктивного возраста имеют дефицит Ft, что свидетельствует об истощении запасов железа. Снижение его уровня – золотой стандарт диагностики широко распространенных железодефицитных состояний.

В настоящее время большое внимание уделяется диагностике абсолютного железодефицита у пациентов с анемией хронического заболевания. Согласно имеющимся данным, в условиях системного воспаления эффективную потребность в железе можно оценить только путем определения sTfR, а расчет sTfR/log Fer позволяет достоверно оценить даже незначительные изменения в статусе феррокинезики [7, 8]. Продукция ферритина, являющегося положительным белком острой фазы, увеличивается в ответ на любой воспалительный стимул, поэтому его диагностическая ценность как показателя, отражающего запасы железа в организме, снижается.

Транспорт железа в клетку происходит благодаря взаимодействию комплекса железо–трансферрин с ци-

топлазматическим рецептором (TfR), который состоит из двух трансмембранных полипептидных цепей. Молекула трансферрина с двумя атомами железа присоединяется к внешнему, экстрацеллюлярному концу TfR и поглощается клеткой путем эндоцитоза. В образовавшейся везикуле происходит изменение pH, железо окисляется с Fe^{3+} на Fe^{2+} и используется для синтеза гемоглобина или сохраняется в депонированной форме. Далее белковая часть трансферрина, освобожденная от железа, вместе с TfR оказывается на поверхности клетки, отделяется апотрансферрин и цикл повторяется [6–9]. При повышенной потребности в железе цикл ускоряется, при этом внешняя часть TfR подвергается расщеплению экстрацеллюлярными протеазами. В результате их воздействия от TfR отделяется фрагмент – пептид с молекулярным весом 95 кДа, он называется растворимым рецептором трансферрина (sTfR), концентрацию его можно определять с помощью иммуноферментного метода. Около 80% TfR находится на плазматической мембране эритропоэтических клеток. TfR выявлен на клетках плаценты, лимфоцитах, на некоторых опухолевых клетках. На поверхности клеток-предшественниц эритроцитов плотность TfR повышается по мере дифференцировки вплоть до ретикулоцитов. На поверхности зрелого эритроцита TfR отсутствует [10–12].

При стимуляции эритропоэтической системы sTfR повышается. При дефиците железа уровни ферритина и sTfR изменяются разнонаправленно: ферритин снижается, sTfR повышается [10, 11, 13]. Уровень sTfR в нашем исследовании колебался от 0,83 до 9,14 г/л, среднее значение sTfR всех обследованных девушек составило $2,16 \pm 1,02$ г/л. Среди обследованных 40 девушек имели сниженные значения sTfR (возможно из-за подавления костного мозга) и 2 девушки, напротив, – повышенные значения (истинный дефицит железа). sTfR может не быть повышен, если эритропоэз угнетен, поэтому его низкий уровень здесь не исключает дефицита железа.

Согласно источникам, моноисследование маркеров Ft и sTfR обладает низкой информативностью в диагностике железодефицитных состояний [14–16]. Следовательно, для выявления точных запасов железа в организме необходим метод, позволяющий дифференцированно подходить к диагностике анемии воспаления.

Таблица 2. Феррокинетические маркеры у девушек раннего репродуктивного возраста с анемией в Хорезмской области Table 2. Ferrokinetic markers in girls of early reproductive age with anemia in the Khoresm Region		
Показатель	Результат (n=97)	Референсные значения
Ферритин, нг/мл	21±17,07 (min 4,2; max 92,5)	10–124
Растворимый рецептор трансферрина, sTfR, г/л	2,16±1,02 (min 0,83; max 9,14)	2,0–3,6
Индекс sTfR/log10Ft	1,83±0,87 (min 0,5; max 6,7)	0,63–1,8
ЭПО, МЕ/мл	8,4±3,56 (min 2,4; max 19,5)	8–30

Для оценки статуса железа мы использовали расчетный показатель – индекс sTfR/log10Ft, изменения которого отражают уровень запасов железа в организме. Так, в наших исследованиях оценка индекса свидетельствовала о том, что среди обследованных 37 девушек раннего репродуктивного возраста имели повышенные значения ферритинового индекса (индекс sTfR/log10Ft – 2,52±0,9), что подтверждает функциональный дефицит железа (при хроническом заболевании организм не может использовать железо, которое есть), в то время как 2 девушки имели сниженные значения этого индекса (индекс sTfR/log10Ft – 0,904±0,02) – перегрузка организма железом (табл. 2).

ЭПО является одним из центральных регуляторов образования эритроцитов в организме человека и животных, первичным медиатором нормальной физиологической реакции на гипоксию. Основная особенность ЭПО – контроль пролиферации и дифференцировки клеток – предшественников эритроидного ряда. Современные методы лабораторной диагностики позволяют с высокой точностью определять уровень ЭПО в сыворотке крови. ЭПО – важный показатель в оценке анемического синдрома. Особенно это важно для дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания. ЭПО вырабатывается почками в ответ на уменьшение тканевой оксигенации. Запасов ЭПО в организме не обнаружено, его референсный уровень в плазме крови 8–30 МЕ/мл во всех возрастных группах. В нашем исследовании уровень эндогенного ЭПО находился в пределах 2,4–19,5 МЕ/мл (в среднем 8,4±3,56 МЕ/мл), при этом у 46% он был ниже нормы, что может свидетельствовать о недостаточной компенсаторной реакции организма на гипоксию. При анемии хронических заболеваний костный мозг подавлен, ЭПО снижен, железо «заперто» в депо, а сниженный ферритин говорит еще и о реальном дефиците железа.

Литература / References

1. Lee AI, Okam MM. Anemia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(2):241-59. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.02.001.
2. Roy NBA, Pavord S. The management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and post-partum. *Transfus Med* 2018;28(2):107-16. DOI: 10.1111/tme.12532
3. Oustamanolakis P et al. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease a case-control study. *Annals of gastroenterology* 2011;24:108-14.
4. Bertinato J, Aroche C, Plouffe LJ et al. Diet-induced obese rats have higher iron requirements and are more vulnerable to iron deficiency. *Eur J Nutr* 2013;53(3):885-9.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют высокую распространенность анемий среди девушек раннего репродуктивного возраста в Хорезмской области. Снижение уровней ферритина, растворимого рецептора трансферрина (sTfR) и ЭПО при одновременном повышении ферритинового индекса (sTfR/log10Ft) свидетельствует о комплексном нарушении метаболизма железа у части обследованных девушек. Подобный профиль лабораторных показателей может указывать на функциональный дефицит железа на фоне хронического воспалительного процесса или угнетения эритропоэза. Недостаточная продукция ЭПО, вероятно, ограничивает компенсаторные механизмы кроветворения, что требует дальнейшего изучения причин гипозритропоэтинемии и ее вклада в патогенез анемии. Использование комплексной оценки феррокинетических маркеров, включая ферритин, sTfR, индекс sTfR/log10Ft и ЭПО, позволяет более точно дифференцировать типы анемий и определять механизмы их развития. Достоверное определение патогенетического типа анемии имеет большую практическую значимость, определяя выбор оптимальной стратегии коррекции анемического синдрома у пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без финансовой поддержки.
Funding. The study was conducted without funding.

Вклад авторов. С.А. Матякубова – концепция и дизайн, редактирование текста; Г.У. Султанмуратова – сбор и обработка материала, написание текста, статистическая обработка данных.

Author contribution. S.A. Matyakubova – concept and design, manuscript editing; G.U. Sultanmuratova – data acquisition and processing, manuscript writing, statistical data processing.

5. Zimmermann MB, Zeder C, Muthayya S et al. Adiposity in women and children from transition countries predicts decreased iron absorption, iron deficiency and a reduced response to iron fortification. *Int J Obes* 2008;32:1098-104.
6. Mujica-Coopmana MF, Britoa A, López de Romaña D et al. Body mass index, iron absorption and iron status in childbearing age women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2015;30:215-9.
7. Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(4):205-15. DOI:10.1038/nrrheum.2012.183
8. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Кусаев В.В. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и воз-

- возможности терапии. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):107-12.
- Grinstein Yu.I., Shabalin V.V., Kusaev V.V. Anemic syndrome in rheumatoid arthritis: diagnostic approaches and therapeutic options. *Therapeutic Archive*. 2016;88(5):107-12 (in Russian).
9. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-3.
 10. Диагностика анемий [Электронный ресурс]. URL: www.biochemmack.ru. Дата доступа: 16.06.2019.
Diagnosis of anemia [Electronic resource]. URL: www.biochemmack.ru. Access date: 16.06.2019 (in Russian).
 11. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия*. 2008;(1):67-74.
Levina A.A., Kazyukova T.V., Tsvetaeva N.V. et al. Hepcidin as a regulator of iron homeostasis. *Pediatrics*. 2008;(1):67-74 (in Russian).
 12. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Некоторые аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний в практической деятельности на современном этапе. URL: <https://medi.ru/info/3470/>. Дата доступа: 15.02.2020. DOI: 10.17116/terarkh2016885107-112
 13. Tikhomirov A.L., Sarsania S.I., Nochevkin E.V. Some aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency conditions in practice at the present stage. URL: <https://medi.ru/info/3470/>. Access date: 15.02.2020. DOI: 10.17116/terarkh2016885107-112 (in Russian).
 14. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002;100:3776-81.
 15. Милованова С.Ю. и др. Анемии при острых и хронических заболеваниях печени. *Клиническая гепатология*. 2006;(2):16-22.
Milovanova S.Yu. et al. Anemia in acute and chronic liver diseases. *Clinical hepatology*. 2006;(2):16-22 (in Russian).
 16. Newman BH. Vasovagal reaction rates and body weight: findings in high- and low-risk populations. *Transfusion* 2003;43:1084-8.
 17. Punnonen K et al. Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency. *Blood* 1997;89(3):1052-7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гули Уткировна Султанмуратова – PhD, старший преподаватель каф. акушерства, гинекологии и онкологии, Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии. E-mail: doctor_9191@list.ru; ORCID: 0000-0001-8457-6178

Саломат Александровна Матъякубова – DSc, директор филиала государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр охраны здоровья матери и ребенка Хорезмской области»

Поступила в редакцию: 19.05.2025

Поступила после рецензирования: 02.06.2025

Принята к публикации: 19.06.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Guli U. Sultanmuratova – PhD, Senior Lecturer, Department of Obstetrics, Gynecology and Oncology, Urgench Branch of Tashkent Medical Academy. E-mail: doctor_9191@list.ru; ORCID: 0000-0001-8457-6178

Salomat A. Matyakubova – DSc, Director of the State Institution Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health of the Khorezm Region

Received: 19.05.2025

Revised: 02.06.2025

Accepted: 19.06.2025



Ранняя и долгосрочная реабилитация после лазерной ремоделирующей терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме

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

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

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Эпидемиологические данные последних лет все больше свидетельствуют о прогрессирующем старении населения планеты. В настоящее время, учитывая высокие показатели продолжительности жизни и средний возраст наступления менопаузы, женщина будет проживать как минимум 40% всей своей жизни в постменопаузе. В этой связи клинический менеджмент пациенток данной когорты становится все более актуальным вопросом современной гинекологии. Вместе с тем одним из наиболее частых менопаузальных расстройств является генитоуринарный менопаузальный синдром, неуклонно снижающий качество жизни женщины. В настоящем обзоре рассмотрены классические подходы и перспективные технологии, одной из которых является лазерная ремоделирующая терапия, в менеджменте указанных расстройств.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, эстриол, лубриканты, лазерная ремоделирующая терапия.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Ранняя и долгосрочная реабилитация после лазерной ремоделирующей терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 42–48.

DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00671

Early and long-term rehabilitation after the remodeling laser therapy for GSM

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

Epidemiological data of the recent years further suggest progressive aging of the world's population. Today, given high life expectancy and the average age of menopause, a woman will be postmenopausal for at least 40% of her entire life. In this regard, the issue of clinical management of this cohort becomes more and more relevant for modern gynecology. At the same time, genitourinary syndrome of menopause (GSM), that totally and progressively reduces the woman's quality of life, represents one of the most prevalent menopausal disorders. The review considers "classical" approaches and promising techniques, such as remodeling laser therapy, in management of such disorders.

Keywords: genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, estriol, lubricants, remodeling laser therapy.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Early and long-term rehabilitation after the remodeling laser therapy for GSM. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 42–48 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00671

Генитоуринарный менопаузальный синдром: актуальность проблемы и горизонты планирования

Современные особенности развития мировой науки и медицины, основанной на доказанном, привели к формированию весьма позитивных и устойчивых принципов клинической практики, в основе которой должен лежать строго персонифицированный подход и использование методов лечения с «уверенной/убедительной» доказательной базой. И с целью реализации данных принципов во всем мире в целом и в Российской Федерации в частности были разработаны четкие алгоритмы ведения пациенток с той или иной нозологией на основе суммированных и усредненных результатов клинических исследований. И, безусловно, данный инструмент является крайне удобным и позволяет существенно повысить эффективность и качество работы клинициста. Однако самое главное в условиях «guide-работы» не растерять ключевые навыки – умение ана-

лизировать (как результаты клинических исследований, так и конкретную клиническую ситуацию) и на основе этого анализа при необходимости «расширять» сферу терапевтического влияния. Важно помнить, что клинические рекомендации не запрещают расширять горизонты «терапевтического планирования» (не нарушая их положения), а лишь обязывают выполнить определенный лечебно-диагностический минимум (критерии качества оказания медицинской помощи). И в этой связи становится ясно, что гайдлайн приобретает весомую «доказательную силу» и работает на благо лишь в руках думающего клинициста, способного верно анализировать данные evidence-based медицины. Исходя из сказанного, важно отметить, что современная гинекология «пестрит» нозологиями, требующими скрупулезного и комплексного подхода к клиническому менеджменту пациенток. И одной из них, безусловно, является генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС).

ГУМС – это клинический симптомокомплекс, обусловленный развитием урогенитальной атрофии вследствие прогрессирующего эстрогенодефицита у пациенток в пери- и постменопаузе [1, 2]. Согласно имеющимся данным, около 50–70% пациенток в постменопаузе имеют те или иные признаки вульвовагинальной атрофии, однако появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что ГУМС по мере репродуктивного взросления женщины (по шкале STRAW+10) неуклонно прогрессирует [3]. Однако основной проблемой ГУМС на современном этапе является его медико-социальное бремя. Учитывая, что уже в скором времени женщины будут проживать половину своей жизни в постменопаузе, длительно персистирующая вульвовагинальная атрофия, существующая параллельно с другими менопаузальными расстройствами, не приведет ни к чему, кроме тотального снижения качества жизни и появлению психоэмоционального дистресса. Мультифакториальный характер клинической картины урогенитальной атрофии, включающей вульвовагинальные симптомы (зуд, сухость, жжение, диспареуния), урологические симптомы (дизурия, стрессовое недержание мочи, рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания нижних мочевыводящих путей) и сексуальные дисфункции (снижение либидо, аноргазмия), охватывает все сферы жизни женщины и способствует реализации социальной дезадаптации и дисгамии в семейных взаимоотношениях [4–8].

Однако исследования последних лет демонстрируют превалирование определенных нарушений в симптоматической структуре ГУМС. В этой связи важно отметить результаты недавнего исследования L. Costa-Paiva и соавт. (2025), включавшего 266 женщин в возрасте 50–70 лет, согласно которым сухость в области вульвовагинальной зоны отмечалась у 44,15%, а диспареуния у 58,67% женщин, при этом данные нарушения были напрямую ассоциированы с развитием сексуальной дисфункции, снижением сексуальной удовлетворенности и избеганием половой жизни ($p < 0,01$). При этом урологические симптомы, такие как недержание мочи и ноктурия, были верифицированы у 17,29 и 35,34% пациенток соответственно [9]. Вместе с тем аналогичные результаты были получены индийскими коллегами A.B. Ashraf и соавт. (2025), проанализировавшими результаты обследования 1781 женщины (826 пациенток в перименопаузе и 955 – в постменопаузе). Согласно полученным данным, распространенность ГУМС в изучаемой когорте составила 48,5%, при этом наиболее частыми симптомами оказались сухость влагалища (26,4%) и урологические нарушения (38,2%). Установлено, что после объективизации полученных жалоб с подсчетом индекса вагинального здоровья (G. Bachmann) значимая вульвовагинальная атрофия (<15 баллов) отмечалась у 42,1% пациенток. Кроме того, в ходе регрессионного анализа также были определены и значимые факторы риска реализации ГУМС, к которым относятся: возраст 70 лет и старше, поздняя постменопауза, низкий социально-образовательный уровень и

сомнологические нарушения [10]. Таким образом, результаты совсем недавних исследований соотносятся (и даже несколько занижают) с общемировыми данными распространенности ГУМС и подтверждают их: **каждая вторая пациентка в пери- и постменопаузе имеет признаки вульвовагинальной атрофии.**

Важно резюмировать, что ГУМС представляет собой важную медико-социальную проблему, требующую эффективного и комплексного решения. В этой связи важно рассмотреть как классические подходы к купированию вульвовагинальной атрофии, так и инновации, одной из которых является лазерная ремоделирующая терапия, а также современные подходы к реабилитации и поддерживающей терапии у данной когорты пациенток.

Подходы к клиническому менеджменту при генитоуринарном менопаузальном синдроме: в фокусе внимания лазерная ремоделирующая терапия

Согласно отечественным и международным рекомендациям, золотым стандартом терапии ГУМС является локальная гормональная терапия с использованием препаратов эстриола (в стандартной, низкой и ультранизкой дозе) [11, 12]. Данный эстроген реализует локализованное взаимодействие с эстрогеновыми рецепторами и способствует купированию патогенетического каскада вульвовагинальной атрофии за счет повышения пролиферативного потенциала клеток, а также нормализации вагинального pH и лубрикации, при этом не влияя на пролиферативный потенциал эндометрия и не реализуя системный резорбтивный эффект [13]. Интересно, что во всех руководствах, международных статьях и исследованиях отмечается единая позитивная тенденция – использование минимально возможной дозы локальных эстрогенов, которая соответствует ключевому принципу современной фармакологии: меньше доза – больше эффект. И, действительно, согласно официальному заявлению сообщества ISIDOG, препараты с ультранизкой дозой эстриола (0,03 мг) ничем не уступают по эффективности более высоким дозировкам, при этом обладая более благоприятным профилем безопасности, что делает их универсальным инструментом патогенетической коррекции ГУМС [14]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован препарат на основе 0,03 мг эстриола в сочетании с лиофилизированными ацидофильными лактобактериями (100 млн ед.) – Гинофлор Э, который, согласно результатам ряда клинических исследований, реализует ряд эстроген-индуцированных эффектов в отношении вульвовагинальной атрофии, включая снижение сухости вульвовагинальной зоны, увеличение толщины эпителиального компартмента и повышение индекса созревания вагинального эпителия, а также значимое повышение качества сексуальной жизни и нормализацию микрофлоры влагалища (повышение колонизации влагалища лактобациллярной флорой) [15–18].

При этом пациенткам, имеющим противопоказания к локальной гормональной терапии или отказавшимся от нее либо в дополнение к локальной гормональной терапии, может быть рекомендовано регулярное использование вагинальных увлажняющих средств (лубрикантов) [11, 12]. В настоящее время данный рынок буквально переполнен различными средствами, которые могут быть как на водной, так и на силиконовой основе. Однако важно понимать, что наиболее эффективным и универсальным будет лубрикант, который реализует не только пролонгированный увлажняющий эффект, но и оказывает ряд дополнительных позитивных предпочтений в отношении вульвовагинальной атрофии. В этой связи важно отметить, что недавно в Российской Федерации был зарегистрирован уникальный гель на основе 7 компонентов (экстракты центеллы азиатской, нима, кориолуса пестрого, алоэ вера, пребиотик BioEcolia, гиалуроновая кислота и β -глюкан) – Папилокаре. Следует отметить, что результаты имеющихся исследований подтверждают разнонаправленное и мультифакториальное действие каждого компонента, которые, суммируясь, приводят к реализации ряда важных патогенетически направленных эффектов: антиоксидантного, антибактериального, противовоспалительного, регенеративного и проапоптотического, а также нормализации pH влагалища и восстановлению влагалищной микрофлоры [19–26]. Таким образом, данный лубрикант открывает ряд возможностей «за пределами» увлажняющего эффекта, что характеризует его как эффективный и патогенетически оправданный инструмент альтернативной коррекции ГУМС.

Вместе с тем в действующих отечественных рекомендациях также отмечена позиция о возможности использования различных вариантов тренировки мышц тазового дна (упражнения Кегеля, БОС-терапия, электромагнитная стимуляция мышц тазового дна), которая будет актуальной у пациенток с верифицированной дисфункцией мышц тазового дна (гипо/гиперкинетической или смешанной) [12, 27]. В настоящее время основными аппаратными методами тренировки мышц тазового дна являются БОС-терапия и электромагнитная стимуляция (TOP FMS – TOP Flat Magnetic Stimulation – технологии электромагнитной стимуляции мышц тазового дна Dr. Arnold). Однако отечественный гайдлайн не содержит упоминаний о возможности инновационного и уже прочно вошедшего в повседневную практику как в РФ, так и во всем мире метода коррекции вульвовагинальной атрофии – лазерной ремоделирующей терапии.

Последние 5 лет стали наиболее знаковыми для развития данного метода коррекции локальных менопаузальных расстройств, поскольку именно за это время было опубликовано наибольшее число клинических исследований. Вместе с тем важно понимать, что лазерная терапия занимает прочные позиции в мировой дерматологии и косметологии и активно используется уже не одно десятилетие. Однако в гинекологическую практику лазерная ремоделирующая терапия «ворвалась»

относительно недавно. В настоящее время в РФ уже более 10 лет легитимно использование CO₂-фракционного лазера по технологии MonaLisa Touch (DEKA), который хорошо себя зарекомендовал в реальной клинической практике. В этой связи мы переходим к разбору особенностей данной технологии и отметим современные стратегии комплексного менеджмента пациенток с ГУМС с ее использованием.

В основе использования данной технологии лежит абляция поверхностных тканей стенки влагалища до 45–50° с последующим выбросом белков теплового шока (hsp), которые опосредованно приводят к активации цитокинового каскада и выбросу факторов роста. Развитие локализованного асептического воспаления приводит к активации процесса неопластического и неокластического не только в поверхностном эпителии, но и в более глубоких слоях вагинальной стенки. В настоящее время доказано, что лазерная ремоделирующая терапия сопровождается увеличением экспрессии молекул «молодого» коллагена, эндотелиального фактора роста и актиновых миофиламентов [28, 29]. Данные изменения приводят к активации пролиферативного потенциала клеток эпителия и «армированию» более глубоких слоев, оказывая дополнительный укрепляющий эффект у пациенток с признаками вагинальной атрофии. Таким образом, использование лазерной ремоделирующей терапии имеет ряд доказанных патогенетических обоснований. Однако прежде чем приступить к использованию данной методики клиницисту необходимо проконсультировать пациентку по вопросам подготовки к манипуляции и имеющихся ограничениях. Важно отметить, что в РФ и многих странах мира отсутствуют регламентирующие документы, предписывающие порядок действий и ограничения лазерной ремоделирующей терапии. В этой связи мы можем опираться на относительно недавно опубликованные рекомендации Американского общества лазерной медицины и хирургии, согласно которым перед проведением данной процедуры необходимо соблюдение ряда условий [30]:

- отмена антикоагулянтов за 1 нед до процедуры;
- половой покой в ночь перед процедурой;
- перед процедурой показан стандартный гинекологический осмотр с помощью зеркал;
- взятие стандартного гинекологического мазка на флору, а также отрицательного PAP-теста и в репродуктивном возрасте – отрицательного теста на беременность;
- после проведения процедуры рекомендован трехдневный период восстановления, в течение которого следует придерживаться полового покоя;
- в редких случаях в течение этого времени возможно и допустимо наличие мажущих выделений без ощущения дискомфорта в вульвовагинальной зоне;
- наличие дискомфорта или жжения может свидетельствовать о присоединении инфекции и требует консультации специалиста.

Доказательное «резюме» использования лазерной ремоделирующей терапии [31–34]

Table. Evidence-based summary of the use of remodeling laser therapy [31–34]

Исследование	Результаты
Метаанализ L.D.L.M.N. Pessoa и соавт., 2024 г. (n=5147)	Значительное повышение индекса вагинального здоровья (среднее различие 2,21); значимое снижение интенсивности диспареунии; купирование сухости и жжения вульвовагинальной зоны; отсутствие негативных побочных эффектов
Метаанализ V. Ardiani и соавт., 2025 г. (n=595)	Значительное увеличение толщины эпителиального компартмента (среднее различие 50,15 мкм); значимое снижение показателя боли по визуальной аналоговой шкале (-4,54); отсутствие значимых негативных побочных эффектов
Метаанализ A.M. Nasr и соавт., 2025 г. (n=302)	Аналогичное локальной гормональной терапии улучшение: индекса вагинального здоровья ($p=0,09$), индекса женской сексуальности ($p=0,93$), результатов по шкале расстройств мочеиспускания ($p=0,08$)
Проспективное исследование S. Jankovic и соавт., 2024, (n=73)	Снижение интенсивности симптомов вульвовагинальной атрофии (зуд, сухость, жжение) ($p<0,001$); купирование диспареунии ($p=0,002$); купирование стрессового недержания мочи ($p<0,001$)

Кроме того, важно отметить сформулированные сообществом противопоказания для проведения лазерной ремоделирующей терапии, к которым относятся:

- активная инфекция половых органов или мочевыводящих путей;
- наличие вагинального кровотечения;
- беременность;
- злокачественное новообразование половых органов;
- тяжелые хронические сопутствующие заболевания;
- тромбоэмболические состояния в анамнезе;

- прием антикоагулянтов за 1 нед до процедуры;
- выраженный пролапс (III–IV стадия по POP-Q).

Таким образом, использование данных рекомендаций поможет клиницисту эффективно стратифицировать пациенток для лазерной ремоделирующей терапии и предоставить исчерпывающие рекомендации по подготовке к данному вмешательству. В этой связи мы переходим к освещению главного вопроса – доказательному «резюме» на основе опубликованных результатов последних исследований и метаанализов (см. таблицу).

ДЛЯ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ГИНЕКОЛОГИИ

Флуомизин®



АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

- ✓ Девкалиния хлорид с широким спектром антимикробной активности
- ✓ Разрешен к применению в период беременности и лактации

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, трихомонадный вагинит, санация влагалища перед гинекологическими операциями и родами:
1 ваг. таб. в сутки 6 дн.

Гинофлор®Э



ПРОБИОТИК + ЭСТРИОЛ

- ✓ 100 млн жизнеспособных лактобактерий для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры влагалища
- ✓ 0,03 мг эстриола для защитного трофического действия на эпителий

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Восстановление микрофлоры влагалища:
1–2 ваг. таб. в сутки 6–12 дн.
При атрофических вагинитах в постменопаузе:
1 ваг. таб. 6–12 дн., далее поддерживающая доза:
1 ваг. таб. 1–2 раза в нед.

ГРОПРИНОСИН®



ИММУНОСТИМУЛЯТОР С ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- ✓ Инозин пранобекс стимулирует активность Т-лимфоцитов и естественных киллеров
- ✓ Уменьшает синтез вирусной РНК и трансляцию вирусных белков

1. Инструкция по применению препарата Флуомизин®.
2. Инструкция по применению препарата Гинофлор®Э.
3. Инструкция по применению препарата Гроприносин®.

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Папилломавирусные инфекции:
2 таб. 3 раза в сут. 14–28 дн.
Кондиломы: 2 таб. 3 раза в сут. 14–28 дн., 3 курса
Дисплазия шейки матки:
2 таб. 3 раза в сут. 10 дн., 3 курса
Герпес: 2 таб. 3 раза в сут. 5–10 дн.
В бессимптомный период: 1 таб. 2 раза в сут. 30 дн.

Рис. 1. Алгоритм комплексной терапии вульвовагинальной атрофии легкой степени.

Fig. 1. Algorithm for comprehensive treatment of mild vulvovaginal atrophy.

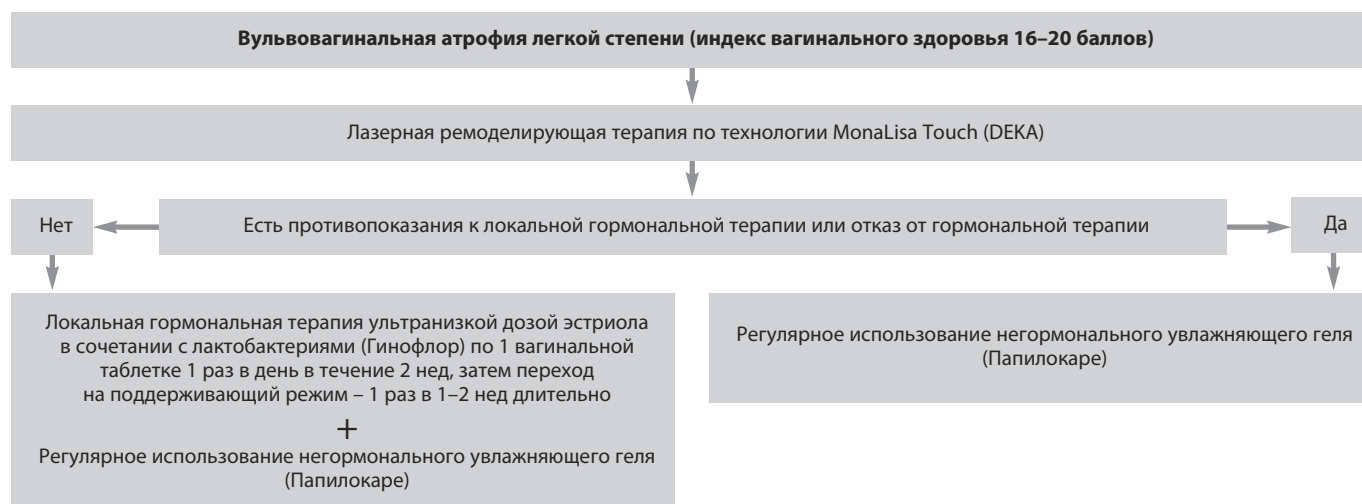
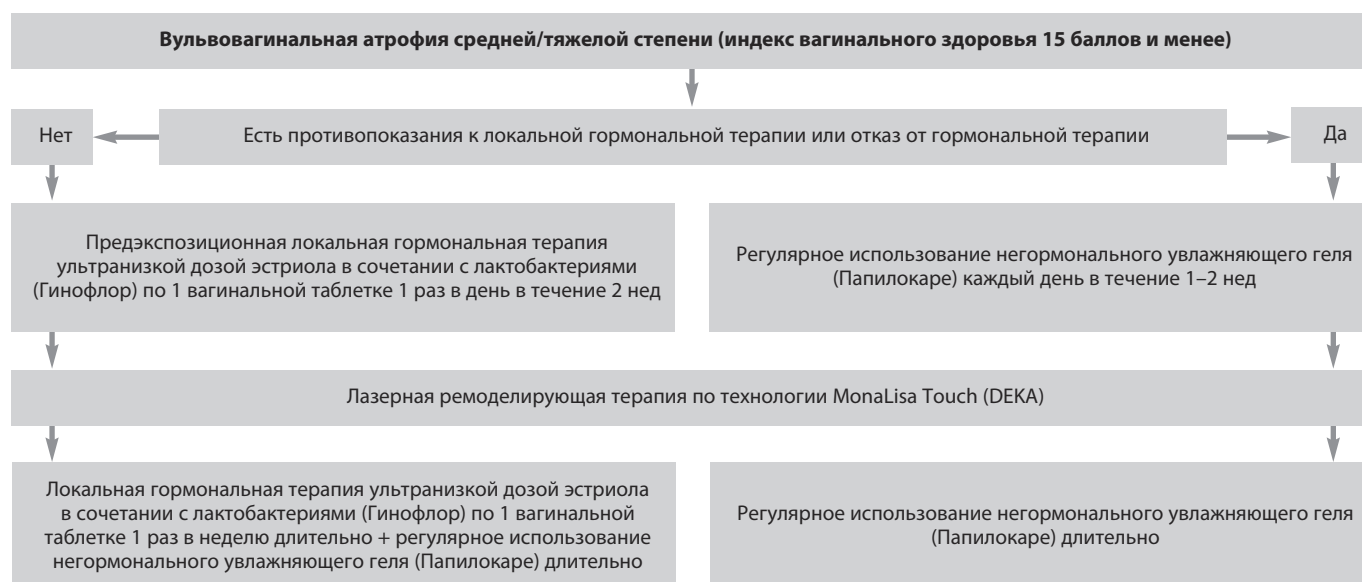
**Рис. 2. Алгоритм комплексной терапии вульвовагинальной атрофии средней/тяжелой степени.**

Fig. 2. Algorithm for comprehensive treatment of moderate-to-severe vulvovaginal atrophy.



Современные алгоритмы реабилитации после лазерной ремоделирующей терапии

Таким образом, выше мы отметили, что лазерная ремоделирующая терапия с использованием CO₂-фракционного лазера является эффективным методом лечения вульвовагинальной атрофии, в основе которого лежит абляция поверхностных мягких тканей вагинальной стенки, т.е. по сути их поверхностная альтерация. Важно отметить, что пациенткам как до, так и после лазерной ремоделирующей терапии требуется комплекс демпферных мер, сглаживающих и потенцирующих данный эффект. В этой связи совместно с лазерной ремоделирующей терапией необходимо использовать регламентированные действующими клиническими рекомендациями технологии. Именно поэтому ниже мы представили конкретные алгоритмы и схемы лече-

ния вульвовагинальной атрофии у пациенток в зависимости от степени тяжести заболевания (рис. 1, 2).

Заключение

Таким образом, важно резюмировать, что ГУМС остается хоть и управляемой, но вместе с тем крайне актуальной нозологией, существенно снижающей качество жизни женщин изучаемой когорты. Современные стратегии клинического менеджмента пациенток данной когорты, регламентированные отечественными клиническими рекомендациями и международными гайдлайнами, по-прежнему свидетельствуют о том, что локальная гормональная терапия остается золотым стандартом патогенетически оправданной и эффективной терапии вульвовагинальной атрофии с использованием ультранизких доз эстриола (например, Гинофлор Э).

При этом пациенткам, имеющим противопоказания к гормональному лечению, могут быть назначены лубриканты, однако наилучшим выбором станут средства, обладающие не только увлажняющим эффектом, но и рядом патогенетически направленных предпочтений в рамках терапии ГУМС (например, Папилокаре). Однако часто гайдлайны не отмечают (хотя далеко не все) один из наиболее перспективных методов лечения вульвовагинальной атрофии – лазерную ремоделирующую терапию. В настоящее время в РФ легитимно ис-

пользование CO₂-фракционного лазера с технологией MonaLisa Touch (ДЕКА), наилучшим образом себя зарекомендовавшим в лечении ГУМС. При этом необходимо помнить, что тактика ведения женщин с ГУМС должна быть строго персонифицирована и зависеть от степени тяжести вульвовагинальной атрофии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas* 2014;79:349-54.
- Shifren JL. Genitourinary syndrome of menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2018;61(3):508-16.
- Da Silva AS, Baines G, Araklitis G et al. Modern management of genitourinary syndrome of menopause. *Faculty reviews* 2021;10:25.
- Gandhi J, Chen A, Dagur G et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(6):704-11.
- Gabes M, Knuettel H, Stute P, Apfelbacher CJ. Measurement properties of patient-reported outcome measures (PROMs) for women with genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Menopause* 2019;26(11):1342-53.
- Cucinella L, Tiranini L, Cassani C et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas* 2024;186:108006. DOI: 10.1016/j.maturitas.2024.108006
- Kingsberg SA, Kellogg S, Krychman M. Treating dyspareunia caused by vaginal atrophy: a review of treatment options using vaginal estrogen therapy. *Int J Women's Health* 2010;(1):105-11. DOI: 10.2147/ijwh.s4872
- Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85(1):87-94.
- Costa-Paiva L, Perini MP, de Padua KS, Valadares ALR. Genitourinary syndrome of menopause and sexual function, partner knowledge, and the impact on coupled sexual relationships. *Menopause* 2025;32(8):685-91.
- Ashraf AB, Meeta M, Chitra AB et al. Genitourinary syndrome of menopause: a multicenter study from the Indian Midlife Registry. *Climacteric* 2025;28(3):329-36.
- Newson L, Kirby M, Stillwell S et al. Position statement for management of genitourinary syndrome of the menopause (GSM). British Society for Sexual Medicine, 2023. URL: <https://balance-menopause.com/uploads/2021/10/GSM-BSSM-2023.pdf>
- Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. Menopause and menopause in women. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024. (in Russian).
- Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочепоолового тракта в постменопаузе. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(6):157-63. DOI: 10.14341/probl13198
Andreeva E.N., Sheremetieva E.V. The role of estriol in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopause. *Problems of endocrinology*. 2022;68(6):157-63. DOI: 10.14341/probl13198 (in Russian).
- Donders GGG, Donders FHWV. New developments in the management of vulvovaginal atrophy: a comprehensive overview. *Expert Opin Pharmacother* 2023;24(5):599-616. DOI: 10.1080/14656566.2023.2194017
- Donders G, Bellen G, Neven P et al. Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:2023-8. DOI: 10.1007/s10096-015-2447-1
- Buchholz S, Mögele M, Lintermans A et al. Vaginal estriol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer. *Climacteric* 2015;18(2):252-9. DOI: 10.3109/13697137.2014.991301
- Могиревская О.А., Кузнецова И.В. Возможности лечения и профилактики вагинальной атрофии у женщин старшего фертильного возраста. *Женская клиника*. 2022;(3):38-45.
Mogirevskaya O.A., Kuznetsova I.V. Possibilities of treatment and prevention of vaginal atrophy in older fertile women. *Women's clinic*. 2022;(3):38-45. (in Russian).
- Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB et al. Triple therapy with Lactobacilli acidophili, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(3):601-8. DOI: 10.1007/s00404-013-3030-6
- Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, Korting HC. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17(5):207-13.
- Feng X, Shang J, Wang Y et al. Exploring the Properties and Application Potential of β -Glucan in Skin Care. *Food Science & Nutrition* 2025;13(4):e70212.
- Gohil KJ, Patel JA, Gajjar AK. Pharmacological review on Centella asiatica: a potential herbal cure-all. *Indian J Pharmaceut Sci* 2010;72(5):546.
- Acharya SK. Neem Leaf Extract in Wound Healing: Mechanisms and Efficacy. *Int J Sci Inn Engineering* 2025;2(5):822-30.
- Cruz A, Pimentel L, Rodríguez-Alcalá LM et al. Health benefits of edible mushrooms focused on Coriolus versicolor: A review. *J Food Nutrition Research* 2016;4(12):773-81.
- Poordast T, Ghaedian L, Ghaedian L et al. Aloe Vera; A new treatment for atrophic vaginitis, A randomized double-blinded controlled trial. *J Ethnopharmacology* 2021;270:113760.
- Zeng M, Li Y, Cheng J et al. Prebiotic Oligosaccharides in Skin Health: Benefits, Mechanisms, and Cosmetic Applications. *Antioxidants* 2025;14(6):754.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Эффективность альтернативной терапии генитоуринарного менопаузального синдрома: «ирония судьбы» или закономерная эволюция? *Гинекология*. 2022;24(4):323-32. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201766
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Effectiveness of alternative therapy for genitourinary menopausal syndrome: "irony of fate" or a natural evolution? *Gynecology*. 2022;24(4):323-32. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201766 (in Russian).
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Стратегии периоперационного менеджмента пациенток с генитоуринарным менопаузальным синдромом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024;23(6):98-105. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-6-98-105
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Strategies of perioperative management of patients with genitourinary menopausal syndrome. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2024;23(6):98-105. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-6-98-105 (in Russian).
- Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Радзинский В.Е. и др. Эффективность лазерной ремоделирующей терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме. *Гинекология*. 2022;24(6):465-70. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201897
Orazov M.R., Silantieva E.S., Radzinsky V.E. et al. The effectiveness of laser remodeling therapy in genitourinary menopausal syndrome. *Gy-*

- necology*. 2022;24(6):465-70. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201897 (in Russian).
29. Orazov MR, Radzinskiy VE, Silantyeva ES et al. Clinical and morphological efficacy and safety of laser remodeling therapy in patients with GSM. *HIV Nursing* 2023;23(3).
30. Alexiades MR, Iglesias C, Sokol E et al. Light and energy-based therapeutics for genitourinary applications: Consensus on protocols and best practices. *Lasers Surg Med* 2023;55(5):444-54. DOI: 10.1002/lsm.23672
31. Pessoa LDLMN, Souza ATBD, Sarmento ACA et al. Laser therapy for genitourinary syndrome of menopause: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* 2024;46:e-rbgo38.
32. Ardiani V, Maryuni SW, Fakhriyal E, Putra DA. Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM): A Stratified Meta-Analysis of Histological, Clinical, and Safety Outcomes. *Bioscientia Medicina: J Biomed Translational Res* 2025;9(10):9014-30.
33. Nasr AM, Saad MA, Mohamed AS et al. Efficacy of CO2 laser vs vaginal estrogen in perimenopausal women with genitourinary syndrome of menopause: systematic review and meta-analysis. *J Sexual Med* 2025;22(8):1409-21.
34. Jankovic S, Rovcanin M, Zamurovic M et al. Multifaceted Impact of CO2 Laser Therapy on Genitourinary Syndrome of Menopause, Vulvovaginal Atrophy and Sexual Function. *Healthcare* 2024;12(14):1385.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 02.09.2025

Поступила после рецензирования: 08.09.2025

Принята к публикации: 11.09.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 02.09.2025

Revised: 08.09.2025

Accepted: 11.09.2025



Эволюция гиалуроновой кислоты в гинекологической практике: от биомеханических свойств к рецептор-опосредованному управлению регенерацией

Н.П. Михайлова^{1✉}, О.А. Чазова^{2,3}, Д.И. Знатдинов¹, Д.Г. Аветисян^{4,5}

¹ АНО «Международный научно-исследовательский центр инновационных технологий Мартинекс», Москва, Россия;

² Многопрофильный медицинский центр «ЧАО», Пермь, Россия;

³ ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия;

⁴ Клиника эстетической медицины, гинекологии и косметологии «Донни клиник», Москва, Россия;

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

✉mikhailova@martinex.ru

Аннотация

Эстетическая гинекология – динамично развивающаяся область, которая постепенно утверждается в качестве полноценной отрасли регенеративной медицины, где центральным становится вопрос управления биологическими процессами на тканевом уровне. В этом контексте гиалуроновая кислота (ГК), длительное время занимавшая нишу биомеханического филлера, претерпела фундаментальную трансформацию восприятия – от инертного компонента внеклеточного матрикса до высокоактивной сигнальной молекулы. Данный парадигмальный сдвиг от пассивного замещения к активному управлению регенерацией диктует необходимость критического переосмысления терапевтического арсенала. Биохимически сложилось, что классические сшитые филлеры на основе ГК, решающие задачи объемной коррекции, демонстрируют выраженную ограниченность при необходимости тонкой модуляции клеточного микроокружения. Таким образом, вызовом для современной биомедицины становится разработка платформ, способных не только пролонгировать резидентность ГК в тканях, но и обеспечить рецептор-специфичную доставку и контролируемое высвобождение биологически активных лигандов. Настоящий обзор посвящен анализу эволюционного перехода от стандартных филлеров к принципиально новому классу препаратов – биорепарантам и научному обоснованию технологий направленной конъюгации как инструменту преодоления существующих терапевтических ограничений.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, эстетическая гинекология, регенеративная медицина, биорепаранты, конъюгация, рецептор CD44.

Для цитирования: Михайлова Н.П., Чазова О.А., Знатдинов Д.И., Аветисян Д.Г. Эволюция гиалуроновой кислоты в гинекологической практике: от биомеханических свойств к рецептор-опосредованному управлению регенерацией. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 49–54. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00672

Hyaluronic acid evolution in gynecological practice: from biomechanical properties to receptor-mediated regeneration control

Natalia P. Mikhaylova^{1✉}, Olga A. Chazova^{2,3}, Damir I. Znatdinov¹, Donara G. Avetisyan^{4,5}

¹ Martinex International Research Center for Innovative Technologies, Moscow, Russia

² Multidisciplinary Medical Center «CHAO», Perm, Russia;

³ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (PSMU), Perm, Russia;

⁴ «Donni Clinic» of Aesthetic Medicine, Gynecology and Cosmetology, Moscow, Russia;

⁵ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉mikhailova@martinex.ru

Abstract

Aesthetic gynecology is a constantly evolving area that is gradually being recognized as a full-fledged area of regenerative medicine, in which the issue of control over biological processes at the tissue level is central. In this context, hyaluronic acid (HA), that occupied the niche of a biomechanical filler over a long time, has undergone a fundamental perceptual shift: from an inert intracellular matrix component to a highly active signaling molecule. Such a paradigm shift from passive substitution to active control over regeneration dictates the need for critical reconsideration of the therapeutic arsenal. In terms of biochemistry, the classical HA-based cross-linked fillers solving the volume adjustment problems demonstrate severe limitations when there is a need for subtle modulation of the cellular microenvironment. Thus, the development of platforms that can not only prolong the HA tissue residence, but also ensure the receptor-specific delivery and controlled release of bioactive ligands, becomes a challenge of modern biomedicine. The review is focused on the evolutionary transition from standard fillers to the fundamentally new class of drugs, biorepair agents, as well as on the scientific substantiation of the targeted conjugation technology as a tool to overcome the existing therapeutic limitations.

Keywords: hyaluronic acid, aesthetic gynecology, regenerative medicine, biorepair agents, conjugation, CD44 receptor.

For citation: Mikhaylova N.P., Chazova O.A., Znatdinov D.I., Avetisyan D.G. Hyaluronic acid evolution in gynecological practice: from biomechanical properties to receptor-mediated regeneration control. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 49–54 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00672

Введение

Эстетическая и регенеративная гинекология представляет собой динамично развивающуюся междисциплинарную область, интегрирующую достижения дерматологии, гинекологии и пластической хирургии

для коррекции косметологических и функциональных нарушений вульвовагинальной области. В арсенале специалиста присутствует широкий спектр методик, включающий как инвазивные хирургические вмешательства, так и неинвазивные подходы с применением

аппаратных и инъекционных методов, среди которых ключевое место занимают препараты на основе гиалуроновой кислоты (ГК). Современный подход к здоровью данной области требует комплексного понимания ее анатомо-физиологических особенностей, микробиоценоза и защитных механизмов, и несмотря на растущий спрос, обусловленный социокультурными факторами и стремлением к улучшению качества жизни, область характеризуется выраженным дефицитом доказательных данных относительно отдаленной эффективности и безопасности многих вмешательств, что актуализирует необходимость тщательного информирования пациентов, разработки стандартизированных протоколов и проведения дальнейших проспективных исследований [1–3].

Важно отметить, что одним из ключевых аспектов внедрения любых методик в эстетической и реконструктивной гинекологии является их доказанное влияние и на качество жизни пациентов. Проведенные исследования демонстрируют, что подобные вмешательства оказывают значимое положительное влияние на психологическое благополучие, что проявляется в достоверном улучшении субъективной оценки тела и повышении самооценки в послеоперационном периоде, при этом возраст пациенток является значимым дифференцирующим фактором [4].

ГК, длительное время рассматривавшаяся преимущественно как структурный компонент внеклеточного матрикса (ВКМ) кожи, суставов, глаз и других тканей, в последние десятилетия кардинально переосмыслена в своей биологической роли. Открытие ее сложных функций, опосредованных специфическими клеточными рецепторами (такими как CD44 и RHAMM), выявило ключевое значение ГК в регуляции фундаментальных клеточных процессов: пролиферации, миграции, адгезии и дифференцировки. Молекулярная масса ГК является критическим параметром при разработке биоматериалов для регенеративной медицины, определяя их взаимодействие с CD44 и, как следствие, клиническую эффективность [5]. Высокомолекулярные формы обладают преимущественно противовоспалительным, протективным и пространственно-организующим действием, в то время как низкомолекулярные фрагменты часто проявляют провоспалительные и ангиогенные свойства, играя роль в ремоделировании тканей, например при заживлении ран [6]. Благодаря уникальным физико-химическим свойствам (биосовместимость, биodeградируемость, высокая гидрофильность, вязкоэластичность) и возможности направленной химической модификации, ГК и ее производные нашли широчайшее применение в медицине. Они активно используются не только в офтальмологии и лечении остеоартрита, но и являются основой для создания современных биоматериалов в тканевой инженерии. В дерматологии, косметологии и регенеративной медицине производные ГК применяются в качестве раневых покрытий, каркасов (скаффолдов) для выращивания кожных эквивалентов (включая дерму и микроциркуляторную сеть), систем доставки биологически активных мо-

лекул, существенно улучшая процессы регенерации кожи, а также в рамках эстетического и антивозрастного направления. Особое значение применение ГК и ее производных приобретает в гинекологии, где они используются как для структурной коррекции, так и для стимуляции регенеративных процессов в тканях репродуктивной системы. Физиологическая роль гиалуронана в женской репродуктивной системе фундаментальна: ГК является ключевым компонентом ВКМ эндометрия, цервикальной слизи и яичников, регулируя гидратацию тканей, клеточную миграцию, пролиферацию, воспалительный ответ и процессы ремоделирования во время менструального цикла, имплантации и регенерации [7]. Таким образом, ГК трансформировалась из пассивного компонента ВКМ в активную сигнальную молекулу с огромным мультидисциплинарным терапевтическим потенциалом [8].

Актуальность и принципиальные отличия различных форм гиалуроновой кислоты

Нативная ГК обладает линейной полимерной структурой с выраженной гидрофильно-гидрофобной организацией, формирующей жесткие цепи в растворе. Ее третичная структура и сетчатая организация остаются предметом дискуссий, однако доказано влияние противоионов (Na^+ , Ca^{2+}) на конформацию цепи (2- или 3-спираль) и физико-химические свойства. Введение препаратов нативной ГК (биоревитализация) представляет собой минимально инвазивную методику, применяемую с целью восстановления тканевого гомеостаза и коррекции инволюционных изменений кожи. Клинически это проявляется в улучшении гидратации, тургора тканей, уменьшении выраженности атрофических изменений слизистых оболочек и кожи генитальной области [9]. Несмотря на биосовместимость, нативная ГК быстро деградирует *in vivo* под действием гиалуронидаз и активного кислорода, что ограничивает ее применение – короткий период полувыведения требует разработки стратегий стабилизации (например, сшивания) [10].

Сшитая ГК (кросс-линк) создается для повышения механической прочности, вязкоэластичности и пролонгации действия *in vivo* за счет образования сетки между цепями с помощью бифункциональных агентов [11]:

- сшивка по ОН-группам: использование бисэпоксидов (BDDE, PEGDE), дивинилсульфона (DVS), ангидридов (этерификация) или альдегидов (образование полуацеталей). Однако, стоит отметить, что BDDE – золотой стандарт и наиболее распространенный сшиватель;
- сшивка по COOH-группам. Например, диамины или бис-карбодиимиды (образование бис-N-ацилмочевин);
- перспективные методы: фотосшивание, ферментативное сшивание и двойное сшивание (ионное и ковалентное), позволяющие тонко настраивать свойства материалов для тканевой инженерии и доставки лекарств. Безопасность и стабильность сшитого продукта критически зависят от типа сшивателя и степени очистки.

Филлеры на основе сшитой ГК имеют относительно широкие показания и активно используются для реставрации объема, тонуса больших половых губ и зияния

вульварного кольца у женщин репродуктивного, а также перименопаузального возраста, что является безопасной и эффективной малоинвазивной альтернативой [12, 13]. Однако классические филлеры на основе сшитой ГК выполняют исключительно пространственно-механическую функцию коррекции объема, что является их фундаментальным ограничением, несмотря на потенциальную трансдукцию [14]. Контурную пластику также комбинируют с радиочастотным воздействием у пациенток с урогенитальной атрофией и синдромом вагинальной релаксации [15]. В общем и целом активное развитие и внедрение в клиническую практику неинвазивных аппаратных методик в комбинации с филлерами продемонстрировали значительную эффективность в коррекции состояний, ассоциированных с дефицитом соединительной ткани: урогенитальной атрофии, синдромом вагинальной релаксации, стрессового недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря и т.п. [16–18]. Однако эти методы, будучи эффективными для ремоделирования существующего матрикса, также имеют ограниченный потенциал для управления более сложными процессами физиологической регенерации. К тому же следует учитывать, что та же IPL-технология обладает дегидратирующим эффектом, так как вода – один из хромофоров для интенсивного импульсного света. Чтобы компенсировать потерю влаги, перед процедурой IPL и сразу после интрадермально вводят нативную ГК (процедура биоревитализации). Это помогает поддерживать водный баланс кожи и усиливает терапевтический эффект широкополосного импульсного света [19, 20]. Это закономерно актуализировало разработку следующего поколения вмешательств – инъекционных платформ, способных не только обеспечивать структурную поддержку и биоревитализацию, но и осуществлять адресную доставку эффекторов регенерации. Параллельно наметился принципиально иной вектор – переход от преимущественно механической коррекции объема к активному биологическому воздействию на тканевые процессы.

Принципы использования и перспективы конъюгированных форм гиалуроновой кислоты в гинекологии

Синергия данных международных клинических испытаний за последние 15 лет указывает на значительные преимущества комбинации ГК и биологически активных компонентов (витаминов, аминокислот, микроэлементов, пептидов). Данная комбинация, в отличие от применения нативной ГК, обеспечивает достоверное увеличение эффективности вмешательств. Ключевые механизмы включают стимуляцию пролиферации клеточного пула, ускоренную реэпителизацию, формирование сети коллагеновых волокон и улучшение качества регенеративной ткани и т.п. Полученные данные подтверждают, что данные композиции воздействуют на фундаментальные механизмы клеточного старения [21–23]. Логичным продолжением работы подобных коктейлей является принципиально новый подход к пролонгации резидентного времени нахождения ГК в тканях – конъюгация ГК с биологически активными

молекулами под воздействием ультравысокого давления и сдвиговой деформации без использования химических сшивающих агентов [24].

Метод представляет собой стратегию направленной доставки, основанную на формировании ковалентных связей (сложноэфирных, амидных) между функциональными группами ГК (–COOH, –OH) и лигандами [25]. Данная технология позволяет создавать препараты ГК нового класса с улучшенной фармакокинетикой: повышается растворимость гидрофобных агентов, обеспечивается пролонгированное высвобождение и рецептор-специфичный транспорт [26]. К тому же это приводит к ограничению подвижности полимерной цепи и стерическому затруднению доступа гиалуронидаз к субстрату, что значительно пролонгирует время нахождения модифицированного геля в тканях по сравнению с нативной ГК [27]. Перспективность решения подтверждается разработкой адресных систем для лечения даже онкологических заболеваний, где конъюгаты ГК выступают платформой для таргетной терапии [28]. Результаты других исследований демонстрируют, что конъюгация белкового антигена с ГК формирует перспективную вакцинную платформу для клинического применения [29].

Важнейшим механизмом, обеспечивающим целенаправленную интраклеточную доставку активных компонентов в рамках стратегии биорепарации, является рецептор-опосредованный транспорт, ключевым игроком в котором выступает трансмембранный гликопротеин CD44. Будучи основным рецептором гиалуронана, CD44 экспрессируется на поверхности широкого спектра клеток, включая фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные и иммунокомпетентные клетки, играя ключевую роль в клеточной адгезии, миграции, пролиферации и передаче сигналов [30]. Таргетинг CD44 с помощью конъюгированных с ГК комплексов позволяет реализовать механизм активного рецептор-опосредованного эндоцитоза. Данный процесс не только обеспечивает селективное накопление терапевтической конструкции в клетках-мишенях, но и защищает биологически активные молекулы от преждевременной деградациии в межклеточном пространстве. Последующая интрацеллюлярная обработка в эндосомально-лизосомальном компартменте приводит к контролируемому высвобождению активных лигандов, что в совокупности значительно повышает биодоступность и терапевтическую эффективность доставляемых компонентов и открывает новые перспективы для управления регенеративными процессами на тканевом уровне [31–33].

Достижения в области конъюгации ГК, демонстрирующие столь впечатляющие результаты в дерматологии, косметологии, регенеративной медицине и даже онкотерапии, закономерно открывают перспективы для гинекологии. Применение конъюгированных форм ГК, полученных преимущественно методом твердофазной модификации, знаменует качественно новый этап в гинекологической практике, преодолевая ключевые ограничения нативной ГК и стандартных коктейлей. Пример коммерческой реализации – технология Hyal-

geraир [34]. Принципиальное значение имеет персонализация состава терапевтического комплекса, основанная на тщательном анализе анамнеза пациента. Именно анамнез диктует выбор оптимальных агентов (витаминов С, В₂, В₉, глутатиона, микроэлементов Mg/Zn и т.п.), необходимых для:

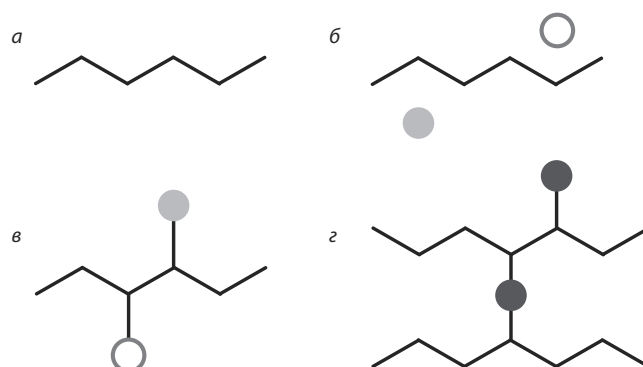
- стимуляции регенеративных процессов (ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенеза, клеточной пролиферации и дифференцировки) в зонах повреждения или локальной недостаточности;
- эффективной таргетной доставки противовоспалительных или иммунорегуляторных молекул непосредственно к клеткам-мишеням в очаге хронического воспаления;
- точной модуляции локального клеточного и гуморального ответа, исходя из индивидуальных особенностей патогенеза.

К примеру, проведенный анализ мультифакторного физиологического воздействия витамина С позволяет констатировать, что данный микронутриент обладает существенным регуляторным потенциалом в отношении морфофункционального состояния тканей репродуктивного тракта. Его роль не ограничивается классическим кофакторным участием в гидроксировании пролина и лизина, обеспечивающем конформационную стабильность и прочность коллагенов базальных мембран и стромы, но и включает модуляцию процессов аутофагии, ингибирование тирозиназы и эпигенетическую регуляцию через активацию ТЕТ-диоксигеназ. Однако высокая лабильность молекулы и возраст-ассоциированное снижение экспрессии натрий-зависимых переносчиков SVCT1/SVCT2 лимитируют ее биодоступность при системном введении (пероральный прием). В свете изложенного стратегия интратермальной доставки стабильных производных аскорбата (таких как аскорбил-2-фосфат), ковалентно конъюгированных с гиалуронатом, представляет собой патогенетически обоснованный метод преодоления фармакокинетических ограничений. Данный подход обеспечивает создание пролонгированного депо в целевой ткани, что является необходимым условием для реализации плейотропных эффектов витамина С и потенцирования процессов репарации и ремоделирования ВКМ [35]. Данный комплекс позволяет достичь клинически значимых эффектов: устойчивой стимуляции неоклагенеза и эластогенеза, коррекции локальной гиперпигментации, оптимизации клеточного обновления и потенцирования противоопухолевого иммунного надзора на тканевом уровне, что в совокупности повышает эффективность терапии состояний, ассоциированных с дистрофией и инволюцией тканей вульвовагинальной области.

Класс препаратов с конъюгированными формами ГК был назван биорепарантами, подчеркивая их репаративный потенциал, достигнутый за счет инженерного решения по контролируемой доставке и высвобождению активных компонентов. Однако на практике существует терминологическая путаница: врачи часто ошибочно приравнивают биорепаранты к комбинирован-

Терапевтические платформы на основе ГК: а – нативная ГК (биоревитализант), препарат представляет собой раствор несшитой высокомолекулярной ГК; б – ГК и активные компоненты (комбинированный биоревитализант), коктейль нативной ГК и биологически активных молекул; в – ГК с пришитыми компонентами (биорепарант), высокотехнологичная платформа, созданная путем направленной ковалентной конъюгации (например, методом твердофазной модификации) молекул ГК с биологически активными лигандами; г – сшитая ГК (филлер), гелеобразный имплант, сформированный в результате химического поперечного сшивания (кросс-линкинга) цепей ГК (например, с использованием BDDE).

Hyaluronic acid (HA)-based therapeutic platforms: a) native HA (revitalizing agent), the formulation represents non-cross-linked high molecular weight hyaluronic acid solution; b) HA and active components (combination revitalizing agent), cocktail of native HA and bioactive molecules; c) HA with the linked components (biorepair agent), hi-tech platform developed by targeted covalent conjugation (for example, by solid-phase modification) of HA molecules with bioactive ligands; d) cross-linked HA (filler), gel-like implant generated by chemical cross-linking of the HA chains (for example, using BDDE).



ным или комплексным биоревитализантам или коктейлям (см. рисунок). Критически важно понимать, что термин «биорепарация» отражает именно технологический принцип создания препарата (модификация носителя для пролонгированного и таргетного действия), а не просто факт наличия в его составе нескольких биологически активных веществ.

Важным аспектом является дифференцированный подход к выбору техники введения. Введение биорепарантов может осуществляться как с использованием иглы, так и канюли. Однако применение канюли является предпочтительным, поскольку обеспечивает более гомогенное, малотравматичное и стандартизированное распределение препарата за счет использования меньшего количества точек входа. Это особенно актуально в контексте использования современных решений, поскольку безопасность и атравматичность техник напрямую влияет на реализацию их репаративного потенциала и эффективность рецептор-опосредованного управления регенерацией [36].

Заключение

Таким образом, эволюция терапевтического применения ГК в гинекологической практике преодолела принципиальный рубеж, трансформировавшись от биомеханической коррекции объемного дефицита на основе сшитых гелей к стратегии активного, рецептор-опосредованного управления тканевой регенерацией с использованием конъюгированных форм. Установлено, что сшитый гиалуронат, выполняя исключительно

объемно-структурные функции, исчерпал свой терапевтический потенциал в контексте решения сложных задач реконструктивной и эстетической гинекологии, требующих модуляции клеточного микроокружения. Ключом к преодолению этих ограничений является использование технологий направленного конъюгирования, в частности метода твердофазной модификации под воздействием ультравысокого давления и сдвиговой деформации, который позволяет создавать стабильные ковалентные комплексы ГК с биологически активными лигандами без применения токсичных сшивающих агентов. Такие конъюгаты, репрезентирующие класс биорепаарантов, обеспечивают не только пролонгированную резидентность в тканях за счет стерического затруднения доступа гиалуронидаз, но и осуществляют рецептор-специфичный (CD44-опосредованный) транспорт и контролируемое высвобождение активных компонентов, что позволяет целенаправ-

ленно влиять на фундаментальные процессы пролиферации, дифференцировки, неоангиогенеза и ремоделирования ВКМ. Персонализированный подбор активных компонентов конъюгата, детерминированный индивидуальным патогенезом, открывает новые перспективы для таргетной терапии хронического воспаления, урогенитальной атрофии и последствий инволютивных изменений, что знаменует становление нового парадигмального подхода – от коррекции к управляемой регенерации в гинекологической практике. Таким образом, разработка и внедрение биорепаарантов на основе конъюгированной ГК являются стратегически перспективным направлением, требующим дальнейших рандомизированных исследований для формализации протоколов и оценки отдаленных результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

- Graziottin A. Maintaining vulvar, vaginal and perineal health: Clinical considerations. *Womens Health* (Lond) 2024;20:17455057231223716. DOI: 10.1177/17455057231223716
- Jindal A, Mysore V, Mysore JV. Cosmetic gynecology-An emerging field for the dermatologist. *J Cosmet Dermatol* 2023;22(1):111-8. DOI: 10.1111/jocd.15484
- Mohammad S, Joshi KS, Mohammad S, Acharya N. Aesthetic Gynaecology: What Women Want? *Cureus* 2023;15(8):e44251. DOI: 10.7759/cureus.44251
- Skwirczyńska E, Piotrowiak M, Ostrowski M et al. Welfare and Self-Assessment in Patients after Aesthetic and Reconstructive Treatments. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(18):11238. DOI: 10.3390/ijerph191811238
- Karam J, Singer BJ, Miwa H et al. Molecular weight of hyaluronic acid crosslinked into biomaterial scaffolds affects angiogenic potential. *Acta Biomater* 2023;169:228-42. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.08.001
- Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G et al. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells* 2020;9(7):1743. DOI: 10.3390/cells9071743
- Ye H, Zhang R, Zhang C et al. Advances in hyaluronic acid: Bioactivity, complexed biomaterials and biological application: A review. *Asian J Surg* 2024. Published online August 30, 2024. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.08.100



Единственные* инъекционные anti-age биорепааранты пролонгированного действия

*Патент No CH 715 653 B1. РУ №ФПР №2010/06572 от 14.12.2012 г.



2 золотые медали ЮНЕСКО (ООН)
«За вклад в развитие нанонауки
и нанотехнологий» (Франция)



Почетная награда
OXFORD AU «The Name in Science»
за вклад в мировую науку (Англия)

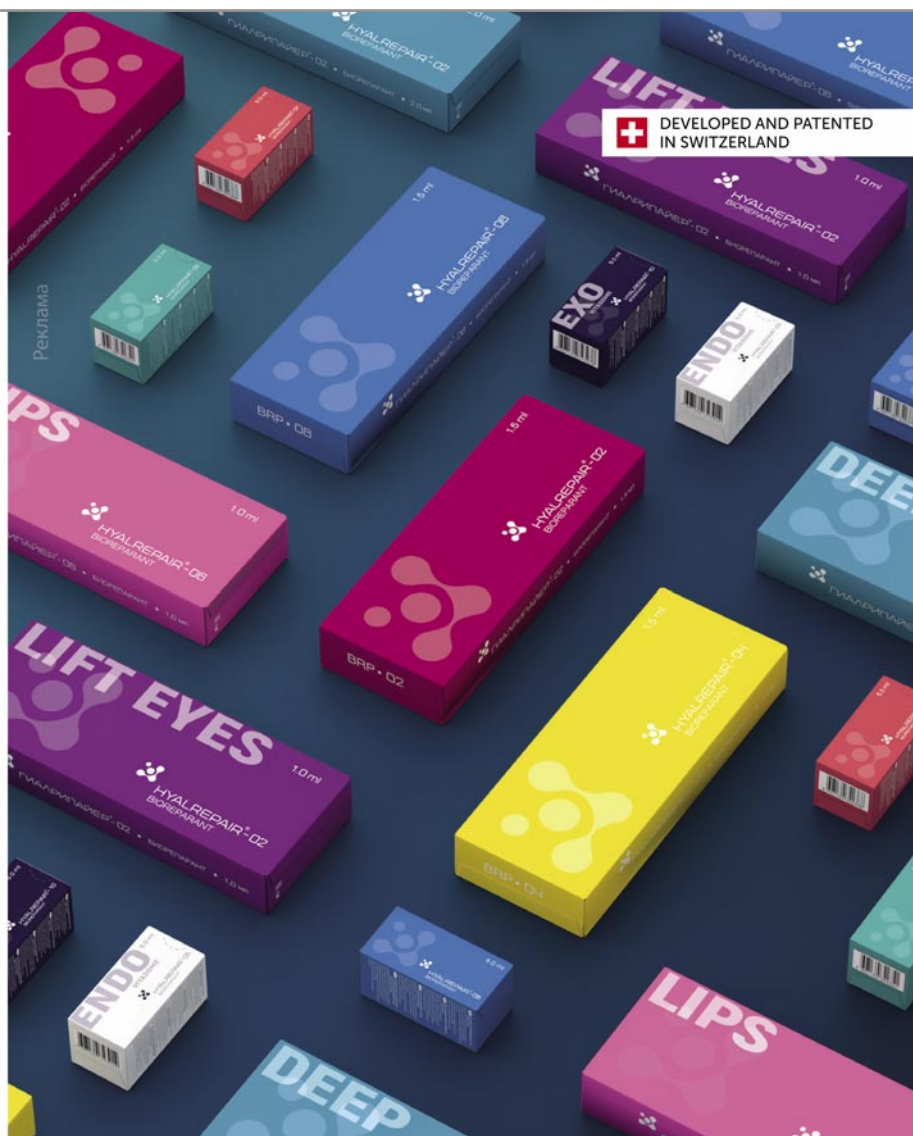


2 диплома Роспатента
«100 лучших изобретений России».
10 главных российских
изобретений XXI века (Роспатент)



Продукция представлена во всех регионах РФ.
Найти ближайшее представительство и узнать подробную информацию
вы сможете на сайте www.martindex.ru «martindex_official» «martindex»
Москва: +7 (495) 116 73 34, alo@martindex.ru

MARTINDEX
SCIENCE IN BEAUTY



8. Iaconisi GN, Lunetti P, Gallo N et al. Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications-A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2023;24(12):10296. DOI: 10.3390/ijms241210296. PMID: 37373443; PMCID: PMC10299688.
9. Соколова А.В., Аполихина И.А. Гиалуроновая кислота: перспективы использования в гинекологии. *Доктор.Ру*. 2021;20(8):36-40. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-36-40
- Sokolova A.V., Apolikhina I.A. Hyaluronic Acid: Prospective Use in Gynecology. *Doctor.Ru*. 2021;20(8):36-40. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-36-40 (in Russian).
10. Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules* 2021;11(10):1518. DOI: 10.3390/biom11101518. PMID: 34680150; PMCID: PMC8533685.
11. Wu Y, Zhao S, Wang J et al. Methods for determining the structure and physicochemical properties of hyaluronic acid and its derivatives: A review. *Int J Biol Macromol* 2024;282(Pt 6):137603. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.137603
12. Tarabini F, Rozenberg L, Zapata-Sudo G, Braz A. A Novel Hyaluronic Acid Filling Technique for Restoring Volume of the Labia Majora. *Cureus* 2023;15(9):e45728. DOI: 10.7759/cureus.45728
13. Тетерина Т.А., Аполихина И.А., Казакова С.Н., Михайлова Н.П. Современные возможности интимной контурной пластики у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. *Акушерство и гинекология*. 2024;10:173-82. DOI: 10.18565/aig.2024.247
- Teterina T.A., Apolikhina I.A., Kazakova S.N., Mikhaylova N.P. Modern possibilities for intimate contour correction in reproductive-aged and perimenopausal women. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;(10):139149. DOI: 10.18565/aig.2024.247 (in Russian).
14. Greene JJ, Sidle DM. The Hyaluronic Acid Fillers: Current Understanding of the Tissue Device Interface. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2015;23(4):423-32. DOI: 10.1016/j.fsc.2015.07.002
15. Kolczewski P, Parafiniuk M, Zawodny P et al. Hyaluronic Acid and Radiofrequency in Patients with Urogenital Atrophy and Vaginal Laxity. *Pharmaceuticals* (Basel) 2022;15(12):1571. DOI: 10.3390/ph15121571
16. Kolczewski P, Kozlowski M, Cymbaluk-Ploska A. Micro-Focused Ultrasound Therapy in Patients with Urogenital Atrophy and Vaginal Laxity. *J Clin Med* 2022;11(23):6980. DOI: 10.3390/jcm11236980. PMID: 36498554; PMCID: PMC9739894.
17. Mishra VV, Solanki SB, Mishra NV, Alinsod RM. Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency: Groundbreaking Technology - Female Stress Urinary Incontinence and Overactive Bladder Can Be Treated Non-invasively and with Vulvovaginal Rejuvenation? *J Midlife Health* 2023;14(2):69-72. DOI: 10.4103/jmh.jmh_19_23. PMID: 38029027; PMCID: PMC10664049.
18. Solanki SB, Mishra V, Mishra N et al. Transcutaneous Temperature-controlled Radiofrequency for Vaginal Rejuvenation. *J Midlife Health* 2024;15(4):250-57. DOI: 10.4103/jmh.jmh_32_24. PMID: 39959723; PMCID: PMC11824938.
19. Yi J, Hong T, Zeng H et al. A Meta-analysis-Based Assessment of Intense Pulsed Light for Treatment of Melasma. *Aesthetic Plast Surg* 2020;44(3):947-52. DOI: 10.1007/s00266-020-01637-x
20. Сапон А.М., Гутуп Е.О., Ахмедбаева И.А. и др. Рандомизированное исследование эффективности и безопасности сочетанного применения дермальных имплантатов на основе гиалуроновой кислоты, технологии IPL и неаблятивной лазерной фракционной шлифовки для коррекции возрастных изменений. *Клиническая дерматология и венерология*. 2025;24(1):94-101. DOI: 10.17116/klinderma20252401194
- Sapon A.M., Gutup E.O., Akhmedbaeva I.A. et al. Randomized study of efficacy and safety of combined application of hyaluronic acid-based dermal implants, IPL technology and non-ablative laser fractional resurfacing for age-related changes correction. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2025;24(1):94-101. DOI: 10.17116/klinderma20252401194 (in Russian).
21. Romanelli M. Unique combination of hyaluronic acid and amino acids in the management of patients with a range of moderate-to-severe chronic wounds: Evidence from international clinical trials. *Int Wound J* 2024;21(Suppl 1):4-8. DOI: 10.1111/iwj.14617. PMID: 38392947; PMCID: PMC10886430.
22. Scarano A, Qorri E, Sbarbati A et al. The efficacy of hyaluronic acid fragments with amino acid in combating facial skin aging: an ultrasound and histological study. *J Ultrasound* 2024;27(3):689-97. DOI: 10.1007/s40477-024-00925-5. PMID: 38913131; PMCID: PMC11333785.
23. Bogdanowicz P, Bensadoun P, Noizet M et al. Senomorphic activity of a combination of niacinamide and hyaluronic acid: correlation with clinical improvement of skin aging. *Sci Rep* 2024;14(1):16321. DOI: 10.1038/s41598-024-66624-7. PMID: 39009698; PMCID: PMC11251187.
24. Petit N, Chang YJ, Lobianco FA et al. Hyaluronic acid as a versatile building block for the development of biofunctional hydrogels: In vitro models and preclinical innovations. *Mater Today Bio* 2025;31:101596. DOI: 10.1016/j.mtbio.2025.101596
25. Grabowski M, Gmyrek D, Zurawska M, Trusek A. Hyaluronic Acid: Production Strategies, Gel-Forming Properties, and Advances in Drug Delivery Systems. *Gels* 2025;11(6):424. DOI: 10.3390/gels11060424
26. Di Mola A, Landi MR, Massa A et al. Hyaluronic Acid in Biomedical Fields: New Trends from Chemistry to Biomaterial Applications. *Int J Mol Sci* 2022;23(22):14372. DOI: 10.3390/ijms232214372. PMID: 36430855; PMCID: PMC9695447.
27. Khabarov VN, Mikhailova NP. Hyaluronic acid. Application in cosmetology and medicine. LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012.
28. Zaboronok A, Yamamoto T, Nakai K et al. Hyaluronic acid as a potential boron carrier for BNCT: Preliminary evaluation. *Appl Radiat Isot* 2015;106:181-4. DOI: 10.1016/j.apradiso.2015.08.020
29. Dalla Pietà A, Genova B, Penna A et al. On the adjuvanticity of hyaluronan: The case of a SARS-CoV-2 vaccine. *J Control Release* 2025;382:113674. DOI: 10.1016/j.jconrel.2025.113674
30. Weng X, Maxwell-Warburton S, Hasib A et al. The membrane receptor CD44: novel insights into metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2022;33(5):318-32. DOI: 10.1016/j.tem.2022.02.002
31. Kotla NG, Bonam SR, Rasala S et al. Recent advances and prospects of hyaluronan as a multifunctional therapeutic system. *J Control Release* 2021;336:598-620. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.07.002
32. Fu CP, Cai XY, Chen SL et al. Hyaluronic Acid-Based Nanocarriers for Anticancer Drug Delivery. *Polymers* (Basel) 2023;15(10):2317. DOI: 10.3390/polym15102317
33. Salathia S, Gigliobianco MR, Casadidio C et al. Hyaluronic Acid-Based Nanosystems for CD44 Mediated Anti-Inflammatory and Antinociceptive Activity. *Int J Mol Sci* 2023;24(8):7286. DOI: 10.3390/ijms24087286
34. Saravanakumar K, Park S, Santosh SS et al. Application of hyaluronic acid in tissue engineering, regenerative medicine, and nanomedicine: A review. *Int J Biol Macromol* 2022;222(Pt B):2744-2760. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.055
35. Михайлова Н.П., Знатдинов Д.И., Борзова И.В., Селянин М.А. Витамин С в модуляции старения кожи: молекулярные механизмы и инновационные стратегии доставки. *Успехи геронтологии*. 2025;38(3):427-34. DOI: 10.34922/AE.2025.38.3.015
- Mikhailova N.P., Znatdinov D.I., Borzova I.V., Selyanin M.A. Vitamin C in the modulation of skin aging: molecular mechanisms and innovative delivery strategies. *The successes of gerontology*. 2025;38(3):427-34. DOI: 10.34922/AE.2025.38.3.015 (in Russian).
36. Leylek O, Peker BH, Demirci E, Peker H. Cannulated intravaginal injection technique (CIVIT) A Novel Vaginal Injection Technique. *Sci Rep* 2025;15(1):7651. Published 2025 Mar 5. DOI: 10.1038/s41598-025-91069-x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлова Наталья Павловна – канд. мед. наук., ст. науч. сотр., АНО «Международный научно-исследовательский центр инновационных технологий Мартинекс». E-mail: mikhailova@martinex.ru; ORCID: 0009-0005-4494-0170

Чазова Ольга Алексеевна — глав. врач многопрофильного медицинского центра «ЧАО»; аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. E-mail: olyachazova@yandex.ru; ORCID: 0009-0001-0183-095X

Знатдинов Дамир Ильдусович – науч. сотр., АНО «Международный научно-исследовательский центр инновационных технологий Мартинекс». E-mail: znatdinov@martinex.ru; ORCID: 0009-0001-3227-4415

Аветисян Донара Григоровна – глав. врач клиники эстетической медицины, гинекологии и косметологии «Донни клиник»; аспирант каф. акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: Doc.donara@gmail.com; ORCID: 0009-0008-6561-8289

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia P. Mikhaylova – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Martinex International Research Center for Innovative Technologies. E-mail: mikhailova@martinex.ru; ORCID: 0009-0005-4494-0170

Olga A. Chazova – Head Physician, Multidisciplinary Medical Center "CHAO"; Postgraduate student, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner (PSMU). E-mail: olyachazova@yandex.ru; ORCID: 0009-0001-0183-095X

Damir I. Znatdinov – Res. Officer, Martinex International Research Center for Innovative Technologies. E-mail: znatdinov@martinex.ru; ORCID: 0009-0001-3227-4415

Donara G. Avetisyan – Head Physician, "Donni Clinic" of Aesthetic Medicine, Gynecology and Cosmetology; Postgraduate student, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: Doc.donara@gmail.com; ORCID: 0009-0008-6561-8289

Поступила в редакцию: 02.09.2025

Поступила после рецензирования: 08.09.2025

Принята к публикации: 11.09.2025

Received: 02.09.2025

Revised: 08.09.2025

Accepted: 11.09.2025



Ожирение и репродукция: алгоритм действий клинициста

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

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

✉omekan@mail.ru

Аннотация

С каждым годом регистрируется прогрессирующее увеличение распространенности женского ожирения. Хорошо известно и доказано, что ожирение является фундаментом реализации ряда общесоматических нозологий (начиная с сердечно-сосудистых и заканчивая нейродегенеративными), однако о влиянии ожирения на репродуктивное здоровье населения почему-то часто умалчивается. Безапелляционно доказанным остается факт негативного влияния ожирения на репродуктивный потенциал женщины и акушерские исходы (как ante-, так и интранатальные). В настоящем обзоре освещены глобальные аспекты проблемы ожирения, поиск патогенетического взаимодействия между ними, а также алгоритм ведения женщины с верифицированным ожирением и ассоциированными репродуктивными расстройствами на основе современных гайдлайнов.

Ключевые слова: ожирение, репродукция, синдром поликистозных яичников, семаглутид, тирзепатид, мио-инозитол.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Ожирение и репродукция: алгоритм действий клинициста. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 55–62. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00673

Obesity and reproduction: clinician's algorithm of action

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

A progressive increase in the prevalence of female obesity is reported year by year. It is a well known and proven fact that obesity is the basis for realization of a number of somatic disease entities (cardiovascular to neurodegenerative), but for some reason the effects of obesity on the reproductive health often go underreported. The fact remains dogmatically proven that obesity negatively affects the women's reproductive potential and obstetric outcomes (both antenatal and intranatal). The review covers global aspects of the issue of obesity, the search for pathogenetic interplay between those, and the management algorithm for women with verified obesity and the associated reproductive disorders based on the current guidelines.

Keywords: obesity, reproduction, polycystic ovary syndrome, semaglutide, tirzepatide, myoinositol.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Obesity and reproduction: clinician's algorithm of action. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 55–63 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00673

«Тучные проблемы» человечества

Что в настоящее время является главным в работе современного клинициста? Безусловно, никто не отрицает силы известного высказывания «знание – сила», однако сегодня равновесным для врача XXI в. является сила убеждения и грамотная оценка «настроенности» пациентки. Современные тренды развития мира привели к господству десятков «железных» предубеждений относительно здоровья человека, транслируемых и активно продвигаемых современными интернет-ресурсами. В этой связи во всем мире все чаще поднимается вопрос о том, что лидеры мнений, независимо от места ведения своей просветительской работы, должны иметь профильное медицинское образование (или хотя бы близкое к нему!), для того чтобы иметь возможность высказывать свое мнение относительно проблем здравоохранения. Однако, увы, законодательных санкций в большинстве стран мира относительно данного вопроса мы пока не увидели (за исключением Китайской народной республики). Именно нерегулируемая просветительская деятельность в интернет-пространстве породила несчетное количество вредных, а порой и вовсе

опасных трендов и махинаций относительно медицинских и социально значимых проблем, одной из которых является ожирение.

Современное понимание толерантности (чаще всего псевдонаучной) привело к тому, что в мире «вернулось в моду» ожирение. Активное продвижение в массы мысли о том, что бодипозитив – это положительное отношение к десяткам лишних килограммов, и создание видимости красоты и эстетики в этом стало огромной проблемой современного общества. Бодипозитив – это про положительное восприятие любого здорового человеческого тела, имеющего ряд индивидуальных особенностей и несимметричностей, делающих человека уникальным, но никак не про принятие ожирения как эстетического превосходства над другими. Однако мы ни в коем случае не приветствуем «обратную сторону медали» в виде так называемого фэтшейминга, активно осуждающего лиц с ожирением и создающего ряд дополнительных психологических проблем. Мы выступаем за правильное и научно обоснованное трактование данного вопроса: ожирение – это не эстетический дефект, а хроническое заболевание, которое несет в

себе серьезные риски развития эндокринно-метаболических, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (и это позиция мирового медицинского сообщества, сформулированная еще в 1997 г.!) [1]. Проблемой в квадрате являются и спекуляции в вопросе «лечения» ожирения с использованием опасных и недоказанных с научной точки зрения биологически активных добавок и диет, которые не только не помогают, но и постепенно снижают комплаентность женщины к терапии ожирения, так как формируют негативный образ для ЛЮБОГО (научно доказанного) метода лечения ожирения, поскольку пациентка в полной степени уверена в том, что ей НИЧЕГО не помогает. И как бороться с этим, увы, пока не ясно. Но ясно одно – ожирение с каждым годом «набирает обороты».

Подтверждением наших слов относительно негативного влияния цифрового мира на медицинский сектор является эпидемиологический скачок распространенности ожирения, произошедший с 1990 по 2022 г., т.е. выпавший именно на время стремительной цифровизации мира. Людей с ожирением за это время стало в 2 раза больше, среди лиц младше 18 лет – в 4 раза больше [2, 3]. Согласно данным федеральной статистики за 2024 г., только в Российской Федерации избыточная масса тела отмечается у 62% населения и у 25% верифицировано ожирение [4]. Но, может быть, статистика женского ожирения сможет вселить хоть какие-то надежды (именно от женского здоровья зависит воспроизводство здорового или нездорового населения – доказанный феномен эпигенетического программирования во время беременности)? Отнюдь, оно также «шагает семимильными шагами»... По последним данным (Мировой атлас ожирения, Лондон, 2025 г.), распространенность ожирения среди женского населения в мире только с 2010 по 2015 г. увеличилась с 37 до 40%, а уже к 2030 г. ровно 1/2 всех женщин в мире будет страдать избыточной массой тела или ожирением [4]. И данная тенденция не может не оставить «отпечаток» на мировую структуру заболеваемости и смертности. Как мы отметили, ожирение является доказанным фактором риска, ассоциированным с развитием сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и онкологических заболеваний, однако нас, как акушеров-гинекологов, еще больше волнует вопрос «взаимодействия» между ожирением и здоровьем репродуктивной системы.

Ожирение и репродукция: на что обратить внимание?

Негативное влияние ожирения на общее состояние здоровья женского организма (в том числе и репродуктивного) полноценно укладывается в современное понимание так называемого *metabesity* – по своей сути метаболического синдрома (при обязательном наличии избыточной массы тела или ожирения) в сочетании с различными общесоматическими (серечно-сосудистыми, нейродегенеративными, эндокринно-метаболическими, нефрологическими и др.) и гинекологиче-

скими заболеваниями [5]. Согласно имеющимся данным, основанным на исследовании более 257 тыс. женщин, выявлено, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с развитием ряда гинекологических заболеваний, такими как [6]:

- эндометриоз (отношение шансов – ОШ 1,24);
- обильные менструальные кровотечения (ОШ 1,32);
- миома матки (ОШ 1,24);
- бесплодие (ОШ 1,21);
- синдром поликистозных яичников – СПЯ (ОШ 1,15).

Не менее значимым в акушерско-гинекологической практике является и негативное влияние ожирения на риски реализации ряда неблагоприятных акушерских событий. В этой связи важно отметить результаты крупного исследования М. Rubens и соавт. (2025), включавшего более 1 млн женщин, согласно которым ожирение значительно повышает риск реализации следующих осложнений [7]:

- острая гипоксия плода в родах;
- хориоамнионит;
- макросомия плода;
- дистоция плеч.

Нельзя не отметить доказанные ассоциации между избыточной массой тела/ожирением и онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы. Так, по имеющимся данным, высокий показатель индекса массы тела (ИМТ) ассоциирован с повышением риска развития рака эндометрия (в первую очередь!), рака молочной железы и рака яичников [8]. Столь весомый вклад ожирения в риск развития рака эндометрия также косвенно связан с повышением вероятности женского бесплодия за счет увеличения частоты гистерэктомий (особенно у пациенток оптимального репродуктивного возраста). Что это, если не прямое снижение репродуктивного потенциала женского населения? При этом, согласно недавно опубликованному Всемирному атласу ожирения (2025), ожирение занимает 4-е место как фактор риска общей онкологической заболеваемости (6-е место как фактор риска ишемической болезни сердца, 11-е место как фактор риска инсульта и 2-е место как фактор риска сахарного диабета 2-го типа) [4].

Таким образом, в настоящее время доказано, что ожирение – это значимый негативный фактор риска реализации гинекологической заболеваемости и неблагоприятных акушерских исходов. Однако с точки зрения современной репродуктивной медицины наиболее интересным вопросом является влияние ожирения и избыточной массы тела на риски реализации женской инфертильности.

В основе современного понимания взаимосвязи между ожирением и женской инфертильностью лежат два основных механизма – хроническая ановуляция и нарушение рецептивности эндометрия, каждый из которых может действовать как изолированно, так и совместно. Универсальным патогенетическим звеном *obesity*-ассоциированных состояний (включая СПЯ и бесплодие), безусловно, является хроническое перси-

стирующее воспаление. Безапелляционно доказано, что адипоциты у пациенток с верифицированным ожирением приобретают ряд дополнительных «компетенций», включая избыточную гормональную и цитокин-продуцирующую активность (выступают в роли макрофагов), секретируя интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , тестостерон, андростендион, эстрадиол, эстрон, лептин, адипонектин и многие другие молекулы. Кроме того, жировые клетки постепенно «наращивают» синтез ряда ключевых ферментов стероидогенеза, включая 17β -гидроксистероиддегидрогеназу (ГСД), 3β -ГСД, 5α -редуктазу 1-го типа, десмолазу и, конечно же, ароматазу [9, 10]. Именно избыточная гормон-секретирующая активность адипоцитов выступает в качестве ключевого патогенетического звена СПЯ, который замыкает порочный патогенетический круг «ожирение – инсулинорезистентность – СПЯ». Так, согласно имеющимся данным, патогенетический каскад СПЯ базируется на следующих паттернах [11]:

- дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси;
- гиперандрогения;
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- дислипидемия;
- хроническое персистирующее воспаление;
- гипергомоцистеинемия.

При этом наиболее любопытной остается гипергомоцистеинемия, которая, согласно результатам метаанализа М. Murti и соавт., значимо чаще отмечается у пациенток с СПЯ: у данной когорты женщин уровень гомоцистеина в среднем на 23% выше, чем у здоровых пациенток [12]. Следует подчеркнуть, что гомоцистеин является универсальным эндотелий-повреждающим фактором, провоцируя формирование диссеминированных тромбов и являясь причиной ряда сердечно-сосудистых заболеваний и акушерских осложнений. Было доказано, что гипергомоцистеинемия, ассоциированная с СПЯ, способна вносить свой вклад в повышение риска репродуктивных потерь и формирование овulatoryной дисфункции (потенцируют ее наряду с гормональными и метаболическими факторами) [13].

Кроме того, важно отметить, что СПЯ может не только провоцировать развитие овulatoryной дисфункции, но и опосредованно влиять на имплантационную состоятельность эндометрия. В настоящее время доказано, что системное персистирующее воспаление, присущее данной когорте пациенток и подразумевающее значительное увеличение экспрессии ряда провоспалительных цитокинов и оксидативный стресс, которое наряду с СПЯ-индуцированной гипергомоцистеинемией может значимо снижать вероятность успешной имплантации (реализуя эндометриальный фактор infertility) и провоцировать неблагоприятные акушерские исходы [14].

Прямым клиническим исходом всех отмеченных патогенетических паттернов ожирения и ассоциированных с ним клинических состояний, безусловно, является бесплодие. Так, согласно результатам недавнего

исследования (2025) ($n=2875$), было доказано, что женщины с более высокими показателями индекса формы тела – ABSI (ОШ 1,65; $p=0,027$), индекса талии с поправкой на массу тела – WWI (ОШ 1,71; $p<0,001$), индекса округлости тела – BRI (ОШ 2,09; $p<0,001$), отношения талии к росту – WHtR (ОШ 2,09; $p<0,001$), отношения липопротеинов из группы не-ЛПВП к липопротеинам высокой плотности – NNHR (ОШ 1,71; $p=0,002$), относительной жировой массы – RFM (ОШ 2,09; $p<0,001$), ИМТ или BMI (ОШ 2,10; $p<0,001$) и окружности талии (ОШ 2,28; $p<0,001$) имеют более высокий риск развития бесплодия [15]. Аналогичные результаты были получены в ходе исследования ($n=3542$), согласно которому более высокие показатели ИМТ и окружности талии были ассоциированы с повышением риска развития женского бесплодия [16].

Таким образом, важно резюмировать, что ожирение является «крепким фундаментом» для реализации ряда ассоциированных клинических состояний, в том числе гинекологических (СПЯ и бесплодие). Столь многогранные, мультипотентные и всеобъемлющие патогенетические паттерны ожирения затрагивают каждую систему женского организма и со временем (при отсутствии лечения) лишь прогрессируют. В этой связи необходимо отметить, что в основе лечения ожирения должны лежать своевременные и легитимные стратегии с доказанной эффективностью. Именно поэтому мы переходим к конкретному алгоритму ведения женщины с верифицированным ожирением на основе действующих отечественных и международных гайдлайнов.

Алгоритм ведения женщины с ожирением на основе современных гайдлайнов

В настоящее время в Российской Федерации используются клинические рекомендации по лечению ожирения (2024), при этом недавно произошло обновление международного гайдлайна Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE, 2025) [17, 18]. В этой связи важно рассмотреть современные подходы к ведению пациенток с ожирением на основе данных гайдлайнов.

Немедикаментозное лечение

- Согласно отечественным (2024) и международным (NICE, 2025) рекомендациям, в основе коррекции массы тела лежит сбалансированное питание со сниженной калорийностью. Требуется расчет физиологической энергетической потребности (в зависимости от массы тела) с последующим урезанием калоража на 500–1000 ккал в сутки и последующей динамической коррекцией. При этом позицией международных рекомендаций (NICE, 2025) является соблюдение принципов здорового питания не только самой пациенткой, но и всеми членами ее семьи. Женщинам важно разъяснять, что ограничительные диеты не являются состоятельными, поскольку они не сбалансированы с нутритивной точки зрения, неэффективны в долгосрочной перспективе и могут нанести вред здоровью.

• Согласно рекомендациям NICE (2025), требуется соблюдение ключевых принципов закрепления полученного результата путем формирования позитивного психологического восприятия. Для этого клиницисту необходимо обсудить следующий «план действий»:

- 1) методы мотивации;
- 2) постановка целей и планирование способов их достижения;
- 3) предоставление обратной связи или поощрение за успехи;
- 4) поощрение самоконтроля и развитие на основе успеха;
- 5) обучение стратегиям внедрения изменений.

• Согласно отечественным (2024) и международным (NICE, 2025) рекомендациям, адекватная физическая нагрузка наряду с нормализацией питания является основой немедикаментозного лечения ожирения. Позиция отечественных рекомендаций: требуются регулярные аэробные упражнения в течение 150 мин в неделю с сохранением ежедневной аэробной активности в течение 225–420 мин в неделю.

Медикаментозное лечение ожирения

• Согласно отечественным рекомендациям (2024), медикаментозная терапия ожирения может быть назначена женщинам при неэффективности коррекции образа жизни и соблюдения всех отмеченных выше рекомендаций. Основным показанием выступает показатель $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ или $\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний. При этом позиция международных рекомендаций несколько отличается: медикаментозная поддержка может быть назначена, как только пациентка начнет соблюдать все отмеченные рекомендации без оценки конечного результата, а показатель ИМТ для назначения фармакотерапии будет различаться в зависимости от препарата.

• Согласно отечественным рекомендациям (2024), современный фармакологический арсенал клинициста включает (препараты, зарегистрированные на территории РФ): орлистат, сибутрамин, лираглутид и семаглутид (Велгия). Однако несколько позднее выхода данного протокола в Российской Федерации был зарегистрирован препарат, сочетающий свойства классических агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и агонистов глюкозависимого инсулинотропного полипептида, – тирзепатид (Тирзетта), оказывающий разнонаправленные «центральные» и метаболические эффекты. В настоящее время Американской диабетической ассоциацией тирзепатид охарактеризован как наиболее эффективный препарат для лечения ожирения и сахарного диабета [19].

• Согласно международным рекомендациям NICE (2025), показаниями для назначения медикаментозной терапии служат:

- орлистат – ИМТ 30 кг/м^2 или выше или ИМТ 28 кг/м^2 или более + наличие факторов риска;
- лираглутид – исходный ИМТ 35 кг/м^2 или выше + недиабетическая гипергликемия + высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний;

– семаглутид – по крайней мере 1 сопутствующее заболевание, связанное с ожирением, и исходный ИМТ $35,0 \text{ кг/м}^2$ или выше или исходный ИМТ от $30,0$ до $34,9 \text{ кг/м}^2$;

– тирзепатид – исходный ИМТ не менее 35 кг/м^2 + наличие как минимум одного сопутствующего заболевания, связанного с ожирением.

Таким образом, международные рекомендации более выборочно/избирательно подходят к выбору того или иного варианта фармакотерапии. Но, несмотря на это, в арсенале по-прежнему остаются доказанные и эффективные технологии – аГПП-1 (семаглутид и лираглутид) и тирзепатид. Исходя из всего сказанного, мы переходим к освещению дальнейшего ведения пациенток с ожирением и наличием репродуктивных проблем.

Современные возможности адъювантной терапии ожирения и ассоциированных с ним репродуктивных расстройств

Выше мы отметили глобальный поэтапный подход к ведению женщин с верифицированным ожирением, однако остается наиболее интересный вопрос: какими адъювантными технологиями для лечения ожирения и ассоциированных с ним гинекологических нозологий (СПЯ, бесплодие) в настоящий момент времени мы обладаем? Безусловно, речь прежде всего идет о мио-инозитоле – молекуле, обладающей «безграничным» потенциалом в комплексном ведении пациенток с ожирением. Важно отметить, что согласно международному гайдлайну ESHRE (2023) инозитол может использоваться у женщин с СПЯ, исходя из индивидуальных предпочтений, учитывая потенциал для улучшения метаболических показателей (в настоящее время доказательства эффективности имеются, но ограничены) [20]. Таким образом, возможность использования инозитола с целью адъювантного лечения СПЯ у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью является легитимным и научно обоснованным. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован препарат, содержащий мио-инозитол, α -лактальбумин и фолиевую кислоту (Иноферт Форте). Эффективность мио-инозитола в различных аспектах женского здоровья мы рассмотрим несколько ниже, а сейчас важно отметить роль дополнительных компонентов препарата. Если фолиевая кислота является хорошо знакомой молекулой в практике каждого акушера-гинеколога, поскольку входит в стандарты прегравидарной подготовки каждой женщины с целью профилактики развития дефектов нервной трубки плода (данный препарат может использоваться у пациенток с ожирением и СПЯ в качестве прегравидарной подготовки), то про α -лактальбумин известно не всем. В настоящее время доказано, что у пациенток, использующих препараты мио-инозитола, нередко отмечается развитие инозитолорезистентности, которая может снизить комплаентность и снизить позитивные ожидания эффективности адъювантной терапии. По имеющимся оценкам, данное явление затрагивает от 30 до 40% женщин [21–23]. При этом основными причинами развития мио-инозитолорези-

стенности выступают фармакологическая конкуренция с другими молекулами, использование лекарственных препаратов (ингибиторы протонной помпы, метформин, статины и другие), а также «занижение» эффективной терапевтической дозы использования мио-инозитола [24–26]. Однако независимо от причины решение данной проблемы остается универсальным – использование α -лактальбумина, который способен повысить на 1/3 биодоступность и сывороточную концентрацию мио-инозитола (на 32 и 30% соответственно) [27, 28]. Кроме того, данная молекула обладает и другими аддитивными эффектами, включая иммуномодулирующий, антиульцерогенный и антибактериальный эффекты [28]. Таким образом, «аккомпанементы» мио-инозитола в составе препарата оказывают хоть и вспомогательные, но не менее важные эффекты. И в этой связи мы переходим к «доказательной сводке» позитивного влияния мио-инозитола на различные аспекты женского здоровья.

Мио-инозитол в лечении ожирения и метаболических дисфункций

1. Согласно результатам метаанализа M. Zarezadeh и соавт. (2022), включавшего 891 женщину, доказано, что использование инозитолов способствует значимому снижению ИМТ ($p=0,028$). При этом авторы выявили, что наиболее значимым потенциалом в отношении лечения ожирения и нормализации метаболических показателей обладает именно мио-инозитол [29].

2. Согласно результатам метаанализа S. Mashayekh-Amiri и соавт. (2022), включавшего 690 пациенток, доказано, что частота возникновения гестационного сахарного диабета была значительно ниже в группе, принимавшей мио-инозитол (ОШ 0,32; $p<0,001$). Более того, уровень глюкозы натощак ($p<0,001$) в группе, принимавшей мио-инозитол, был значительно ниже, чем в контрольной группе. Частота возникновения гестационной гипертензии и преждевременных родов также была значительно ниже в группе, принимавшей мио-инозитол [30].

3. Согласно результатам исследования S. Arefhosseini и соавт. (2024) ($n=44$), доказано, что использование мио-инозитола способствует [31]:

- повышению экспрессии мРНК липопротеинов низкой плотности (подавляет их выработку);
- повышению экспрессии синтазы оксида азота (оказывает естественный вазодилатирующий эффект);
- значительному подавлению экспрессии рецептора, подобного лектиноокисидированным липопротеинам низкой плотности-1 (также подавляет выработку атерогенных липопротеинов).

4. Согласно результатам исследования T. Aghajani и соавт. (2024), доказано, что адъювантная терапия с использованием мио-инозитола способствовала значительному повышению экспрессии генов AMPK, АКТ и PDK-1, регулирующих передачу молекулярных сигналов инсулина ($p=0,019$, $p=0,049$ и $p=0,029$ соответственно). Действительно, все показатели инсулинорезистентно-

сти у пациенток с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени, использующих мио-инозитол ($p<0,05$), уменьшились в ходе исследования [32].

Мио-инозитол в комплексной терапии СПЯ

1. Согласно результатам метаанализа D. Greff и соавт. 2023 г. ($n=1691$), установлено, что у пациенток, использующих мио-инозитол, частота наличия регулярного менструального цикла увеличилась в 1,79 раза, чем в группе плацебо. В случае ИМТ, свободного тестостерона, общего тестостерона, андростендиона, глюкозы и уровня инсулина использование мио-инозитола способствовало значимому снижению данных показателей, в сравнении с плацебо [33].

2. Согласно результатам исследования P. Mellonie и соавт. (2024), показано, что использование мио-инозитола способствовало восстановлению регулярного менструального цикла у 68% пациенток ($n=90$) с СПЯ. Кроме того, было выявлено снижение уровней лютеинизирующего гормона ($p=0,002$), соотношения лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона ($p=0,0001$), уровня инсулина в сыворотке крови натощак ($p=0,041$) и уровня инсулинорезистентности ($p=0,041$) [34].

3. Согласно результатам рандомизированного клинического исследования P. Raj и соавт. 2024 г. ($n=80$), продемонстрировано, что использование мио-инозитола способствует значимому снижению ИМТ, уровня глюкозы и инсулина. Кроме того, у пациенток изучаемой когорты отмечено достоверное улучшение показателей липидного спектра ($p<0,0001$). Вместе с тем у 65% пациенток после использования мио-инозитола наблюдалась регуляция/нормализация менструального цикла, а частота спонтанной беременности была в 1,6 раза выше по сравнению с использованием метформина [35].

4. Согласно экспертному заключению A.S. Laganà и соавт. (2024), использование мио-инозитола у пациенток с СПЯ по эффективности сопоставимо с метформином, что позволяет их рекомендовать в комплексном лечении СПЯ [36].

Мио-инозитол в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий

1. Согласно данным A. Etrusco и соавт. (2024), мио-инозитол, в сравнении с D-хироинозитолом обладает наилучшим потенциалом в регуляции рецепции гранулезных клеток на стимуляцию фолликулостимулирующего гормона и созревание ооцитов. Установлено, что мио-инозитол снижает общее количество гонадотропинов, используемых с целью овариальной стимуляции при СПЯ и у женщин без СПЯ, и приводит к улучшению качества и ускорению созревания ооцитов, развития эмбриона и повышению частоты наступления беременности [37].

2. Согласно результатам исследования F. Seyedshohadaei и соавт. (2022), продемонстрировано, что использование мио-инозитола способствует увеличе-

нию среднего количества ооцитов, ооцитов на стадии мейоза II и 2 пронуклеусных эмбрионов, чем в контрольной группе. Кроме того, частота наступления клинической беременности и живорождения в группе миоинозитола также была значимо выше ($p=0,04$) [38].

3. Согласно результатам метаанализа J. Zhang и соавт. 2025 г. ($n=981$), установлено, что использование миоинозитола у женщин с СПЯ, в том числе без ожирения, способствует статистически значимому улучшению качества ооцитов (мейоз II) (ОШ 1,97) [39].

4. Согласно официальной позиции Польской ассоциации андрологии и Международной научной ассоциации поддержки и разработки медицинских технологий (2025), использование миоинозитола как у пациенток с СПЯ, так и без него, нуждающихся в применении вспомогательных репродуктивных технологий, перед стимуляцией яичников может положительно повлиять на дозировку гонадотропинов и продолжительность их использования, а также на качество ооцитов и эмбрионов, оплодотворение и частоту наступления клинической беременности [40].

Именно поэтому наиболее интересными остаются современные подходы к комплексной и адъювантной терапии СПЯ, ожирения и ассоциированных с ним гинекологических нозологий, в основе которой, по-прежнему, лежит использование патогенетически-обоснованной тера-

пии и инозитолов, данная позиция закреплена в действующих отечественных (СПЯ, РОАГ, 2024 г.) и международных рекомендациях ESHRE (2023 г.). В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован и активно используется препарат, содержащий миоинозитол, фолиевую кислоту и α -лактальбумин (Иноферт Форте), который обладает не только рядом эндокринно-метаболических, но и гинекологически-направленных персонифицированных предпочтений.

Заключение

Таким образом, важно резюмировать, что ожирение оказывает значимое негативное влияние на комплексное состояние женского здоровья. Избыточная провоспалительная и гормональная активность адипоцитов способствует повышению риска общесоматической и канцерогенной заболеваемости и смертности, а также реализует ключевые патогенетические механизмы ряда гинекологических нозологий, в том числе СПЯ и различных факторов бесплодия. В этой связи вывод остается один: своевременное лечение ожирения и нормализация массы тела – это лучшая профилактика общесоматической и гинекологической заболеваемости и смертности!

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1997.
- Phelps NH et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2024;403(10431):1027-50.
- Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025. London: World Obesity Federation, 2025.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Metabesity – патогенетические основы и возможности предикции. *Гинекология*. 2023;25(4).
Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B et al. Metabesity – pathogenetic foundations and possibilities of prediction. *Gynecology*. 2023;25(4) (in Russian).
- Venkatesh SS, Ferreira T, Benonisdottir S et al. Obesity and risk of female reproductive conditions: A Mendelian randomisation study. *PLoS medicine* 2022;19(2):1003679.
- Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A et al. Obstetric outcomes during delivery hospitalizations among obese pregnant women in the United States. *Sci Rep* 2022;12(1):6862.
- Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 2019;92:121-35.
- de Medeiros SF, Rodgers RJ, Norman RJ. Adipocyte and steroidogenic cell cross-talk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2021;27(4):771-96.
- O'Reilly MW et al. Understanding androgen action in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;143:277-84. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.04.008
- Su, Pingping, Chao Chen, Yun Sun. Physiopathology of polycystic ovary syndrome in endocrinology, metabolism and inflammation. *J Ovarian Res* 2025;18(1):34.
- Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M et al. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update* 2013;19(3):268-88.
- Kondapaneni V, Gutlapalli SD, Poudel S et al. Significance of homocysteine levels in the management of polycystic ovarian syndrome: a literature review. *Cureus* 2020;12(10).
- Ennab, Farah, William Atiomo. Obesity and female infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023;89:102336.
- Yu C, Wu H, Sun X et al. The association between obesity-related indicators and female infertility: the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2018. *Front Endocrinol* 2025;16:1588965.
- Tang J, Xu Y, Wang Z et al. Association between metabolic healthy obesity and female infertility: the national health and nutrition examination survey, 2013–2020. *BMC Public Health* 2023;23(1):1524.
- Ожирение. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024.
Fatness. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024. (in Russian).
- NICE guideline: Overweight and obesity management, 2025.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl 1):S167-S180.
- International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS). *ESHRE*, 2023.
- Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11(5).
- Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(2):131-5. DOI: 10.3109/09513590.2014.964640
- Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP et al. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocrine Practice* 2002;8(6):417-23.
- Garzon S, Laganà AS, Monastra G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiro-inositol or by glucose transporter inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15(9):697-703.

ЭВОЛЮЦИЯ ИНОЗИТОЛОВ!

МЫ СДЕЛАЛИ СВОЙ ВЫБОР



НОВЫЙ ИНОФЕРТ® ФОРТЕ!

КОМБИНАЦИЯ МИО-ИНОЗИТОЛА И α -ЛАКТАЛЬБУМИНА –
ДОСТИЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТА В 95% СЛУЧАЕВ^{1,2}



- Помогает восстановить менструальный цикл
- Помогает улучшить метаболический профиль
- Помогает восстановить овуляцию и повысить фертильность
- Способствует преодолению инсулинорезистентности и облегчению симптомов СПЯ

УДОБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

- 1 капсула 2 раза в сутки



Естественная помощь
в регуляции цикла
и подготовке к беременности



Список литературы:

1. Montanino Oliva et al. Journal of Ovarian Research (2018) 11:38 <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0411-2>.
2. Листок-вкладыш по применению Иноферт Форте.

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д. Свидетельства о государственной регистрации: ИНОФЕРТ № RU.77.99.11.003.R.001889.06.22 от 03.06.2022, ИНОФЕРТ ФОРТЕ № RU.77.99.11.003.R.003949.11.21 от 01.11.2021. Подробная информация содержится в листках-вкладышах. Если вы хотите сообщить о претензии к качеству продукции, пожалуйста, позвоните по тел. (495) 933-14-58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты safety-ru@italfarmaco.ru.



ООО «ИТФ», 115114, г. Москва,
ул. Летниковская,
д. 10, к. 4, ком. 56.
Тел.: +7 (495) 933-14-58
www.italfarmaco.ru

Подробнее на сайтах:
www.italfarmaco.ru и www.inofert.ru

ITFRU.INF/INFFVL.04.2024/01



БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

25. Lepore E, Lauretta R, Bianchini M et al. Inositols depletion and resistance: Principal mechanisms and therapeutic strategies. *Int J Molecular Sci* 2021;22(13):6796.
26. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(8):931-6.
27. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(2):131-5.
28. Monastra G, Sambuy Y, Ferruzza S et al. Alpha-lactalbumin effect on myo-inositol intestinal absorption: in vivo and in vitro. *Current Drug Delivery* 2018;15(9):1305-11.
29. Zarezadeh M, Dehghani A, Faghfour AH et al. Inositol supplementation and body mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Sci Pract* 2022;8(3):387-97.
30. Mashayekh-Amiri S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Abdolalipour S, Mirghafourvand M. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndrom* 2022;14(1):93.
31. Arefhosseini S, Ebrahimi-Mameghani M, Asghari S et al. Myo-inositol supplementation in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: Assessment of sirtuin-1 pathway, atherogenic and hematological parameters. *J Functional Foods* 2024;116:106197.
32. Aghajani T, Arefhosseini S, Ebrahimi-Mameghani M, Safaralizadeh R. The effect of myo-inositol supplementation on AMPK/PI3K/AKT pathway and insulin resistance in patients with NAFLD. *Food Sci Nutrition* 2024;12(10):7177-85.
33. Greff D, Juhász AE, Vancsa S et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reproduc Biol Endocrinol* 2023;21(1):10.
34. Mellonie P, Manivannan A, Thangaraj P, Logeswari BM. The effectiveness of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a prospective clinical study. *Cureus* 2024;16(2).
35. Raj P, Samal S, Chandrasekaran S et al. Comparison of Metformin and Myo-inositol on Clinical, Hormonal and Metabolic Profile of Patients with Polycystic Ovarian Syndrome: An Open-label Randomised Clinical Trial. *J Clin Diagnostic Res* 2024;18(1).
36. Laganà AS, Myers SH, Forte G et al. Inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: Now and the future. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2024;20(1-2):61-72.
37. Etrusco A, Laganà AS, Chiantera V et al. Myo-inositol in assisted reproductive technology from bench to bedside. *Trends Endocrinol Metabol* 2024;35(1):74-83.
38. Seyedshohadaei F, Abbasi S, Rezaie M et al. Myo-inositol effect on pregnancy outcomes in infertile women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A double-blind RCT. *Int J Reproduc Biomedicine* 2022;20(8):643.
39. Zhang J, Zhang H, Zhou W et al. Effect of myo-inositol supplementation in mixed ovarian response IVF cohort: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2025;16:1520362.
40. Wdowiak A, Bakalczuk S, Filip M et al. The clinical use of myo-inositol in IVF-ET: a position statement from the Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research and on PCOS (EGOI-PCOS), the Polish Society of Andrology, and the International Scientific Association for the Support and Development of Medical Technologies. *J Clin Med* 2025;14(2):558.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 02.09.2025

Поступила после рецензирования: 10.09.2025

Принята к публикации: 11.09.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 02.09.2025

Revised: 10.09.2025

Accepted: 11.09.2025



Оригинальная статья

Особенности течения беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе на фоне антифосфолипидного синдрома

Н.Ф. Кунешко¹, А.В. Ершов², А.В. Лазарчук^{2✉}, Ю.Э. Доброхотова³¹ ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница», Одинцовский родильный дом, г. Одинцово, Россия;² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉ arina.lazarchuk@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить эффект курса процедур плазмафереза на течение беременности у пациенток с привычным выкидышем на фоне антифосфолипидного синдрома.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 137 беременных с привычным выкидышем на фоне антифосфолипидного синдрома. 73 пациентки из основной группы, помимо стандартной терапии, прошли курс процедур плазмафереза по прерывистой методике на этапе прегравидарной подготовки. В группе сравнения, которая состояла из 64 пациенток, плазмаферез не проводили. В контрольную группу вошли 28 женщин с одноплодной, нормально протекающей беременностью, без отягощенного соматического анамнеза.

Результаты. Проведение курса процедур плазмафереза способствовало снижению угрозы самопроизвольного прерывания беременности на фоне антифосфолипидного синдрома в I триместре на 59,9%. Во II триместре угроза самопроизвольного выкидыша была ниже в основной группе по сравнению с группой сравнения в 2,7 раза. Также в основной группе в 1,8 раза реже встречались признаки плацентарной недостаточности, которые выявлялись при помощи ультразвукового исследования. В III триместре угроза преждевременных родов в группе сравнения встречалась в 1,9 раза чаще, чем в основной группе.

Закключение. После проведения курса плазмафереза в дополнение к стандартной терапии было продемонстрировано улучшение гемодинамики, снижение риска самопроизвольного прерывания беременности, преждевременных родов и частоты развития плацентарной недостаточности. Результаты исследования позволяют рекомендовать включение плазмафереза в курс прегравидарной подготовки женщин с антифосфолипидным синдромом.

Ключевые слова: привычный выкидыш, антифосфолипидный синдром, плазмаферез, прегравидарная подготовка.

Для цитирования: Кунешко Н.Ф., Ершов А.В., Лазарчук А.В., Доброхотова Ю.Э. Особенности течения беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе на фоне антифосфолипидного синдрома. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 63–67. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00674

Original Article

Pregnancy course characteristics in women with a history of recurrent miscarriage due to antiphospholipid syndrome

Nart F. Kuneshko¹, Anton V. Ershov², Arina V. Lazarchuk^{2✉}, Julia E. Dobrokhotova³¹ Odintsovo Regional Hospital, Odintsovo Maternity Hospital, Odintsovo, Russia;² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ arina.lazarchuk@mail.ru

Abstract

Aim. To evaluate the effect of the plasmapheresis procedures on the course of pregnancy in patients with recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome.

Materials and methods. The study included 137 pregnant women with recurrent miscarriage due to antiphospholipid syndrome. In addition to standard therapy, 73 patients from the main group underwent a course of plasmapheresis procedures using the intermittent method at the pre-conception care stage. In the comparison group, which consisted of 64 patients, plasmapheresis was not performed. The control group included 28 women with a singleton, normal pregnancy, without an aggravated somatic medical history.

Results. A course of plasmapheresis procedures contributed to a 59.9% reduction in the risk of spontaneous abortion due to antiphospholipid syndrome in the first trimester. In the second trimester, the risk of spontaneous miscarriage was 2.7 times lower in the main group compared to the comparison group. Also, in the main group, signs of placental insufficiency, which were detected using ultrasound, were 1.8 times less common. In the third trimester, the risk of premature birth in the comparison group was 1.9 times more common than in the main group.

Conclusion. After a course of plasmapheresis in addition to standard therapy, improved hemodynamics, a decrease in the risk of spontaneous abortion, premature birth and the incidence of placental insufficiency were demonstrated. The results of the study allow us to include plasmapheresis in the course of pre-conception care of women with antiphospholipid syndrome.

Keywords: recurrent miscarriage, threat of spontaneous abortion, antiphospholipid syndrome, plasmapheresis, pre-conception care, placental insufficiency.

For citation: Kuneshko N.F., Ershov A.V., Lazarchuk A.V., Dobrokhotova J.E. Pregnancy course characteristics in women with a history of recurrent miscarriage due to antiphospholipid syndrome. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 63–67 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00674

Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это протромботическое состояние, которое характеризуется сочетанием высокого уровня антифосфолипидных антител (АФА) в сыворотке крови и клинических проявлений, таких как акушерская патология или тромбозы [1]. К акушерской патологии, связанной с циркуляцией избыточного количества антител, можно отнести различные плацента-ассоциированные осложнения, так как плацента является основным органом-мишенью негативного воздействия АФА. К таким осложнениям относятся: привычный выкидыш, развитие преэклампсии и плацентарной недостаточности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и задержка роста плода [2].

По определению Всемирной организации здравоохранения, диагноз «Привычный выкидыш» устанавливается при наличии у женщины в анамнезе трех и более самопроизвольных аборт в срок до 22 нед беременности. От общего числа беременностей около 5% случаев приходится на привычный выкидыш [3], к основным причинам которого можно отнести эндокринные и обменные нарушения, генетические и анатомические особенности, тромбофилию, иммунные и аутоиммунные нарушения, психологическое состояние [4, 5].

АФС является причиной привычного выкидыша в 10–42% случаев, а без лечения в большинстве случаев беременности приводит к внутриутробной гибели плода [1, 6, 7]. Для невынашивания, ассоциированного с АФС, характерно прерывание беременности после 10-й недели внутриутробного развития, повторные ранние выкидыши, осложнение беременности тяжелой преэклампсией, требующей досрочного родоразрешения [8].

Основой профилактики и лечения беременных с АФС является антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия [9–11]. Кроме того, установлен положительный эффект использования экстракорпоральной гемокоррекции в акушерской практике [7, 12, 13], однако возможности применения плазмафереза на этапе прегравидарной подготовки пациенток с АФС остаются до сих пор мало изученными.

Цель исследования: оценить эффект курса процедур плазмафереза на течение беременности у пациенток с привычным выкидышем на фоне АФС.

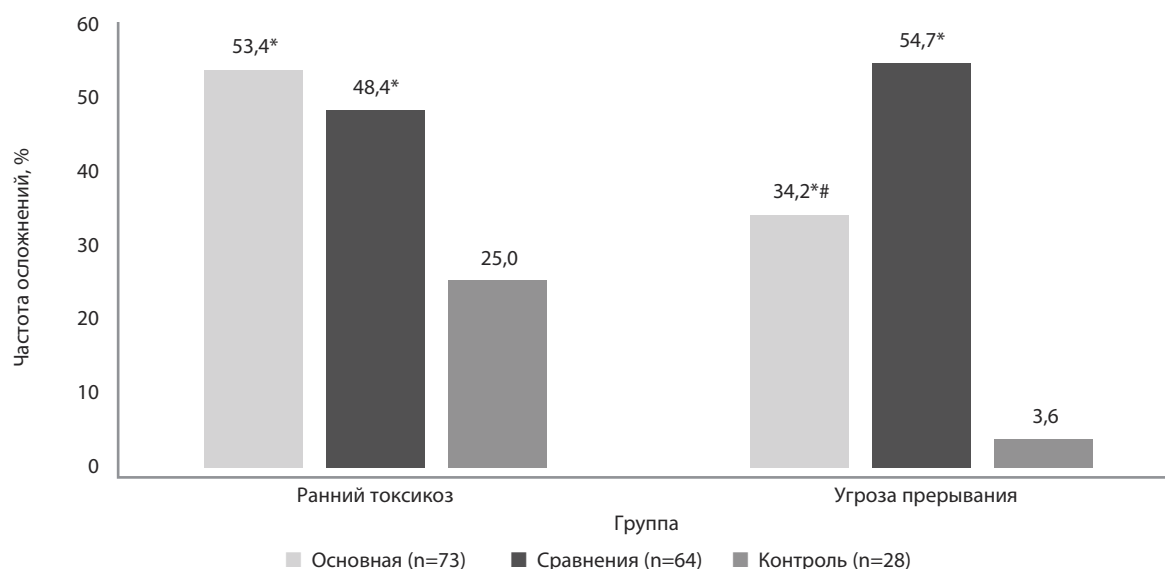
Материалы и методы

Для достижения поставленной цели на базе Женских консультаций №1 и №2 и Отдела охраны репродуктивного здоровья было проведено проспективное исследование, включавшее клинко-инструментальное и лабораторное обследование 137 беременных женщин в возрасте 22–32 года с диагнозом «привычный выкидыш на фоне антифосфолипидного синдрома». Согласно национальным клиническим рекомендациям всем женщинам в период прегравидарной подготовки была назначена профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений.

Пациенток разделили на две группы: в основной группе (n=73) стандартное лечение дополнили курсом из 7 сеансов плазмафереза, которые проводились по прерывистой методике. В группе сравнения (n=64) плазмаферез не проводили. Всем пациенткам по показаниям вводили низкомолекулярные гепарины на протяжении всей беременности. Контрольную группу составили 28 здоровых беременных женщин без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза.

Рис. 1. Осложнения I триместра беременности в исследуемых группах.

Fig. 1. First trimester of pregnancy complications in groups.

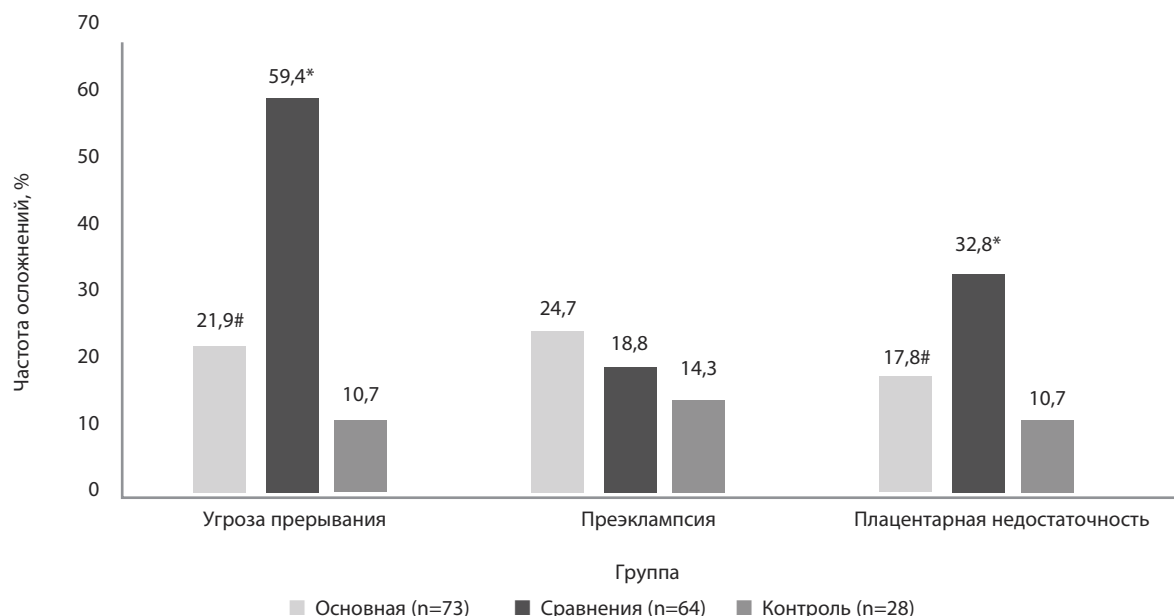


Примечание: * Наличие статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$; # Наличие статистически значимых отличий относительно группы сравнения, $p < 0,05$, критерий χ^2 или точный критерий Фишера.

Note: * Presence of statistically significant differences compared to the control group, $p < 0,05$; # Presence of statistically significant differences relative to the comparison group, $p < 0,05$, χ^2 test or Fisher's exact test.

Рис. 2. Осложнения II триместра беременности в исследуемых группах.

Fig. 2. The second trimester of pregnancy complications in groups.



Примечание: * Наличие статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$; # Наличие статистически значимых отличий относительно группы сравнения, $p < 0,05$, критерий χ^2 или точный критерий Фишера.

Note: * Presence of statistically significant differences compared to the control group, $p < 0,05$; # Presence of statistically significant differences relative to the comparison group, $p < 0,05$, χ^2 test or Fisher's exact test.

Рис. 3. Осложнения III триместра беременности в исследуемых группах.

Fig. 3. The III trimester complications of pregnancy in groups.



Примечание: * Наличие статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$; # Наличие статистически значимых отличий относительно группы сравнения, $p < 0,05$, критерий χ^2 или точный критерий Фишера.

Note: * Presence of statistically significant differences compared to the control group, $p < 0,05$; # Presence of statistically significant differences relative to the comparison group, $p < 0,05$, χ^2 test or Fisher's exact test.

Для статистической обработки данных использовались программные комплексы Statistica 10.0 и Microsoft Excel (США). Для анализа частот применяли таблицы сопряженности и критерий χ^2 (точный кри-

терий Фишера), который позволяет оценивать взаимосвязь между категориальными переменными. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамическое наблюдение за пациентками с момента прегравидарной подготовки до родоразрешения показало, что в I триместре ранний токсикоз наблюдался у 53,4% пациенток с АФС, в то время как в контрольной группе – лишь у 25% (рис. 1). Чаще всего угроза самопроизвольного выкидыша наблюдалась в группе сравнения, где она была зафиксирована у 54,7% беременных. Это на 59,9% больше ($p=0,016$) по сравнению с основной группой и превышает данный показатель в контрольной группе в 15,2 раза ($p=0,00001$).

Во II триместре также сохранялась высокая угроза самопроизвольного выкидыша в группе сравнения – 59,4%, что в 2,7 раза чаще по сравнению с основной группой ($p=0,0001$) и в 5,6 раза – по сравнению с контрольной группой ($p=0,00001$). По сравнению с I триместром частота угрозы самопроизвольного выкидыша в основной группе снизилась на 36% ($p=0,097$), в то время как в группе сравнения увеличилась на 8,6% ($p=0,59$), а в контрольной группе – в 3 раза ($p=0,61$). Преэклампсия была диагностирована у 34 (20,6%) беременных (рис. 2), при этом статистически значимых различий между группами по частоте данного осложнения не обнаружено. Признаки плацентарной недостаточности, выявленные при выполнении экспертного ультразвукового исследования, наблюдались у 37 (22,4%) женщин: в группе сравнения это осложнение встречалось в 1,8 раза чаще, чем в основной группе ($p=0,043$), и в 3,1 раза чаще, чем в контрольной группе ($p=0,038$).

В III триместре наиболее частым осложнением была угроза преждевременных родов, в группе сравнения она достигала 70,3% и была в 1,9 раза ($p=0,0001$) выше по сравнению с основной группой и в 3,3 раза ($p=0,00001$) по сравнению с контрольной (рис. 3). Преэклампсия выявлена у 35 (21,2%) беременных, признаки плацентарной недостаточности обнаружены у 29 (17,6%), а легкая степень гипоксии плода диагностирована у 20 (12,1%). Статистически значимой разницы по данным осложнениям не установлено, что свидетельствует об их равномерном распределении среди всех исследуемых групп. Однако нарушения гемодинамики по типу IA, определяемые с помощью ультразвукового исследования, были зарегистрированы чаще в группе сравнения: в 2,6 раза ($p=0,14$) по сравнению с основной группой и в 7,8 раза ($p=0,0099$) по сравнению с контрольной.

Обсуждение

Как известно, антифосфолипидные тела представляют собой разнородную группу иммуноглобулинов, воздействующих на фосфолипиды и кофакторы, а также их комплексы, входящие в состав мембран тромбоцитов, эндотелиоцитов, моноцитов и трофобласта [14, 15]. Это воздействие приводит к гиперкоагуляции и снижению ангиогенеза [11, 16], активации системы комплемента и развитию воспалительного процесса, нарушению миграции и апоптозу трофобластов, а также к прямому эмбриотоксическому эффекту [17].

Проведение плазмафереза способствует снижению выраженности аутоиммунного процесса, профилактике тромботических осложнений и улучшению перфузии плаценты за счет удаления из крови АФА, прокоагулянтных и провоспалительных маркеров, иммунных комплексов, некоторых молекул адгезии, атерогенных липопротеинов и вазопрессивных факторов [1, 6]. Многолетние клинические наблюдения показали положительный эффект эфферентной терапии в акушерской практике при различной экстрагенитальной патологии у беременных, наличии нейроэндокринного синдрома и АФС, лечении невынашивания беременности и бесплодия, преэклампсии и плацентарной недостаточности, кровотечений и гнойно-воспалительных заболеваний у родильниц [12, 18].

В нашем исследовании установлено, что проведение курса сеансов плазмафереза снижает угрозу самопроизвольного прерывания беременности на фоне АФС в среднем в 2 раза на протяжении всех трех триместров. Показано улучшение гемодинамики и снижение частоты развития плацентарной недостаточности.

В исследовании Д.К. Комилжановой при динамическом наблюдении за беременными пациентками с АФС, которым на этапе прегравидарной подготовки в комплексе мероприятий применялся плазмаферез, не выявило признаков нарушения маточно-плацентарного кровотока, в то время как у беременных без соответствующей подготовки в 100% случаев развивалось нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени, требовавшего стационарного лечения [19].

По данным Т.Н. Деминой, включение эфферентных методов в комплекс мероприятий двухэтапной прегравидарной подготовки женщин с высоким уровнем АФА способствует благополучному исходу беременности в 95,2% случаев [20].

Выводы

Таким образом, учитывая полученные данные о положительном влиянии плазмафереза на течение беременности у женщин с привычным выкидышем на фоне АФС, можно рекомендовать включение данного метода эфферентной терапии в алгоритм прегравидарной подготовки, что позволит улучшить репродуктивную функцию данной категории пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

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

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

Литература / References

1. Dodig S, Čepelak I. Antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome. *Biochem Med (Zagreb)* 2024;34(2):020504. DOI: 10.11613/BM.2024.020504
2. Rhein AK, Rabinovich A, Abuhasira R et al. Obstetric antiphospholipid syndrome carries an increased lifetime risk for obstetric and thrombotic complications—a population-based study. *Res Pract Thromb Haemost* 2024;8(4):102430. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102430
3. Петров Ю.А., Аридт И.Г., Бахтина А.С. Иммунологические аспекты невынашивания беременности. *Главный врач Юга России*. 2021;1(76):38–41. Petrov Yu.A., Aridit I.G., Baxtina A.S. Immunological aspects of miscarriage. *Chief Physician of the South of Russia*. 2021;1(76):38–41 (in Russian).
4. Волков В.Г., Ахильгова З.С. Факторы ранних потерь беременности. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;(1):66–72. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16597 Volkov V.G., Axilgova Z.S. Early pregnancy loss factors. *Bulletin of new Medical Technologies*. 2020;(1):66–72. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16597 (in Russian).
5. Румянцева З.С., Люманова Е.Ю., Волоцкая Н.И. и др. Предикторы неразвивающейся беременности и роль прегравидарной подготовки в профилактике повторных репродуктивных потерь. *Вятский медицинский вестник*. 2021;1(69):64–9. DOI: 10.24411/2220-7880-2021-10154 Rumyantseva Z.S., Lyumanova E.Yu., Voloczka N.I. et al. Predictors of non-developing pregnancy and the role of pre-gravidary training in the prevention of repeated reproductive losses. *Vyatka Medical Bulletin*. 2021;1(69):64–9. DOI: 10.24411/2220-7880-2021-10154 (in Russian).
6. Lee EE, Jun JK, Lee EB. Management of Women with Antiphospholipid Antibodies or Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *J Korean Med Sci* 2021;36(4):e24. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e24
7. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A et al. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med* 2022;11(3):675. DOI: 10.3390/jcm11030675
8. Менжинская И.В., Кашенцева М.М., Ионанидзе Т.Б. и др. Спектр антифосфолипидных антител у женщин с привычным невынашиванием беременности и их диагностическое значение. *Иммунология*. 2016;37(1):4–9. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-4-9 Menzhinskaya I.V., Kashentseva M.M., Ionanidze T.B. et al. Range of antiphospholipid antibodies in women with recurrent miscarriage and their diagnostic value. *Immunology*. 2016;37(1):4–9. (In Russian)]. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-4-9 (in Russian).
9. Ahn Y, Hawkins C, Pearson E, Kubler P. Diagnosis and management of antiphospholipid syndrome. *Aust Prescr* 2024;47(6):179–85. DOI: 10.18773/austprescr.2024.055
10. Bitsadze V, Khizroeva J, Lazarchuk A et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: is it the same as an adult? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2024;37(1):2390637. DOI: 10.1080/14767058.2024.2390637
11. Mineo C, Shaul PW, Bermas BL. The pathogenesis of obstetric APS: a 2023 update. *Clin Immunol* 2023;255:109745. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109745
12. Чермных С.В. Синдром эндогенной интоксикации в акушерстве. Часть 4. Лечебный плазмаферез (клиническая лекция). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2019;24(1):87–97. Chermnykh S.V. Endogenous intoxication syndrome in obstetrics. Part 4. Therapeutic plasmapheresis (clinical lecture). *Medical and social problems of the family*. 2019; 24(1):87–97 (in Russian).
13. Hoxha A, Favaro M, Calligaro A et al. Upgrading Therapy Strategy Improves Pregnancy Outcome in Antiphospholipid Syndrome: A Cohort Management Study. *Thromb Haemost* 2020;120(1):36–43. DOI: 10.1055/s-0039-1697665
14. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE et al. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022;28:10760296221088576. DOI: 10.1177/10760296221088576
15. Misasi R, Longo A, Recalchi S et al. Molecular Mechanisms of “Antiphospholipid Antibodies” and Their Paradoxical Role in the Pathogenesis of Seronegative APS. *Int J Mol Sci* 2020;21:8411. DOI: 10.3390/ijms21218411
16. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus* 2020;29(12):1571–93. DOI: 10.1177/0961203320950461
17. Urban ML, Bettiol A, Mattioli I et al. Comparison of treatments for the prevention of fetal growth restriction in obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2021;16(5):1357–67. DOI: 10.1007/s11739-020-02609-4
18. D'Ippolito S, Barbaro G, Paciullo C et al. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: New and Old Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2023;24(4):3195. DOI: 10.3390/ijms24043195
19. Комилжанова Д.К. Роль антифосфолипидного синдрома в профилактике невынашивания беременности. *Биология и интегративная медицина*. 2017;(5):21–7. Komilzhanova D.K. Role of antiphospholipid syndrome in preventing miscarriage. *Biology and integrative medicine*. 2017;(5):21–7 (in Russian).
20. Демина Т.Н. Тактика ведения беременности и родов у беременных с комбинированной формой тромбофилии. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2019;24(2):14–21. Demina T.N. Pregnancy and delivery management tactics in pregnant women with a combined form of thrombophilia. *Medical and social problems of the family*. 2019;24(2):14–21 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нарт Фарук Кунешко – канд. мед. наук, зам. глав. врача по акушерству и гинекологии, заведующий Единцовским родильным домом, ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница». E-mail: drnartfaruk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2754-5129

Антон Валерьевич Ершов – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5758-8552

Лазарчук Арина Владимировна – клин. ординатор каф. акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: arina.lazarchuk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2136-1641

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nart F. Kunesheko – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief doctor, Head of Odintsovo Maternity Hospital. E-mail: drnartfaruk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2754-5129

Anton V. Ershov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5758-8552

Arina V. Lazarchuk – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: arina.lazarchuk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2136-1641

Julia E. Dobrokhotova – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Поступила в редакцию: 10.03.2025

Поступила после рецензирования: 23.04.2025

Принята к публикации: 15.05.2025

Received: 10.03.2025

Revised: 23.04.2025

Accepted: 15.05.2025



Тирзепатид в практике акушера-гинеколога

М.Р. Оразов^{1✉}, В.Е. Радзинский¹, В.Е. Балан², Л.М. Михалева³, Е.Д. Долгов¹

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

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Актуальность проблемы ожирения во всем мире ежегодно экспоненциально растет. Практически половина взрослого населения планеты страдает избыточной массой тела или ожирением. В настоящее время неоспоримым остается факт того, что ожирение – это фундамент для реализации ряда соматических полисистемных нозологий, в том числе гинекологических и канцерогенных. Наиболее прочной остается взаимосвязь между избыточной массой тела/ожирением и пролиферативными болезнями эндометрия, включая гиперплазию и рак эндометрия. Показатели распространенности данных нозологий с каждым годом продолжают расти, являясь «зеркальным отражением» общемировых неблагоприятных изменений/тенденций. Целью данной статьи является оценка современной эпидемиологической ситуации в отношении ожирения и пролиферативных болезней эндометрия, раскрытие их ключевых патогенетических взаимосвязей и освещение современного менеджмента данных нозологий с использованием уникальных инновационных, комплексных, в том числе и фармакологических решений.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, рак эндометрия, гиперплазия эндометрия, тирзепатид, агонист рецепторов глюконоподобного пептида-1, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Балан В.Е., Михалева Л.М., Долгов Е.Д. Тирзепатид в практике акушера-гинеколога. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 68–74. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00675

Tirzepatide in the practice of obstetrician/gynecologist

Mekan R. Orazov^{1✉}, Viktor E. Radzinsky¹, Vera E. Balan², Lyudmila M. Mikhaleva³, Evgeny D. Dolgov¹

¹ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia;

³ Scientific Research Institute of Human Morphology named after academician A.P. Avtsyn Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

The relevance of the problem of obesity grows exponentially every year all over the world. Almost a half of the global adult population suffers from overweight or obesity. Today, the fact remains indisputable that obesity provides the basis for realization of a number of somatic polysystemic disease entities, including gynecological and carcinogenic ones. At the same time, the most strong is the correlation between overweight/obesity and proliferative diseases of the endometrium, such as endometrial hyperplasia and endometrial cancer. The prevalence rates of these disease entities continue to grow every year representing a “specular reflection” of global unfavorable changes/trends. The paper is aimed to assess current epidemiological situation for obesity and proliferative diseases of the endometrium, disclose the key pathogenetic links of those, and cover modern management of these disease entities involving the use of unique, innovative, complex solutions, including pharmacological ones.

Keywords: obesity, overweight, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, tirzepatide, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, glucose-dependent insulinotropic polypeptide.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Balan V.E., Mikhaleva L.M., Dolgov E.D. Tirzepatide in the practice of obstetrician/gynecologist. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 68–74 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00675

Ожирение в XXI в.: тяжелые реалии, лишенные перспектив

Художники выбирали человеческое тело в качестве объекта внимания с доисторических времен. До сих пор не утихают споры вокруг таинственной Венеры Виллендорфской – статуэтки, символизирующей плодородие и защиту от вымирания, возраст которой, по оценкам археологов, составляет более 30 тыс. лет. Статуэтка Венеры Виллендорфской – фигурка (найденная в 1908 г. в Австрии), высеченная из известняка, изображающая коренастую женщину с большой грудью, свисающим животом, крупными бедрами и ягодицами. Затем в свет вышли великие работы «Брак в Кане», «Портрет Маддалены Дони» и знаменитые «Рубенсовские женщины» – десятки картин, посвященных пышнотелым красави-

цам. Однако былое понимание эстетики не соответствовало полноценному и правильному пониманию женского здоровья, что и продемонстрировала медицинская наука еще в XIX столетии. Уже начиная с того времени, люди понимали, что есть «болезни богатей» (ожирение, подагра и др.), являющиеся своего рода расплатой за избыточное потребление пищи и разгульный образ жизни. И именно с того момента людям стало понятно, что лишний вес – это не дань эстетике своего времени, это «балласт», символизирующий системное «нездоровье».

А что в рутинных реалиях сегодняшнего дня? Как часто клиницист в течение своего рабочего дня наблюдает соматически здоровых пациенток, пришедших исключительно с целью скринингового обследования, пред-

писанного действующими стандартами акушерско-гинекологической помощи? К сожалению, ответ на этот риторический вопрос очень сложный, поскольку нам все еще трудно осознать, что в течение дня мы можем встретить лишь одну женщину, не имеющую коморбидного фона и перенесенных или имеющихся в данный момент хронических соматических нозологий, либо не встретить ее вовсе. Таковы реалии современного мира, с которыми нам, увы, приходится мириться. Представим ситуацию, в которой на прием к клиницисту приходит пациентка в возрасте 25 лет с целью планового (скринингового) обследования без хронических (в том числе гинекологических) заболеваний и отягощенного анамнеза. Но есть одно большое но – индекс массы тела (ИМТ) этой пациентки составляет 28 кг/м². И теперь необходимо задаться вопросом: здорова ли она? Безусловно, данная цифра не укладывается в критерии ожирения, а соответствует лишь избыточной массе тела, но легче от этого не становится, поскольку как избыточная масса тела, так и ожирение являются фундаментом реализации ряда полисистемных нозологий. И несмотря на то, что современное понимание «здоровья» человеческого организма с течением времени неизбежно «размывается» и для многих соответствует лишь отсутствию «видимых» болезней, клиницист обязан быть бдительным и реагировать на выявленные отклонения незамедлительно.

В настоящее время, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, ожирение определяется как хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистые заболевания [1]. Таким образом, ожирение не является «классической» болезнью, а представляет собой «патогенетический фундамент» для полисистемного нозологического «небоскреба». При этом «проблемой в квадрате» остается поразительная распространенность ожирения в мире, которое, как бы не было удивительно, только растет. Мы наблюдаем парадоксальную вовлеченность мирового медицинского сообщества в решение ряда «пандемических» проблем, включая ожирение, однако все усилия и огромное количество финансов, вложенных в решение данной проблемы, не привели ни к чему. По последним данным (2025 г.), 43% взрослых людей по всему миру имеют избыточную массу тела и 16% – ожирение [2]. При этом наиболее парадоксальным является «эпиде-

миологический всплеск» ожирения, который произошел в период с 1990 по 2022 г., в ходе которого его распространенность увеличилась более чем в 2 раза, а среди детей и подростков – в 4 раза [3, 4]! И данная тенденция не смогла не повлиять на общую заболеваемость женщин, в особенности онкологическими нозологиями. Согласно статистическим данным США, только с 2024 по 2025 г. произошло значимое увеличение заболеваемости и смертности женщин от всех онкологических заболеваний в стране: на 16,5 тыс. и 5,3 тыс. случаев. При этом та же динамика отмечается и в случае злокачественных новообразований органов (ЗНО) репродуктивной системы, однако наиболее значимый прирост отмечался у рака эндометрия: +1,3 тыс. случаев и +600 случаев соответственно [5, 6]. В настоящее время доказана прочная ассоциация между избыточной массой тела/ожирением и рисками реализации ряда онкологических заболеваний – от рака эндометрия (наиболее значимо) до множественной миеломы (табл. 1) [7].

Таким образом, важно отметить, что ожирение является одним из главных факторов повышения заболеваемости и смертности от ряда полисистемных нозологий (особенно онкологических). В этой связи необходимо рассмотреть взаимосвязь между избыточной массой тела/ожирением и пролиферативными болезнями эндометрия как с наиболее прочно ассоциированными с ними заболеваниями.

Пролиферативные болезни эндометрия на фоне пандемии ожирения

Относительно недавно (в 2020 г.) в мире произошло значимое и, с одной стороны, революционное событие – знаменитый переход рака эндометрия на 2-е место в структуре заболеваемости и 3-е место в структуре смертности от ЗНО органов репродуктивной системы [8]. Революционность этого события прежде всего связана с долгим «господством» рака шейки матки в данной позиции, однако мировая пандемия ожирения внесла свои коррективы. Результаты недавнего исследования J. Нео и соавт. (2025), включавшего 935 600 женщин, в очередной раз подтвердили значимое влияние ожирения на риск реализации эндометриального рака (повышение риска как минимум в 2 раза!), при этом абдоминальное ожирение независимо от показателя ИМТ также повышает риск, но уже в 2–4 раза [9]. Также важно отметить данные, полученные испанскими коллегами (2025), проанализировавшими 198 710 случаев госпитализации по поводу рака эндометрия. Было доказано, что

Таблица 1. Доказанные ассоциации между избыточной массой тела/ожирением и различными ЗНО
Table 1. Proven associations of overweight/obesity with various malignant neoplasms (MNs)

ЗНО репродуктивной системы	ЗНО желудочно-кишечного тракта	Другие ЗНО
Рак эндометрия	Колоректальный рак	Менингиома
Рак молочной железы	Рак желудка	Рак щитовидной железы
Рак яичников	Рак желчного пузыря	Множественная миелома
–	Гепатоцеллюлярная карцинома	–

ровно 1/3 пациенток данной когорты (33,9%) имела верифицированное ожирение и 18% из них – ожирение 3-й степени [10]. В настоящее время не оставляет сомнений негативное влияние каждого «лишнего килограмма» на риск реализации эндометриального рака: согласно имеющимся данным, повышение ИМТ на 5 кг/м² повышает риск на 54% [11].

В подтверждение отмеченных выше тезисов важно упомянуть результаты недавнего исследования Z. Li и соавт. (2025), доказавших, что наиболее значимыми факторами риска эндометриальной гиперпролиферации являются [12]:

- высокий показатель ИМТ (избыточная масса тела или ожирение) – 1-е место;
- раннее менархе;
- синдром поликистозных яичников;
- СД.

Однако полученные данные не отменяют «классического трио» (триада Бохмана), провоцирующего развитие гиперплазии и рака эндометрия, которое позволяет стратифицировать пациентку в группу риска с «порога медицинского кабинета» (академик В.Е. Радзинский): ожирение, СД и артериальная гипертензия, совместнократно повышающие риски развития эндометриальной гиперпролиферации. Доказано, что только сочетание ожирения и СД потенцирует риск рака эндометрия на 72% [13]!

Исходя из сказанного, важно отметить, что рак эндометрия на современном этапе является предотвратимой проблемой с тяжелыми последствиями. Именно поэтому основная причина манифестации эндометриального канцера сегодня – это сочетание двух главных факторов: недооценки своего состояния самой женщиной и несвоевременное оказание медицинской помощи клиницистом. В идеалистичной «картине мира» стратификация пациентки в группу риска по раку эндометрия и его профилактика должны проходить еще «на пороге» медицинского кабинета (как только мы визуально определили наличие избыточной массы тела), однако на практике так происходит далеко не всегда. Чаще всего к клиницисту обращается тучная пациентка с жалобами на аномальные маточные кровотечения, и проводимый диагностический поиск приводит нас к очевидно вероятному диагнозу – гиперплазии эндометрия, являющейся переходным «мостом» к эндометриальному раку. Согласно классическому определению, гиперплазия эндометрия – это патологическое состояние, характеризующееся утолщением эндометрия

вследствие избыточной клеточной пролиферации и нарушения соотношения между железами и стромой эндометрия, при этом в настоящее время выделяют гиперплазию эндометрия без атипии (с наиболее благоприятным течением, невысоким риском малигнизации и пулом возможностей для консервативного лечения) и атипичную форму заболевания (с высоким риском малигнизации и предпочтительным хирургическим радикальным лечением) [14, 15]. По последним оценкам, распространенность гиперплазии эндометрия с атипией составляет 16,8 случая, а для неатипичной формы заболевания – 121 случай на 100 тыс. женщин [16]. Таким образом, наиболее актуальной с точки зрения распространенности и возможности использования консервативных стратегий является гиперплазия эндометрия без атипии, однако у обеих форм заболевания (наряду с раком эндометрия) отмечаются схожие патогенетические механизмы, ассоциированные с наличием избыточной массой тела и ожирением, к которым относятся:

- хроническое латентное генерализованное воспаление. Доказано, что аномальный иммунный ответ, дисбаланс цитокинов и факторов роста способствуют избыточной пролиферации (в том числе и эндометрия) [17];
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Доказано, что данные факторы индуцируют гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов и факторов роста (в частности, инсулиноподобного фактора роста) [18, 19];
- гормональная дисрегуляция. Доказано, что у пациенток с ожирением адипоциты приобретают секреторно-активный фенотип. В настоящее время известно, что адипоциты секретируют ряд биологически-активных молекул, одними из которых являются эстрогены (табл. 2). Избыточный внегонадный синтез эстрогенов адипоцитами приводит к избыточной и неконтролируемой пролиферации эндометриального компартмента, провоцируя развитие гиперплазии и впоследствии рака эндометрия [20, 21];
- нарушение кишечного микробиома. Доказано, что дисбиоз кишечной микробиоты может приводить к аномальной активности β-глюкуронидазы, деконъюгирующей эстрогены и повышающей их всасывание в крови и системное взаимодействие с ER-рецепторами. Подобные изменения также могут быть причиной системной гиперэстрогении и провоцируют развитие эндометриальной гиперпролиферации [22].

Таким образом, патогенетическая связь между ожирением и гиперплазией эндометрия является мульти-

Таблица 2. Секреторный потенциал жировых клеток [21] Table 2. Adipocyte secretory potential [21]		
Адипокины	Стероиды	Особые агенты
Лептин	Тестостерон	Висфатин
Адипонектин	Андростендион	Апелин
Резистин	Кортизол	Интерлейкин-6
Хемерин	Эстрадиол	Фактор некроза опухоли-α
Ретинол-связывающий белок-4	Эстрон	Хемоаттрактантный белок моноцитов-1
		Ингибитор активатора плазминогена

факториальной, однако единым и нерушимым остается одно – ожирение остается первопричиной эндометриальной гиперпролиферации у данной когорты пациенток. При этом клиницисту принципиально важно понимать, что гиперплазия эндометрия – это промежуточное состояние (а у пациенток с канцерогенными рисками – премалигнантной), которое необходимо лечить «здесь и сейчас», и кроме лечения самого «морфологического субстрата» (в частности, с использованием гормонотерапии) необходимо купировать первопричину для предотвращения дальнейших рецидивов и нивелирования риска реализации эндометриального рака.

В этой связи терапия эндометриальной гиперплазии у данной группы пациенток должна быть комплексной:

- достижение морфологического регресса гиперплазии эндометрия на фоне гормонотерапии с использованием гестагенов (в случае гиперплазии эндометрия без атипии) или радикальное оперативное лечение (в случае атипичной гиперплазии эндометрия);
- эффективное лечение ожирения и поддержание достигнутого результата с целью долгосрочной поддержки качества жизни женщины и снижения канцерогенных рисков.

Современные терапевтические стратегии лечения гиперплазии эндометрия без атипии, согласно отечественным и международным рекомендациям, подразумевают использование левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) в качестве терапии 1-й линии, поскольку данная терапия приводит к морфологическому регрессу гиперплазии эндометрия без атипии у абсолютного большинства женщин [15, 23]. Пациенткам, отказавшимся от использования ЛНГ-ВМС или имеющим противопоказания к ее использованию, должна быть предложена терапия пероральными гестагенами (например, норэтистерона ацетат – единственный гестаген с зарегистрированным показанием к лечению гиперплазии эндометрия), эффективность которой несколько ниже. При этом клиницист обязан оценивать эффективность назначенного лечения в динамике через 6 мес от начала терапии (в случае отсутствия морфологического регресса может быть назначен повторный курс лечения гестагенами).

В случае атипичной формы гиперплазии эндометрия наиболее предпочтительной является радикальная хирургическая тактика лечения, однако женщинам, желающим реализовать репродуктивную функцию, может быть назначена консервативная терапия после консультации с онкологом. При этом в случае отсутствия позитивной динамики спустя 6 мес от начала терапии также необходимо рассмотреть возможность хирургического лечения.

Параллельно с терапией гиперплазии эндометрия клиницист обязан приступить к эффективному лечению ожирения. Принципиально важно помнить, что комплексное лечение ожирения (в том числе фармакотерапия) не является изолированной прерогативой эндокринолога, поскольку действующие отечественные рекомендации (2024 г.) адресованы клиницистам

11 специальностей, включая акушеров-гинекологов (Приложение А2) [24].

Вместе с тем, согласно данному протоколу, в основе лечения ожирения по-прежнему лежит модификация образа жизни, подразумевающая сбалансированное питание с ограничением калоража (на 500–700 ккал) и адекватной физической активностью (сочетание аэробных нагрузок 150 мин в неделю с анаэробными/силовыми тренировками). В случае неэффективности модификации образа жизни пациентке с ИМТ ≥ 30 кг/м² или при ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний будет показана вес-редуцирующая фармакотерапия. Классическим арсеналом фармакотерапии ожирения на сегодняшний день являются хорошо зарекомендовавшие себя орлистат, сибутрамин (в том числе в сочетании с метформин), лираглутид и семаглутид [24]. Однако недавно во всем мире в целом и в Российской Федерации в частности произошла настоящая революция в лекарственной терапии ожирения – в рутинную клиническую практику вошел уникальный препарат под названием тирзепатид (Тирзетта), ключевые особенности которого мы отметили ниже.

Тирзепатид: вчера, сегодня, завтра

Тирзепатид – это инновационный двойной агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP). Впервые данный препарат был одобрен FDA в США в 2022 г. для лечения СД 2. Биохимическая структура тирзепатида представлена линейной пептидной молекулой, состоящей из 39 аминокислот и «упакованной» в сложную структуру за счет конъюгации с фрагментной жирной кислотой [25, 26]. Данные особенности тирзепатида обуславливают его уникальный фармакокинетический профиль [27–29]:

- обратимое нековалентное связывание с альбуминами крови;
- постепенное достижение максимальной концентрации в крови (через 1–2 сут);
- длительный период полувыведения (116,7 ч).

Столь уникальный фармакокинетический профиль позволяет достичь максимальной комплаентности у пациенток, поскольку режим использования «1 раз в неделю» не вызывает психологического дискомфорта и не формирует негативные установки при использовании фармакотерапии.

Вместе с тем тирзепатид также обладает и уникальным механизмом действия. Еще совсем недавно мир потрясли инновационные решения в терапии СД 2 и ожирения в виде изолированных аГПП-1 (семаглутид и лираглутид), однако уже сегодня появилось еще более уникальное решение, обладающее дополнительной агонистической активностью к рецепторам глюкозозависимого инсулиотропного полипептида в жировой ткани и головном мозге. Двойная агонистическая активность тирзепатида позволяет не только подавлять моторику желудка и снижать аппетит, но и значимо

Таблица 3. Доказательное резюме использования тирзепатида в реальной клинической практике [34–39] Table 3. Evidence-based summary of the use of tirzepatide in real clinical practice [34–39]		
Исследование	Тип исследования	Результаты
A. Gastaldelli и соавт. (2022)	Мультицентровое рандомизированное клиническое исследование (n=502)	Значимое снижение процентного содержания жира в печени в сравнении с инсулином деглудеком ($p<0,0001$)
J.P. Frias и соавт. (2021)	Клинические испытания 3-й фазы (n=1879)	Более значимое снижение уровня гликированного гемоглобина и массы тела в сравнении с семаглутидом ($p<0,001$)
T. Heise и соавт. (2023)	Рандомизированное двойное слепое исследование (n=117)	Наибольшее снижение массы тела и общей жировой массы на фоне использования тирзепатида в сравнении с семаглутидом и плацебо ($p<0,001$ и $p=0,001$)
A.M. Jastreboff и соавт. (2025)	Клинические испытания 3-й фазы (n=2539)	Была доказана эффективность длительной терапии тирзепатидом (176 нед) при использовании различных доз препарата: 5 мг (-12,3%), 10 мг (-18,7%) и 15 мг (-19,7%). СД встречался в 10 раз ниже в группе тирзепатида в сравнении с плацебо ($p<0,001$)
M.A. Abu-Alsaud и соавт. (2025)	Метаанализ (n=4301)	В сравнении с инсулином: наибольшее снижение уровня гликированного гемоглобина; наибольшее снижение массы тела; наименьший риск развития гипогликемии (относительный риск 0,39–0,47)
C.K. Martin и соавт. (2025)	Плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование (n=114)	Значимое снижение потребления энергии уже на 3-й неделе использования ($p<0,0001$); эффективное снижение общего аппетита, тяги к еде, склонности к перееданию и чувства голода

повышать чувствительность тканей к инсулину и стимулировать его секрецию [30, 31]. Исходя из всех отмеченных характеристик тирзепатида, Американская диабетическая ассоциация (ADA) характеризует его как один из наиболее эффективных препаратов для нормализации гликемического профиля и снижения массы тела (эффект более выражен, чем у изолированных агПП-1 – семаглутида и лираглутида) [32, 33]. В этой связи важно отметить результаты использования тирзепатида в реальной клинической практике в формате «доказательного резюме» (табл. 3).

Таким образом, важно резюмировать, что тирзепатид является эффективной и безопасной терапией ожирения и нарушений углеводного обмена. Данные свойства позволяют использовать тирзепатид у пациенток с эндометриальной гиперплазией на фоне ожирения (в сочетании с основной гестагенотерапией!), что позволит не только предотвратить рецидивы заболевания, но и злокачественную гиперпролиферацию в дальнейшем. В этой связи мы представляем реальный «клинический кейс» использования тирзепатида в комплексной терапии гиперплазии эндометрия у пациентки, обратившейся за помощью к акушеру-гинекологу.

Клинический случай

На прием к акушеру-гинекологу обратилась пациентка 25 лет с жалобами на повторные эпизоды аномальных маточных кровотечений (АМК).

Семейный анамнез: мать страдает СД 2 и ожирением, в 36 лет была проведена гистерэктомия по поводу рака эндометрия.

Анамнез заболевания: 5 лет назад у пациентки отмечался эпизод АМК. В ходе морфологического исследования биоптата эндометрия была верифицирована ги-

перплазия эндометрия без атипии, по поводу чего был проведен курс гормональной терапии норэтистерона ацетатом (достигнут полный морфологический регресс). Спустя 3 года у пациентки отмечался повторный эпизод АМК, причиной которого стал рецидив гиперплазии эндометрия без атипии, по поводу которого также проводилась гормонотерапия другой группой гестагенов, без морфологического контроля за состоянием эндометрия. За последние 2 года 4-й эпизод АМК.

Страдает ожирением в течение последних 6 лет (несколько лет назад использовала сибутрамин с целью снижения массы тела – без значимого результата).

Исходя из данных анамнеза, основной причиной рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии послужило именно ожирение. Известен постулат о том, что несмотря на более высокую эффективность ЛНГ-ВМС в сравнении с пероральными гестагенами после отмены 6-месячного курса терапии частота рецидивов в обеих группах через 2 года достигает до 40%. Рецидивы значительной эндометриальной гиперплазии чаще возникают у пациенток с ИМТ \geq 35 кг/м².

Гинекологический анамнез: менархе в 12 лет, менструальный цикл регулярный, без особенностей.

Объективно: верифицируется абдоминальное ожирение (окружность талии – 94 см). ИМТ=36,2 кг/м².

Пациентке был назначен план лабораторного и инструментального (сонографическое исследование органов малого таза) обследования.

Особенности лабораторного обследования: отмечается снижение гемоглобина до 101 г/л, снижение уровня ферритина до 10 мкг/л.

Особенности инструментального обследования: по данным эхографии отмечается диффузное утолщение эндометрия до 24 мм, структура эндометрия неоднородна.

По urgentным показаниям пациентка была направлена на гистероскопическое исследование с целью проведения мультифокальной биопсии эндометрия для морфологической оценки образцов эндометрия.

Патоморфологическое заключение: гиперплазия эндометрия без атипии.

После получения результатов патоморфологического исследования нами был сформирован заключительный диагноз.

Основной диагноз: железистая гиперплазия эндометрия без атипии – рецидив (N85.0).

Осложнение основного диагноза: другие уточненные аномальные кровотечения из матки (N93.8).

Сопутствующий диагноз: железодефицитная анемия легкой степени тяжести (D50.0), ожирение 2-й степени (E66.0).

Пациентке была назначена патогенетическая гормональная терапия гиперплазии эндометрия с использованием ЛНГ-ВМС. Параллельно совместно с эндокринологом женщина была проконсультирована по вопросам модификации образа жизни и фармакотерапии с целью коррекции ожирения. Принимая во внимание рецидивирующее течение болезни и высокие канцерогенные риски эндометрия, пациентке был назначен тирзепатид (первый отечественный препарат Тирзетта) по схеме, согласно действующей инструкции к препарату (стартовая доза – 2,5 мг подкожно 1 раз в неделю и постепенное повышение дозы на 2,5 мг каждые 4 нед). Вместе с тем была назначена терапия железодефицитной анемии с использованием протеина сукцинилата железа (III) (Ферлатум фол) по схеме, согласно инструкции к препарату.

Принимая во внимание исходно высокие канцерогенные риски и рецидивирующее течение болезни, было принято решение о необходимости первой контрольной биопсии эндометрия спустя 3 мес на фоне ЛНГ-ВМС: зафиксирован полный морфологический регресс эндометриальной гиперплазии по данным гистологического исследования. В ходе использования препарата Тирзетта совместно с коррекцией образа жизни у пациентки отмечалось значимое снижение массы тела на 15%, с позитивной динамикой терапия была продолжена в дозе 10 мг с последующей титрацией согласно инструкции. Следует подчеркнуть, что на фоне использования отечественного препарата Тирзетта у пациентки не регистрировались значимые побочные эффекты, что свидетельствует о хорошей переносимости. Через 6 мес была проведена повторная пайпель-биопсия эндометрия – отмечался стойкий морфологический регресс гиперплазии эндометрия. В настоя-

щее время на фоне патогенетически-обоснованной фармакотерапии ожирения пациентка достигла показателя ИМТ 26,4 кг/м². Мониторинг за состоянием здоровья продолжается и в настоящее время.

Заключение

Исходя из всего сказанного, важно резюмировать, что ожирение по-прежнему остается нерешенной проблемой пандемийного характера. В настоящее время доказано, что как избыточная масса тела, так и ожирение являются базисом для реализации полисистемной соматической заболеваемости, в том числе гинекологической и канцерогенной. Без всякого сомнения, остается доказанным факт, что ожирение наряду с инсулинорезистентностью является ведущей причиной пролиферативных болезней эндометрия, включая гиперплазию и рак эндометрия.

Вместе с тем важно понимать, что рак эндометрия – это терминальное «состояние-упущение», связанное прежде всего с неэффективной диспансеризацией женщины и отсутствием стратификации женщин в группу риска по данной нозологии. Однако гиперплазия эндометрия – это промежуточное/премалигнантное состояние (у пациенток с исходно высокими канцерогенными рисками!), в рамках которого клиницист все еще обладает рядом консервативных методов коррекции и профилактики рецидивирования заболевания, способным нивелировать риски эндометриального канцера «здесь и сейчас». Безусловно, в основе лечения гиперплазии эндометрия, в частности неатипичной формы, лежит эффективная и патогенетически-направленная гормонотерапия с использованием гестагенов, но вместе с тем ни в коем случае нельзя забывать о метаболизм-модифицирующей коррекции ожирения.

Эффективная терапия ожирения – это основа профилактики возврата гиперплазии эндометрия *de novo* в ближайшем и рака эндометрия в отдаленном будущем. При этом наиболее инновационным и эффективным фармакологическим методом коррекции ожирения на сегодняшний день является тирзепатид (первый отечественный препарат Тирзетта), обладающий разнонаправленным позитивным эффектом на метаболические показатели. Таким образом, в настоящее время мы обладаем безграничным потенциалом для фармакотерапии ожирения, который немаловажен для повседневной гинекологической практики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1997.
- Ueda Yamaguchi N et al. Global Perspectives on Obesity and Being Overweight: A Bibliometric Analysis in Relation to Sustainable Development Goals. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2025;22(2):146.
- Phelps NH et al. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2024;403(10431):1027-50.
- World Health Organization. Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: a cancer journal for clinicians* 2024;74(1).
- Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN et al. *Cancer statistics* 2025;75(1).

7. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 2019;92:121-35.
8. Liang B et al. Epidemiology, molecular typing, microbiome-immune interactions and treatment strategies of endometrial cancer: a review. *Frontiers in Immunology* 2025;16:1595638.
9. Heo J, Oh H, Song YS et al. Impact of Changes in Obesity and Abdominal Obesity on Endometrial Cancer Risk in Young Korean Women: A Nationwide Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2025. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-25-0615
10. Oh Y, Baloch AS, Gupta S. The obesity paradox in endometrial cancer: Epidemiology of obesity among endometrial cancer patients and impact on inpatient hospitalization outcomes. 2025. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30–June 3, 2025; Chicago, IL.
11. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2022. 399(10333):1412-28.
12. Li Z, Yin J, Liu Y, Zeng F. A risk prediction model for endometrial hyperplasia/endometrial carcinoma in premenopausal women. *Scientific Reports* 2025;15(1):1019.
13. Li W, Gu Y, Liu S et al. GLP1R inhibits the progression of endometrial carcinoma through activation of cAMP/PKA pathway. *J Clin Lab Anal* 2022;36(10):e24604.
14. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology* 2020;76(1):151-6.
15. Гиперплазия эндометрия. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. Endometrial hyperplasia. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024 (in Russian).
16. Núñez-Troconis J. Endometrial hyperplasia: a narrative review on its pathogenesis, risk factors and diagnosis. *Investigación Clínica* 2025;66(1):101-15.
17. Tripathi S, Sharma Y, Kumar D. Unveiling the link between chronic inflammation and cancer. *Metabolism Open* 2025;100347.
18. Szablewski L. Insulin resistance: The increased risk of cancers. *Current Oncology* 2024;31(2):998–1027.
19. Yang X, Wang JL The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: A review. *Frontiers in Oncology* 2019;9:1-14.
20. American Cancer Society medical and editorial content team. Endometrial cancer risk factors endometrial cancer causes, risk factors, and prevention. 2025, February. URL: cancer.org
21. de Medeiros SF, Rodgers RJ, Norman RJ. Adipocyte and steroidogenic cell cross-talk in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update* 2021;27(4):771-96.
22. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen–gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas* 2017;103:45-53.
23. Li L, Zhu L. Chinese guidelines on the management of endometrial hyperplasia. *Eur J Surg Oncol* 2024;50:108391.
24. Ожирение. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. Fatness. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024. (in Russian).
25. Tirzepatide (Mounjaro) for type 2 diabetes. *Med Lett Drugs Ther* 2022;64(1654):105-7.
26. Wang L. Designing a dual GLP-I R/GIPR agonist from tirzepatide: Comparing residues between tirzepatide, GLP-I, and GIP. *Drug Des Dev Ther* 2022;16:1547–60.
27. Furihata K, Mimura H, Urva S et al. A phase 1 multiple-ascending dose study of tirzepatide in Japanese participants with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2022;24: 239-246.
28. Coskun T et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018;18: 3-14.
29. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Балан В.Е., Долгов Е.Д. Медикаментозная терапия ожирения в рутинных реалиях: эффективность и безопасность тирзепатида. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025;6(4):92-8. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Balan V.E., Dolgov E.D. Drug therapy of obesity in routine realities: efficacy and safety of tirzepatide. *Clinical review for general practice*. 2025;6(4):92-8 (in Russian).
30. Samms RJ et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. *J Clin Invest* 2021;131:e146353.
31. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D et al. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. *Molecules* 2022;27(13):4315.
32. Gao L, Lee BW, Chawla M et al. Tirzepatide versus insulin glargine as second-line or third-line therapy in type 2 diabetes in the Asia-Pacific region: the SURPASS-AP-Combo trial. *Nat Med* 2023;29(6):1500-10.
33. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45(11):2753-86.
34. Gastaldelli A, Cusi K, Landó LF et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2022;10(6):393-406.
35. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2021;385(6):503-15.
36. Heise T, DeVries JH et al. Tirzepatide reduces appetite, energy intake, and fat mass in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2023;46(5):998-1004.
37. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *New England Journal of Medicine* 2025;392(10):958-71.
38. Abu-Elseoud MA, Ellebedy M, Hammad N et al. Tirzepatide Versus Long-Acting Insulin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetology* 2025;16(3):204-13.
39. Martin CK, Carmichael OT, Carnell S et al. Tirzepatide on ingestive behavior in adults with overweight or obesity: a randomized 6-week phase 1 trial. *Nat Med* 2025. DOI: 10.1038/s41591-025-03774-9

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Балан Вера Ефимовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: balanmed@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2364-6838

Михалева Людмила Михайловна – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: mikhalevalm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 22.08.2025

Поступила после рецензирования: 28.08.2025

Принята к публикации: 04.09.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Vera E. Balan – Dr. Sci. (Med.), Prof., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: balanmed@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2364-6838

Lyudmila M. Mikhaleva – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Dir. Scientific Research Institute of Human Morphology named after academician A.P. Avtsyn. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 22.08.2025

Revised: 28.08.2025

Accepted: 04.09.2025

ТИРЗЕТТА® (тирзепатид)

Результат, вдохновляющий каждого



- Способствует снижению массы тела и улучшению обмена веществ^{2,3}
- Направленное действие на жировую ткань увеличивает долю мышечной массы*^{2,3}
- Одноразовый автоинжектор¹
- Не содержит консервантов: фенола и бензилового спирта¹

1 дозировка
упаковка
месяц применения

1. Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru)
2. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, et al. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2410819
3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med 2022;387:205-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038

* оценка динамики доли мышечной массы в % в структуре тела на фоне снижения массы тела

РУ ЛП-№(008551)-(ПГ-РУ) от 23.01.2025

Информация предназначена только для специалистов в области медицины и фармации.

Для более полной информации просьба ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»
129090 Москва, Проспект Мира, 13 стр.1, офис 107/2,
тел.: +7 (495) 640-25-28; факс: +7 (495) 640-25-27

На правах рекламы



Обзор

Менеджмент пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом

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

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

✉omekan@mail.ru

Аннотация

В XXI в. буквально на глазах произошло формирование двух медико-демографических трендов на повышение продолжительности жизни и увеличение распространенности ожирения и метаболического синдрома. Именно метаболический синдром (часто неотъемлемый атрибут ожирения) несет за собой ряд потенциальных рисков не только для эндокринно-метаболического, но и общесоматического здоровья. Доказано, что метаболический синдром – это состояние, потенцирующее риски развития ряда нозологий: от сердечно-сосудистых до нейродегенеративных. При этом пери- и постменопауза ввиду прогрессирующей гипоестрогении сопровождаются «эндокринно-метаболическим перепрограммированием», которое значимо увеличивает риски реализации указанных нозологий. Исходя из этого, целью данной статьи было рассмотрение актуальности менопаузального метаболического синдрома на современном этапе, а также освещение особенностей клинического менеджмента пациенток данной когорты на основе современных доказательных данных.

Ключевые слова: менопауза, метаболический синдром, менопаузальный метаболический синдром, ожирение, менопаузальная гормональная терапия, трансдермальный спрей, эстрадиол гемигидрат.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Менеджмент пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 76–81. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00676

Review

Management of patients with menopausal metabolic syndrome

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

In the 21st century, two medical and demographic trends towards increased life expectancy and higher prevalence of obesity and metabolic syndrome (MS) have formed literally before our eyes. It is metabolic syndrome (often being an essential attribute of obesity) that entails a number of potential risks for not only endocrine and metabolic, but also somatic health. It has been proven that MS is a condition that potentiates the risk of developing a number of disease entities: cardiovascular to neurodegenerative. Furthermore, due to progressive hypoestrogenism, peri- and postmenopause are accompanied by the endocrine and metabolic reprogramming that significantly increases the risk of realization of the above disease entities. Hence, the aim of the paper is to consider the relevance of menopausal metabolic syndrome at present, as well as to cover the features of clinical management of patients in this cohort based on modern evidence-based data.

Keywords: menopause, metabolic syndrome, menopausal metabolic syndrome, obesity, menopausal hormone therapy, transdermal spray, estradiol hemihydrate.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Management of patients with menopausal metabolic syndrome. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 76–81 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00676

Метаболический синдром в условиях сурейджинга

Современные тренды мирового здравоохранения в настоящее время подразумевают два совершенно разных, но параллельно идущих процесса – стремительное повышение продолжительности жизни и повышение распространенности ожирения и ассоциированных с ним соматических проблем. Все чаще мы слышим о важности так называемого антиэйджинга и поддержания здорового образа жизни, однако на практике ничтожно малое количество пациенток выполняет самые банальные рекомендации (особенно превентивного характера) от и до. Намного чаще мы слышим фразы: «я забыла», «я думала, что препарат нужно использовать не каждый день» и далее-далее-далее. В этом и кроется основная трудность менеджмента пациенток старшего

возраста, особенно при наличии метаболических проблем. Низкая комплаентность к рекомендациям клинициста – ключевая проблема как современной гинекологии в частности, так и медицины в целом. Но как же можно повысить уровень той самой комплаентности у пациенток? Разберем все по порядку.

Согласно современным демографическим данным, в мире отмечается одномоментное увеличение продолжительности жизни и численности мирового населения. Только с 2013 по 2024 г. продолжительность жизни человека в среднем увеличилась на 8 лет, а численность населения на 10 млн человек [1, 2]. Но что же это означает для нас? Для нас, как для практикующих клиницистов, это означает существенное увеличение «удельного веса» пациенток пожилого и старческого возраста, обращающихся к нам в пери- и постменопаузе

для выстраивания долгосрочного, эффективного и безопасного клинического менеджмента. Одновременно с этим семимильными шагами наступает пандемия ожирения, захватившая буквально всю планету Земля. За последние десятилетия произошло небывалое ранее повышение распространенности избыточной массы тела и ожирения в мире. Согласно данным Всемирного атласа ожирения (2025), только в период с 2010 по 2015 г. его распространенность увеличилась с 37 до 40%, при этом уже через 5 лет избыточная масса тела или ожирение будет затрагивать до 50% женщин [3]. Ожирение как непосредственную, так и опосредованно реализует ряд разнонаправленных патогенетических механизмов за счет формирования «каркаса» для нозологий – метаболического синдрома. В настоящее время определить точную распространенность метаболического синдрома в мире затруднительно, поскольку метаболический синдром – это комплекс клинико-лабораторных критериев, определить которые можно только в рамках диспансеризации (далеко не все люди ее проходят!), а также потому что в разных странах имеются очевидные различия в подходах к ведению статистики. По последним данным (собранным в США), динамика распространенности метаболического синдрома в стране оказалась следующей: отмечалось увеличение с 25,3 до 34,2% в период с 1988–1994 по 2007–2012 гг., а затем с 37,6% в 2011–2012 гг. до 41,8% в 2017–2018 гг. [4, 5]. При этом важно отметить, что менопаузальный метаболический синдром (ММС), возникший *de novo* в пери-/постменопаузе, затрагивает около 1/3 пациенток [6]. Исходя из этих данных, становится очевидным, что метаболический синдром – это прямое отражение нарастающей динамики распространенности ожирения в мире. Вместе с тем, согласно последним данным, метаболический синдром у женщин может быть верифицирован при наличии трех критериев из пяти представленных [7, 8]:

- окружность талии ≥ 88 см у женщин (≥ 80 см у женщин азиатского происхождения);
- уровень липопротеинов высокой плотности < 50 мг/дл;
- триглицериды ≥ 150 мг/дл;
- повышенное артериальное давление (систолическое ≥ 130 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 80 мм рт. ст., либо прием антигипертензивных препаратов);

– уровень глюкозы в крови натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или прием противодиабетических препаратов.

Представленные эндогенные изменения совокупно приводят к стремительному повышению риска общесоматической заболеваемости, включая нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольную жировую болезнь печени, хроническую болезнь почек и, конечно же, онкологические заболевания (как минимум 13 видов рака) [9–11].

Исходя из всего вышесказанного, важно отметить, что прогрессирующее «взросление» населения с параллельным повышением распространенности метаболического синдрома формирует для нас своеобразные клинические ребусы, и таких пациенток будет становиться с каждым годом все больше. Именно поэтому важно рассмотреть особенности эндокринно-метаболического «перепрограммирования» у пациенток в постменопаузе, которые могут predispose к развитию метаболического синдрома или приводить к его прогрессированию, и рассмотреть особенности их клинического менеджмента.

Прогнозируемое «перепрограммирование» эндокринно-метаболического профиля в постменопаузе

Следует помнить, что менопауза является прямым фактором риска реализации метаболического синдрома (даже если его никогда не было). Системная гипостроения, возникающая вследствие критической овариальной недостаточности, провоцирует ряд эндогенных перестроек и, конечно же, затрагивает эндокринно-метаболический профиль пациентки. В этой связи мы предлагаем тезисно рассмотреть доказанные паттерны «эндокринно-метаболического перепрограммирования» у пациенток в постменопаузе в формате доказательной сводки (табл. 1).

Нельзя не отметить результаты исследования Y.J. Ou и соавт. (2023), согласно которым было доказано, что у пациенток в постменопаузе повышается риск развития толерантности к глюкозе в 1,33 раза и гипертриглицеридемии в 1,83 раза. При этом суммарно у пациенток в

Таблица 1. Эндогенные изменения организма в постменопаузе, predisposing к развитию метаболического синдрома [12–14]
Table 1. Postmenopausal endogenous changes in the body determining susceptibility to metabolic syndrome [12–14]

Липидный обмен	Повышение концентрации атерогенных липопротеинов, ассоциированное с гипострогией
Метаболизм жирных кислот	Увеличение концентрации свободно циркулирующих жирных кислот
Углеводный обмен	Увеличение концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина, а также системного воспалительного маркера GlycA (на 6, 5 и 4% соответственно)
Распределение жировой ткани	Значительное увеличение удельного веса висцеральной клетчатки (наиболее секреторно-активна и формирует генерализованный провоспалительный профиль организма, являясь причиной общесоматической заболеваемости)
Общая масса тела	Увеличение (в среднем на 2%)
Состояние эндотелия крупных сосудов	Формирование атеросклеротических бляшек и стенозирование просвета сосудов

постменопаузе риск реализации метаболического синдрома повышался в 1,17 раза. Вместе с тем в ходе данного исследования было выявлено, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) позволяет значительно снизить риск развития метаболического синдрома (отношение шансов – ОШ 0,78) [15].

Кроме того, важно помнить, что кроме «срыва» эндокринно-метаболических показателей пациентки с верифицированным метаболическим синдромом имеют ряд других жизнеугрожающих последствий. В настоящее время доказано, что менопауза является прямым фактором риска нейродегенерации (болезни Альцгеймера), основными факторами риска которой являются системная гипоестрогения, окислительный стресс, нейровоспаление и изменение экспрессии ряда регуляторных генов. Между тем у женщин с метаболическим синдромом данный риск будет потенцироваться кратно [16]. Однако данные последних лет свидетельствуют о том, что своевременное назначение МГТ у данной когорты пациенток способствует существенному снижению риска за счет замедления процесса снижения синаптической целостности [17].

В этой связи мы переходим к освещению главного вопроса, касающегося особенностей клинического менеджмента пациенток с ММС: как снизить риски и повысить комплаентность женщин к МГТ? Именно об этом и пойдет речь.

Современные тренды клинического менеджмента пациенток в постменопаузе

Безусловно, в основе клинического менеджмента пациенток в постменопаузе лежит МГТ – единственный инструмент с доказанным патогенетическим эффектом в отношении практически всех менопаузальных расстройств, обладающий целым комплексом доказанных превентивных эффектов. Следует подчеркнуть, что назначение МГТ должно проводиться строго в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и при наличии определенных показаний, к которым относятся: вазомоторный синдром, генитоуринарный менопаузальный синдром, сексуальная дисфункция, а также профилактика остеопороза (при высоком риске переломов) [18].

Однако пациентки с ММС – это особая когорта, в ходе клинического менеджмента которой необходим мультидисциплинарный подход с привлечением эндокринолога и кардиолога [19]. Учитывая, что абсолютное большинство пациенток с ММС имеют верифицированное ожирение, алгоритм их ведения обязательно должен подразумевать выполнение действующих клинических рекомендаций Минздрава России (2024) [20]. Пациенткам данной когорты, безусловно, требуется коррекция образа жизни, включая адекватную физическую нагрузку и сбалансированное питание, а также при необходимости – фармакотерапия (также назначаемая совместно с эндокринологом) [20]. Вместе с тем наличие отклонений в ходе скрининга состояния сердечно-сосудистой системы (в том числе лабораторных)

также требует назначения соответствующей терапии кардиологом (антигипертензивная терапия, фармакотерапия сердечной недостаточности и гиполипидемическая терапия). Безусловно, все эти подходы являются крайне важными для сохранения и поддержания качества жизни женщины, столкнувшейся с проблемой метаболического синдрома в постменопаузе. Однако именно МГТ – это то, что всех их объединяет. Именно МГТ потенцирует эффективность терапии и предотвращает прогрессирование уже имеющихся нарушений.

Вместе с тем консультирование пациенток (в том числе по подбору МГТ) в постменопаузе является вопросом особой важности и имеет ряд значимых особенностей. В этой связи важно отметить международные рекомендации по ведению пациенток в постменопаузе, недавно опубликованные в журнале *Lancet* (2025) [21].

- Изменение образа жизни. Регулярные аэробные и анаэробные тренировки могут значительно снизить риск остеопороза. Соблюдение принципов здорового питания также способствует остеопротекции и профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости.

- Понимание различных факторов риска, таких как образ жизни, окружающая среда и климат. Такие факторы риска, как образ жизни, воздействие окружающей среды и негативные климатические условия, усугубляют неблагоприятные последствия для здоровья у женщин в постменопаузе. Любое вмешательство в постменопаузе может быть эффективным только в том случае, если при разработке плана лечения учитываются факторы риска, характерные для женщин, живущих в неблагоприятных условиях.

- Персонализация МГТ, которая по-прежнему остается «золотым стандартом» коррекции менопаузальных расстройств, но при выборе терапии следует учитывать индивидуальные факторы, такие как наследственность, образ жизни, тяжесть симптомов и культурные традиции (например, использование масла при мулы или других немедикаментозных средств).

- Поддержка ментального здоровья. Учитывая риск негативных ментальных последствий, консультация психолога должно быть ключевым компонентом клинического менеджмента пациенток в постменопаузе. В настоящее время доказана эффективность когнитивно-поведенческой терапии в борьбе с вазомоторными симптомами, перепадами настроения и сомнологическими нарушениями, ассоциированными с постменопаузой.

- Группы взаимопомощи или социальная терапия. Создание безопасных социально-активных групп, где все люди могут делиться своим опытом, может обеспечить эмоциональную поддержку и убрать чувство социальной изоляции. Группы взаимопомощи дают ощущение общности и помогают справляться со сложностями, связанными с гормональной терапией и симптомами менопаузы.

- Комплексный подход к лечению. В настоящее время изучается потенциал альтернативных методов лечения, в том числе йоги и иглоукалывания в борьбе с приливами жара, тревожностью и нарушениями сна. Выводы:

необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, приносят ли эти практики клинически значимую пользу, насколько можно их рассматривать как часть комплексной терапии наряду с доказанными методиками.

- **Повышение профессиональных компетенций.** Медицинские работники должны проходить соответствующую подготовку, в частности для того, чтобы препятствовать ограничению доступа к медицинской помощи в постменопаузе. Современная медицинская помощь пациенткам данной когорты должна включать в себя гормональную терапию, поддержку психического здоровья и консультирование по вопросам репродуктивного здоровья.

- **Проведение комплексного исследования.** Разработка проактивных, научно обоснованных методов лечения имеет решающее значение для улучшения качества медицинской помощи для женщин в постменопаузе.

- **Улучшение доступности.** Улучшить доступ малообеспеченных групп населения (например, жителей сельской местности) к технологиям, а также улучшить мониторинг симптомов и эффективности лечения с помощью телемедицины и персонализированных устройств.

Таким образом, важно отметить, что в основе построения клинического менеджмента пациенток в постменопаузе и тем более с верифицированным метаболическим

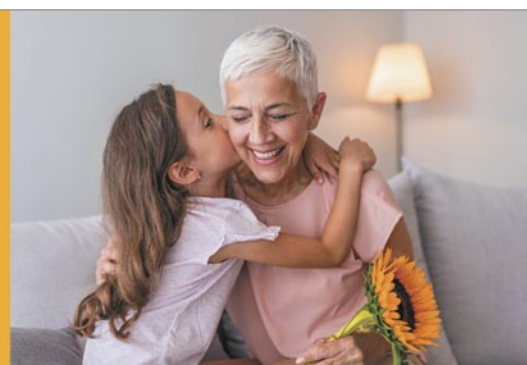
синдромом лежит комплексный и мультинаправленный подход. Внедрение данных принципов в повседневную практику позволит не только потенцировать эффективность назначенной терапии, но и существенно повысить комплаентность пациенток к лечению.

В рамках данной модели консультирования встречается один из самых важных тезисов: МГТ должна быть строго персонифицирована (особенно у пациенток с ММС)! И данная позиция также отражена в отечественных клинических рекомендациях (РОАГ, 2025 г.), согласно которым «трансдермальные формы эстрогенов вследствие отсутствия первичной стадии печеночного метаболизма имеют благоприятный профиль безопасности при высоких рисках венозных тромбозов и желчнокаменной болезни...» [18]. Таким образом, трансдермальная форма доставки эстрогенов является наиболее предпочтительной ввиду более благоприятного профиля безопасности. Кроме того, необходимо помнить, что у пациенток с верифицированным атеросклеротическим ремоделированием сосудов (часто сопровождает ММС) отмечается повышенный риск тромбозов и сердечно-сосудистых событий. У пациенток с верифицированным ММС (в силу наличия множества факторов риска), как правило, отмечается средний или высокий сосудистый риск, что, согласно имеющимся международным данным, требует использования именно трансдермальных форм доставки эстрогенов [22]. Таким об-



Лензетто® —
трансдермальный эстрадиол
... в удобном формате спрея

*Облегчение симптомов
дефицита эстрогенов*



Лензетто®

нажми и живи в своем ритме
1,53 мг эстрадиола в одном нажатии



 **ГЕДЕОН РИХТЕР**
Здоровье — наша миссия



Лензетто® —
удобная гормональная терапия

- Минимальная зона нанесения
- Не требует мытья рук после применения
- Быстро впитывается
- Простота применения
- Точная дозировка

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА», г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru. Представительство ОАО
«Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-15-55, e-mail: centr@g-richter.ru, www.gedeonrichter.com/ru/ru.

Лензетто®. Общая характеристика лекарственного препарата
ЛП №000070-ГП RU.
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Таблица 2. Эффективность использования спрея эстрадиола гемигидрата в клинической практике [25–28] Table 2. Efficacy of the use of estradiol hemihydrate spray in clinical practice [25–28]	
Исследование	Результаты
T. Fait и соавт., 2018 г. (n=132)	Стабильное улучшение всех показателей по MRS-шкале на протяжении всех 6 мес исследования
F. Águas и соавт., 2020 г. (n=237)	Снижение тяжести вульвовагинальной атрофии и купирование симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома ($p<0,005$); снижение тяжести вазомоторного синдрома ($p<0,005$); высокая удовлетворенность пациенток назначенным лечением: 96% женщин считают способ использования легким и 82% остались довольны терапией
P. Hadji и соавт., 2024 г. (n=451)	Значимое улучшение всех показателей по MRS-шкале ($p<0,0001$); снижение тяжести вазомоторного синдрома у 81,4% женщин; 73% женщин были полностью удовлетворены терапией
Л.Ф. Можейко, М.А. Поух, 2020 г. (n=34)	Снижение тяжести вазомоторного синдрома ($p<0,001$); купирование психоэмоциональных нарушений ($p<0,001$); снижение тяжести вульвовагинальной атрофии ($p<0,001$)

разом, мы резюмируем, что трансдермальная доставка эстрогенов в рамках МГТ – это единственный доказанный и универсальный инструмент терапевтического менеджмента пациенток с ММС, который вкупе с прогестгенами, эффективно купирует менопаузальные расстройства и сведет имеющиеся риски к минимуму [23].

В настоящее время в Российской Федерации представлено множество вариантов эстрогенов с трансдермальной доставкой, при этом наиболее инновационным, удобным и доступным является трансдермальный спрей, содержащий 1,53 мг эстрадиола гемигидрата (Лензетто). Важно понимать, что именно форма спрея позволяет значимо повысить комплаентность женщины к назначенной терапии, поскольку точность дозирования, удобство и простота для женщины в XXI в. – самые главные атрибуты лечения. В настоящее время на фармакологическом рынке отсутствуют аналоги, обладающие столь значимыми предпочтениями эстрадиола гемигидрата (Лензетто):

- спрей высыхает уже в течение 1 мин после нанесения, не вызывая раздражения/воспалительных реакций кожи;
- спрей после нанесения не пачкает одежду;
- доставляет точно отмеренную дозу препарата (не требуется сложной для понимания пациентки схемы дозирования) и сразу проникает через глубокие слои кожи, образуя депо для медленного высвобождения и поддержания стабильной сывороточной концентрации [24].

Таким образом, трансдермальный спрей на основе эстрадиола гемигидрата имеет ряд преимуществ перед другими формами трансдермальной доставки, но что же касается его эффективности в рамках лечения менопаузальных расстройств? В этой связи в табл. 2 мы представили доказательства эффективности данного препарата в формате «доказательного резюме».

Заключение

Исходя из вышесказанного, важно резюмировать, что ММС является крайне актуальной нозологией, находящейся на стыке многих специальностей. Учитывая парадоксальную динамику увеличения продолжительности жизни и распространенности ожирения и метаболического синдрома в мире, становится очевидным, что количество пациенток данной когорты, к сожалению, с каждым годом будет только расти. Важно помнить, что трансдермальный способ доставки эстрогенов МГТ по сути является золотым стандартом терапии у пациенток с ММС. Вместе с тем использование инновационного трансдермального спрея на основе эстрадиола гемигидрата (Лензетто) в рамках МГТ позволит не просто повысить комплаентность женщин и удовлетворенность лечением, но и сформирует ряд перспектив для долгой и счастливой жизни без невзгод!

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Barba M et al. How Old Is Too Old? Outcomes of Prolapse Native-Tissue Repair through Uterosacral Suspension in Octogenarians. *Life* 2024;14(4):433.

2. Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Неизбежное старение или успешное взросление? Anti-ageing-медицина: конкретно об абстрактном. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(3):67-76. Orazov M.R., Dolgov E.D. Inevitable aging or successful maturation? Anti-aging medicine: specifically about the abstract. *Clinical review for general practice*. 2023;4(3):67-76 (in Russian).

3. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2025. London: World Obesity Federation, 2025.

4. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Preventing chronic disease* 2017;14:E24.

5. Liang X, Or B, Tsoi MF et al. Prevalence of metabolic syndrome in the United States national health and nutrition examination survey 2011–2018. *Postgraduate Med J* 2023;99(1175):985-92.

6. Ou YJ, Lee JL, Huang SP et al. Association between menopause, postmenopausal hormone therapy and metabolic syndrome. *J Clin Med* 2023;12(13):4435.

7. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR et al. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148(20):1636-64.

8. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148(20):1606-35.

9. Koufakis T, Patoulas D, Kaur KK, Popovic DS. Weighing the impact of being overweight on female reproductive function and fertility. *Front Reprod Health* 2025;7:1554284.

10. Theodorakis N, Nikolaou M. From cardiovascular-kidney-metabolic syndrome to cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome: proposing an expanded framework. *Biomolecules* 2025;15(2):213.
11. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 2019;92:121-35.
12. Santoro N. Understanding the menopause journey. *Climacteric* 2025;28(4):384-8. DOI: 10.1080/13697137.2024.2445303
13. Ko SH, Jung Y. Energy metabolism changes and dysregulated lipid metabolism in postmenopausal women. *Nutrients* 2021;13(12):4556.
14. Bermingham KM, Linenberg I, Hall WL et al. Menopause is associated with postprandial metabolism, metabolic health and lifestyle: The ZOE PREDICT study. *EBioMedicine* 2022;85:104303. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104303
15. Ou YJ, Lee JI, Huang SP et al. Association between menopause, postmenopausal hormone therapy and metabolic syndrome. *J Clin Med* 2023;12(13):4435.
16. O'Mahony C, Hidalgo-Lanussa O, Barreto GE. Unveiling FOXO3's metabolic contribution to menopause and Alzheimer's disease. *Experiment Gerontol* 2025;200:112679.
17. Wood AM, Honer WG, Saloner R et al. The interplay between age at menopause and synaptic integrity on Alzheimer's disease risk in women. *Sci Advances* 2025;11(10):eadt0757.
18. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. Menopause and menopausal condition in women. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024 (in Russian).
19. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(6):442-56.
20. Ожирение. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. Fatness. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024 (in Russian).
21. Delanerolle G, Phiri P, Elneil S et al. Menopause: a global health and wellbeing issue that needs urgent attention. *Lancet Global Health* 2025;13(2):e196-e198.
22. Paschou SA, Athanasiadou KI, Papanas N. Menopausal hormone therapy in women with type 2 diabetes mellitus: an updated review. *Diabet Ther* 2024;15(4):741-8.
23. Memi E, Pavli P, Papagianni M et al. Diagnostic and therapeutic use of oral micronized progesterone in endocrinology. *Rev Endocr Metab Disord* 2024;25(4):751-72.
24. Buster JE, Koltun WD, Pascual MLG et al. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(6):1343-51.
25. Fait T et al. The use of estradiol metered-dose transdermal spray in clinical practice. *Climacteric* 2018;21(6):2018.
26. Águas F et al. Satisfaction on the use of a transdermal spray containing 1.53 mg estradiol for the treatment of symptoms associated with menopause. *Gynecol Reprod Endocrinol Metabol* 2020;4. DOI: 10.53260/GREM.201049
27. Hadji P et al. Use of an estradiol transdermal spray in women with menopausal symptoms: a non-interventional study. *Climacteric* 2024;27(5):473-81. DOI: 10.1080/13697137.2024.2376185
28. Можейко Л.Ф., Поух М.А. Использование трансдермального дозированного спрея эстрадиола в клинической практике. *Медицинские новости*. 2020;(12):52-5. Mozheyko L.F., Poukh M.A. The use of transdermal metered-dose estradiol spray in clinical practice. *Medical News*. 2020;(12):52-5 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 28.08.2025

Поступила после рецензирования: 05.09.2025

Принята к публикации: 11.09.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Eugeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 28.08.2025

Revised: 05.09.2025

Accepted: 11.09.2025



Оригинальная статья

Влияние циркулирующих опухолевых клеток на прогноз у пациенток с поздним раком молочной железы

И.А.А. Абдо¹, Н.А. Фалалеева^{2,3}, Л.Ю. Гривцова², А.Б. Галицына^{2,3}✉, И.С. Пимонова², А.С. Белохвостова^{2,3}, А.А. Софийчук²

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

² Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

³ Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ»; Обнинск, Россия

✉ galitsyna.anastaisha@gmail.com

Аннотация

Введение. Выявление циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) коррелирует с плохим прогнозом при метастатическом раке молочной железы (МРМЖ), однако данных, доказывающих уровень, фенотипические характеристики, являющиеся предиктором неблагоприятного прогноза, явно недостаточно. Кроме того, высокая стоимость и сложность анализа зарегистрированных в мире тест-систем делает невозможным рутинное проведение исследования и побуждает к поиску иных методик детекции ЦОК и анализа их характеристик для прогноза. Целью настоящего исследования стало изучение влияния ЦОК на течение позднего РМЖ с учетом их уровня и качественного состава с использованием метода проточной цитометрии в соответствии с оригинальной методикой МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

Материалы и методы. В исследование включены 21 пациентка с МРМЖ. Средний возраст пациенток составил 52,7 года. Медиана наблюдения – 21,4 мес. У абсолютного большинства пациенток было установлено вовлечение в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов (80,9%), наиболее часто отмечалось метастатическое поражение костей (80,9%; n=17) и головного мозга (42,8%; n=9). Самым распространенным биологическим подтипом опухоли был тройной негативный подтип (28,7%). Всем пациенткам до начала терапии была проведена оценка ЦОК методом многопараметровой проточной цитометрии по оригинальной методике МРНЦ им. А.Ф. Цыба, оценивалось не только количество ЦОК, но и их иммунофенотипические особенности на основании анализа экспрессии антигенов САМ5.2, ВегЕР4, HLA-DR и CD95. Всем пациенткам было проведено лечение согласно биологическому подтипу опухоли в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России.

Результаты. ЦОК в периферической крови выявлены у 20 (95,3%) пациенток, количество их варьировало в диапазоне от 1 до 107 клеток. Нами установлено, что пороговым значением, достоверно влияющим на прогноз при распространенном РМЖ, является 8 ЦОК для оценки общей выживаемости (ОВ) и 5 ЦОК для оценки выживаемости без прогрессирования (ВБП) в 7,5 мл крови. Так, 2-летняя ОВ в группе пациенток с 8 и более ЦОК (n=12) составила 50%, в группе с менее чем 8 ЦОК (n=9) – 77,8% (p=0,1); 2-летняя ВБП в группе пациенток с 5 и более ЦОК составила 5,6%, в группе с менее чем 5 ЦОК – 100% (p=0,008). Установлены особенности качественного состава ЦОК, ассоциированные с прогнозом. Прогностически неблагоприятным оказалась группа с иммунофенотипом ЦОК САМ5.2+ВегЕР4+ по сравнению с группой САМ5.2+ВегЕР4 – 2-летняя ОВ при фенотипе САМ5.2+ВегЕР4+ составила 46,2%, при фенотипе САМ5.2+ВегЕР4 – 85,7% (p=0,096); 2-летняя ВБП при фенотипе САМ5.2+ВегЕР4+ составила 0%, при фенотипе САМ5.2+ВегЕР4 – 42,9% (p=0,002).

Выводы. ЦОК при МРМЖ выявляются в 95,3% случаев и представляют собой иммунофенотипически гетерогенную по экспрессии пан-эпителиальных маркеров субпопуляцию опухолевых клеток. Количество ЦОК и их качественный состав достоверно связаны с прогнозом МРМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, циркулирующие опухолевые клетки, поздний рак.

Для цитирования: Абдо И.А.А., Фалалеева Н.А., Гривцова Л.Ю., Галицына А.Б., Пимонова И.С., Белохвостова А.С., Софийчук А.А. Влияние циркулирующих опухолевых клеток на прогноз у пациенток с поздним раком молочной железы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 82–88. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00677

Original Article

The effect of circulating tumor cells on prognosis in patients with advanced breast cancer

Iman A.A. Abdo¹, Natalia A. Falaleeva^{2,3}, Luydmila Yu. Grivtsova², Anastasia B. Galitsyna^{2,3}✉, Irina S. Pimonova², Anna S. Belokhvostova^{2,3}, Aleksandr A. Sofiochuk²

¹ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

³ Obninsk Institute of Atomic Energy – branch National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russia

✉ galitsyna.anastaisha@gmail.com

Abstract

Introduction. Detection of circulating tumor cells (CTCs) correlates with a poor prognosis in metastatic breast cancer (MBC), however, there is clearly insufficient data to prove the level and phenotypic characteristics that are predictors of an unfavorable prognosis. In addition, the high cost and complexity of analyzing test systems registered in the world makes it impossible to conduct routine research and encourages the search

for other methods for detecting CTCs, analyzing their characteristics and predictive values. The purpose of this study was to study the effect of CTC on the course of MBC, taking into account their level and qualitative composition using the flow cytometry method in accordance with the original methodology of the A.F. Tsyba MRRC.

Materials and methods. The study included 21 patients with MBC. The average age of the patients was 52.7 years. The median follow-up was 21.4 months. The absolute majority of patients had involvement of regional lymph nodes in the tumor process (80.9%), metastatic bone damage was most often noted in 17 (80.9%) patients and brain damage in 9 (42.8%) patients. The most common biological subtype of the tumor was the triple negative subtype (28.7%). Before starting therapy, all patients underwent a CTC assessment using the multiparameter flow cytometry method according to the original method of the Tsyba MRSC. Not only the number of CTCs, but also their immunophenotypic features were evaluated based on the analysis of the expression of CAM5.2, BerEP4, HLA antigens-DR and CD95. All patients were treated according to the biological subtype of the tumor in accordance with the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results. CTCs in peripheral blood were detected in 20 patients (95.3%), their number ranged from 1 to 107 cells. We found that the threshold value that significantly affects the prognosis for MBC is 8 CTCs for assessing overall survival (OS) and 5 CTCs for assessing progression-free survival (PFS) in 7.5 ml of blood. Thus, 2-year OS in the group of patients with 8 or more CTC ($n=12$) was 50%, in the group with less than 8 CTC ($n=9$) – 77.8% ($p=0.1$); The 2-year PFS was 5.6% in the group of patients with 5 or more CTC, and 100% in the group with less than 5 CTC ($p=0.008$). The features of the qualitative composition of the CTC associated with the forecast are established. The group with the CTC immunophenotype CAM5.2+BerEP4+ was prognostically unfavorable compared with the CAM5 group. 2+BEREP4 is a 2-year-old OS with the CAM5 phenotype. 2+BEREP4+ was 46.2%, with the CAM5 phenotype. 2+BEREP4- – 85.7% ($p=0.096$); 2-year AFD with CAM5 phenotype. 2+BEREP4+ was 0%, with the CAM5 phenotype. 2+BEREP4- – 42.9% ($p=0.002$).

Conclusions. CTCs in MBC are detected in 95.3% of cases and represent an immunophenotypically heterogeneous subset of tumor cells in the expression of pan-epithelial markers. The number of CCPs and their qualitative composition are significantly related to the prognosis of MBC.

Keywords: breast cancer, circulating tumor cells, late-stage cancer.

For citation: Abdo I.A.A., Falaleeva N.A., Grivtsova L.Yu., Galitsyna A.B., Pimonova I.S., Belokhvostova A.S., Sofiochuk A.A. The effect of circulating tumor cells on prognosis in patients with advanced breast cancer. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 82–88 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00677

Введение

За последние два десятилетия произошел значительный прогресс в лечении метастатического рака молочной железы (МРМЖ) [1]. Средняя продолжительность жизни пациенток значительно увеличилась благодаря появлению новых лекарственных препаратов и более эффективных стратегий лечения [2].

Пациентки с МРМЖ представляют собой крайне неоднородную группу, и прогноз заболевания, а также эффективность лечения существенно варьируются. Традиционно для оценки прогноза и выбора схемы терапии используются такие факторы, как возраст больной на момент диагностики, гормональный статус опухоли, наличие HER2-положительного статуса, локализация метастазов, а также общее состояние пациентки (PS-статус по шкале ECOG) [3]. Сочетания этих факторов позволяют разделить пациенток на подгруппы с различным прогнозом. Однако такая классификация не всегда достаточно точна для предсказания индивидуального ответа на лечение.

Выявление ранних предикторов ответа на терапию позволит избежать назначения неэффективных методов лечения, снизит риск развития токсических побочных эффектов и, следовательно, сократит расходы на лечение. Разработка новых предиктивных моделей, включающих в себя как клинические, так и молекулярно-генетические характеристики опухоли, является актуальной задачей современной онкологии. В настоящее время определение количества циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в периферической крови приобретает все большее значение.

ЦОК представляют собой клетки злокачественной опухоли, которые диссеминируются из первичного или метастатического очага и циркулируют в кровотоке или лимфатической системе. Эти клетки играют ключевую роль в процессе метастазирования, поскольку они могут проникать в другие органы, где

инициируют образование вторичных опухолевых очагов [4]. Многочисленные исследования подтверждают прогностическую ценность обнаружения ЦОК, особенно при МРМЖ [5–7]. Обнаружение и подсчет ЦОК на разных этапах лечения позволяет оценить эффективность терапии, действуя как неинвазивный маркер. Это особенно важно для мониторинга длительного лечения, снижая необходимость частых инвазивных процедур [8, 9].

Механизм проникновения ЦОК в кровеносное русло связан с процессами ангиогенеза и клеточной инвазивности, что позволяет опухолевым клеткам преодолевать барьеры сосудистой стенки [4]. ЦОК являются важным биологическим маркером для оценки стадии заболевания, прогнозирования вероятности метастазирования и мониторинга эффективности терапии. Анализ ЦОК имеет значительный потенциал для разработки методов ранней диагностики.

ЦОК обладают характерными молекулярными и клеточными признаками, такими как экспрессия специфических клеточных маркеров (например, эпителиальных маркеров или маркеров мезенхимальных клеток), которые отличают их от нормальных клеток организма и позволяют их выявление [4]. ЦОК могут быть идентифицированы с использованием высокочувствительных методов, таких как полимеразная цепная реакция, поточная цитометрия, микроциповые технологии и другие молекулярно-биологические методы [10]. Более того, современные методы позволяют идентифицировать уникальные фенотипические характеристики ЦОК, которые могут отличаться от клеток первичной опухоли [10]. Это имеет критическое значение для понимания механизмов метастазирования и разработки новых целевых терапевтических стратегий. Например, обнаружение специфических клеточных поверхностных маркеров, ассоциированных с высоким риском метастазирования, может

Таблица 1. Характеристика пациенток Table 1. Characteristics of the patients		
Критерий	Число пациенток	%
Возраст, лет	34–79	
Среднее, лет	52,7	
Медиана наблюдения, мес	11,7–60,67	
Медиана, мес	25,1	
Стадия первичной опухоли (по TNM)		
T1	1	4,8
T2	12	57,1
T3	7	33,3
T4	1	4,8
Поражение лимфатических узлов		
N0	4	19,1
N1	10	47,5
N2	4	19,1
N3	3	14,3
Биологический тип		
Люминальный A	5	23,8
Люминальный B HER2-отрицательный	4	19,0
Люминальный B HER2-положительный	4	19,0
Нелюминальный	2	9,5
Трижды негативный	6	28,7
Метастатический очаг		
Кости	17	80,9
Легкие	5	23,8
Печень	2	9,5
Головной мозг	9	42,8

быть использовано для целенаправленного уничтожения этих клеток с помощью иммунотерапии [10].

Изучение ЦОК представляет собой динамично развивающуюся область онкологических исследований. На данный момент ведутся активные эксперименты, направленные на улучшение чувствительности и специфичности методов обнаружения ЦОК, а также на интеграцию анализа ЦОК в клиническую практику для более точного прогнозирования и подбора терапии [11]. Будущее онкологической диагностики неразрывно связано с дальнейшим изучением циркулирующих опухолевых клеток.

Материалы и методы

В исследование включены 21 пациентка с морфологически/иммуногистохимически верифицированным диагнозом РМЖ. У всех пациенток была установлена распространенная форма заболевания (IV стадия). Средний возраст составил 52,7 года. Медиана наблюдения – 21,4 мес. У абсолютного большинства пациенток установлено вовлечение в опухолевый процесс регионар-

ных лимфатических узлов (80,9%), наиболее часто отмечалось метастатическое поражение костей (у 17 пациенток) и головного мозга (у 9 пациенток). Самым распространенным биологическим подтипом опухоли был тройной негативный подтип (28,7%); табл. 1.

Всем пациентам перед началом лечения проводилось определение циркулирующих опухолевых клеток методом многопараметровой проточной цитометрии с последующей оценкой их иммунологического фенотипа. Затем пациентки проходили противоопухолевую лекарственную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России в зависимости от биологического типа опухоли.

Оценка количества и характеристик циркулирующих опухолевых клеток проводилась методом проточной цитометрии с применением оригинальной методики МРНЦ им. А.Ф. Цыба [12].

Для проведения исследования у пациентки из периферической вены забиралось 8 мл крови, из этой пробирки отбиралась аликвота 0,5 мл для подсчета лейкоцитарной формулы, 7,5 мл периферической крови брали для иммунологического исследования. На первом этапе проводили выделение лейкоцитов из всего объема путем осаждения клеточного осадка центрифугированием при 300 g и дальнейшим лизированием эритроцитов (стандартная манипуляция лизиса эритроцитов с применением готового лизирующего раствора, BD FACS Lysing Solution). Весь полученный клеточный объем делили на две пробы. Первая проба – опытный образец, который инкубировали с моноклональными антителами к исследуемым антигенам, пан-эпителиальным маркерам (CAM5.2 – цитокератины CD326 [EPICAM или BerEP4] – мембранный эпителиальный антиген) и общелейкоцитарному антигену CD45 и нуклеотропному красителю – syto 16, а также антитела для выявления экспрессии на клетках антигена CD133 (маркер, ассоциированный с фенотипом стволовых опухолевых клеток), молекулы HLA-DR (молекула главного комплекса гистосовместимости II класса) и антигена CD95 – Fas-рецептор (англ. Fasreceptor, FasR), также известный как апоптозный антиген 1 (APO-1 или APT) [13]. В исследовании использовалась комбинация антител к панцитокератинам с CD326 или BerEP4 в зависимости от наличия антител в лаборатории. Вторая проба – контрольный образец, который инкубировался с изотипическими контролями, для оценки неспецифического связывания. Панель антител представлена в табл. 2.

Далее проводилась стандартная реакция иммунофлуоресцентной окраски. Клетки инкубировались с антителами в течение 20 мин в темноте и далее отмывались от не связавшихся антител центрифугированием в тече-

Таблица 2. Иммунологическая панель для выявления ЦОК Table 2. Immunological panel for detection of circulating blood tumor cells						
Флуорохром	ITC	PE	PE-cy5	Pe-cy7	APC	APc-n7
Антиген	Syto 16	CAM5.2	CD326/berEP4	CD95	HLA-DR	CD45

ние 5 мин при 300 g дважды (стандартная реакция иммунофлуоресценции). После этого осуществлялся счет клеток на проточном цитометре. Анализ подвергалось 10 000 000–25 000 000 клеток образца в зависимости от уровня лейкоцитов крови у пациентки. По завершении счета на проточном цитометре данные обрабатывались с применением программного обеспечения Kaluza 2.0, позволяющего анализировать нативные файлы проточной цитометрии на обычном персональном компьютере. Преимуществом программного обеспечения Kaluza является возможность анализа большого количества клеток.

Статистическая обработка данных проведена с применением программного пакета SPSS версии 27.0. Для оценки отдаленных результатов лечения расчет производился путем построения кривых по методике Каплана–Майера, отражающих показатели кумулятивной выживаемости к началу определенного временного интервала. Для построения кривой выживаемости без прогрессирования (ВБП) сроки жизни больных рассчитывались от даты начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или последней явки больного. Для построения кривой, отражающей общую выживаемость (ОВ), сроки жизни рассчитывались от даты начала лечения до смерти или до даты последней явки больного. Для определения информативности ЦОК использовались следующие операционные характеристики: чувствительность, специфичность, точность. Для вычисления этих показателей применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Оценку выживаемости проводили методом Каплана–Майера. С целью сравнения кривых выживаемости между исследуемыми группами применялся тест логарифмического рангового критерия (log-rank test). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Для оценки статистической достоверности рассчитанных критериев применялись показатели и таблицы критических значений для приемлемых уровней значимости (p). Для статистики различия были приняты два основных уровня достоверности: достоверный – $p < 0,050$, недостоверный – $p > 0,050$.

Результаты

При проведении проточной цитометрии у 20 (95,3%) пациенток было установлено наличие ЦОК, количество их варьировало от 1 до 107 клеток. На основании оценки пан-эпителиальных маркеров выявлено присутствие различных субпопуляций ЦОК, отличных по экспрессии антигенов BERE4 и CAM5.2 (табл. 3).

Для оценки дискриминационной способности количества ЦОК при прогнозировании выживаемости пациентов нами был применен метод анализа ROC-кривых.

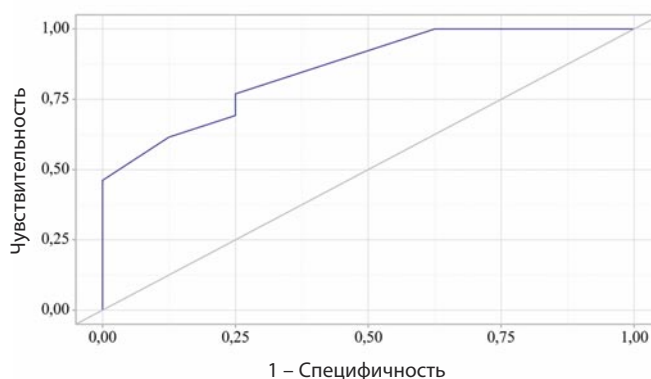
Таблица 3. Характеристика ЦОК

Table 3. Characteristics of circulating tumor cells

Критерий	Число пациентов	%
Обнаружение ЦОК		
Да	20	95,3
Нет	1	4,7
Фенотип		
Cam5.2+	20	100
EpCAM (CD326)+	9	45
BerEP4+	10	50
CD133	14	70
DR	3	15
CD95	10	50
Пан-эпителиальный фенотип		
CAM5.2+BEREP4+	13	65
CAM5.2+BEREP4-	7	35

Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ЦОК при прогнозировании ОВ.

Fig. 1. ROC curve characterizing the discriminative ability of CTC in predicting overall survival.



Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Так, нами было установлено, что ЦОК являются статистически значимым предиктором ОВ [AUC=0,856; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,694–1,000, $p=0,007$]. Пороговое значение ЦОК в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 8 клеток. Смерть прогнозировалась при значении ЦОК выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 76,9% и 75,0% соответственно (рис. 1).

Гипотеза была проверена с помощью методики Каплана–Майера, с помощью которой была получена тенденция к статистической значимости. Так, 2-летняя ОВ в группе пациенток с 8 и более ЦОК ($n=12$) составила 50%, в группе с менее чем 8 ЦОК ($n=9$) – 77,8% ($p=0,1$); рис. 2.

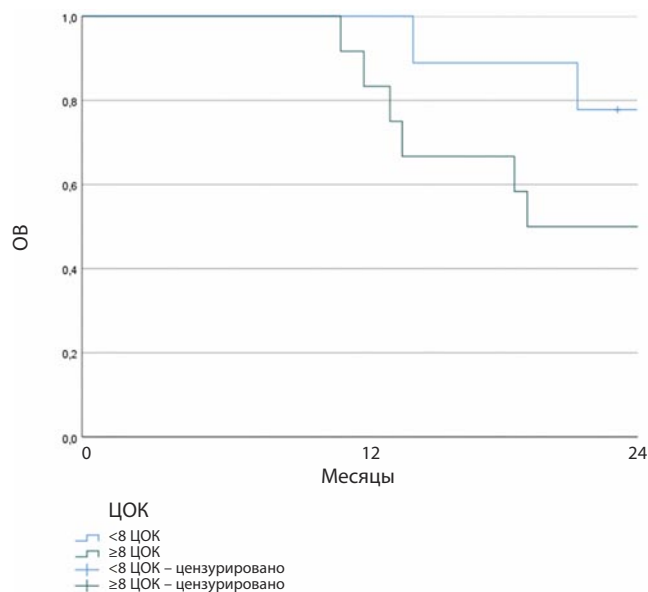
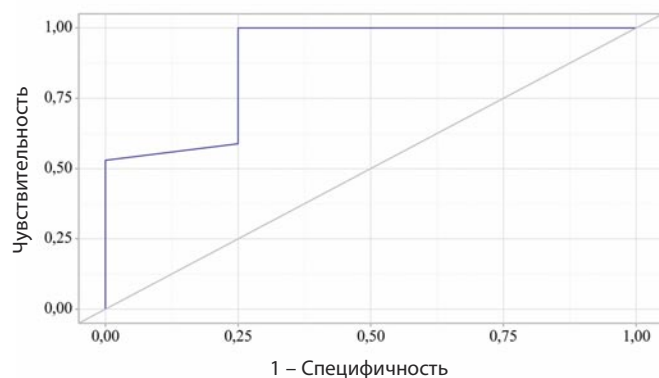
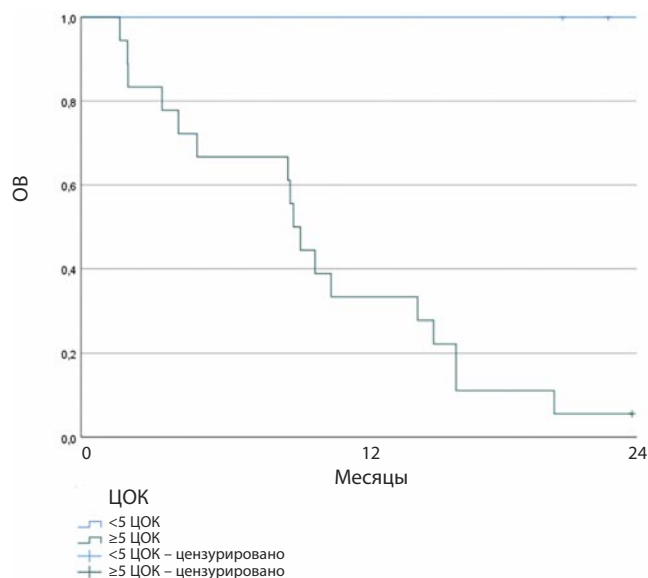
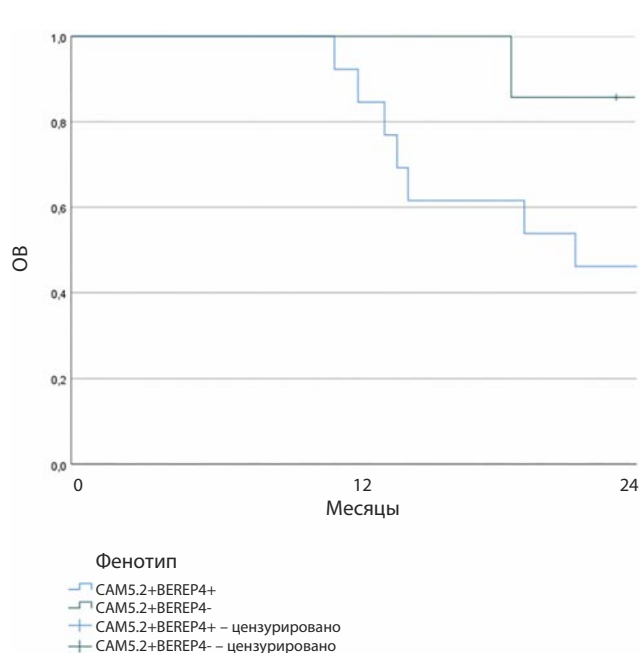
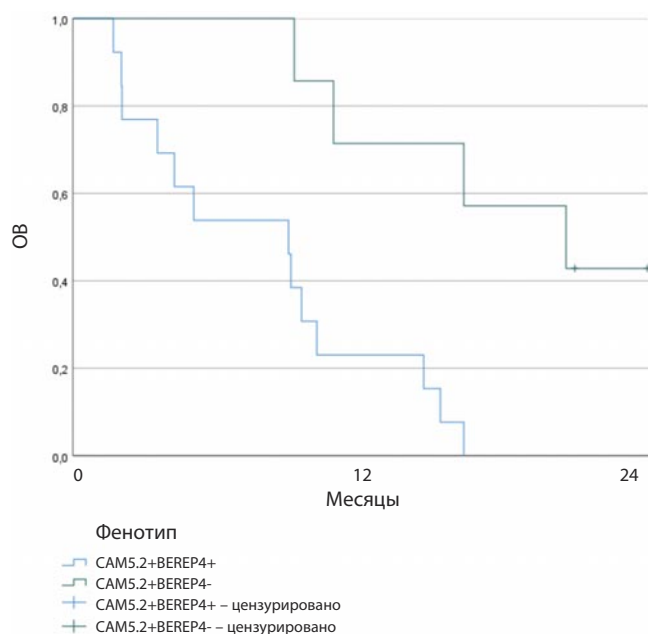
Рис. 2. ОВ в зависимости от порогового значения ЦОК, $p=0,1$.Fig. 2. Overall survival depending on the CTC threshold, $p=0.1$.**Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ЦОК при прогнозировании ВБП.**

Fig. 3. ROC curve characterizing the discriminative ability of CTC in predicting progression-free survival.

**Рис. 4. ВБП в зависимости от порогового значения ЦОК, $p=0,008$.**Fig. 4. Progression-free survival depending on the CTC threshold, $p=0.008$.**Рис. 5. ОВ в зависимости от фенотипа ЦОК, $p=0,096$.**Fig. 5. Overall survival depending on the CTC phenotype, $p=0.096$.**Рис. 6. ВБП в зависимости от ЦОК, $p=0,002$.**Fig. 6. Progression-free survival depending on CTCs, $p=0.002$.

Важно отметить, что при увеличении срока наблюдения в группе пациенток с 8 и более ЦОК отмечается повышение частоты летальных исходов, однако при настоящей медиане наблюдения оценка возможна лишь на 2-летний период. Вероятно, с увеличением времени наблюдения нами будут получены более достоверные различия в ОВ при полученном пороговом значении.

Идентичным образом был проведен анализ влияния ЦОК на риск прогрессирования РМЖ. Так, мы устано-

вили, что ЦОК являются статистически значимым предиктором прогрессирования опухоли ($AUC=0,890$; 95% ДИ $0,741-1,000$, $p=0,017$). Пороговое значение ЦОК в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 5 клеток. Прогрессирование прогнозировалось при значении ЦОК выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 100% и 75% соответственно (рис. 3).

При анализе ВБП в соответствии с выдвинутой гипотезой нами было установлено, что в группе пациентов с 5 и более ЦОК 2-летняя ВБП составила 5,6%, в группе с менее чем 5 ЦОК – 100% ($p=0,008$); рис. 4.

Мы оценили влияние качественного состава ЦОК (субпопуляций ЦОК отличных по экспрессии пан-эпителиальных маркеров, см. табл. 3) на прогноз заболевания. Так, 2-летняя ОВ при фенотипе $SAM5.2+BEREP4+$ составила 46,2%, при фенотипе $SAM5.2+BEREP4-$ – 85,7% ($p=0,096$); рис. 5.

При оценке 2-летняя ВБП при фенотипе $SAM5.2+BEREP4+$ составила 0%, при фенотипе $SAM5.2+BEREP4-$ – 42,9% ($p=0,002$); рис. 6.

Обсуждение

Несмотря на современный уровень развития онкологии, метастатические формы злокачественных новообразований не поддаются лечению с помощью ныне доступных методов и являются причиной 90% смертей у онкологических больных [14]. Средняя продолжительность жизни пациентов с МРМЖ составляет примерно 28 мес, варьируясь от нескольких месяцев до нескольких лет в зависимости от типа и локализации заболевания [15].

Изучение ЦОК в контексте пациентов с диссеминированными формами злокачественных новообразований имеет огромное значение. Во-первых, интеграция данного параметра в системы прогнозирования позволит на начальном этапе выявлять пациенток высокого риска, которым будет требоваться модификация терапии, чтобы не позволить опухоли распространиться за пределы первичного очага, что должно значительно снизить долю пациентов с метастатическими формами злокачественных новообразований, которых в структуре РМЖ в настоящее время около 25% [16]. Во-вторых, изучение фенотипических характеристик ЦОК у пациенток позволит разработать более чувствительные и специфичные варианты терапии, которые будут эффективны в каждом конкретном случае.

В настоящее время анализ ЦОК не входит в стандарты диагностики для пациенток с РМЖ, несмотря на то что многие исследования подтвердили прочную корреляцию между количеством ЦОК и как ОВ, так и ВБП, особенно у пациенток с МРМЖ [17, 18]. Связан данный аспект со сложностью интерпретации полученных данных и относительно высокой стоимостью оборудования.

В рамках нашего исследования было установлено, что пороговым значением ЦОК, достоверно ухудшающим прогноз течения заболевания, является 8 и более кле-

ток относительно ОВ и 5 и более клеток относительно ВБП в 7,5 мл крови больных с МРМЖ. Однако важно отметить, что мировой опыт демонстрирует более низкое пороговое значение количества ЦОК в контексте ОВ. Так, ряд работ определяет 5 и более клеток как максимально достоверное пороговое значение [19–21]. Данные различия могут быть связаны с числом больных в нашем исследовании (21 пациентка), которое могло внести коррективы в полученные результаты.

Кроме того, нами проанализированы уникальные иммунофенотипические характеристики ЦОК: различия в экспрессии цитокератинов 7 и 8, выявляемых антителом $SAM5.2$ в цитоплазме клетки, и молекулы клеточной адгезии эпителиальных клеток ($EpCam$, пан-эпителиальный антиген), выявляемой на мембране клеток посредством антител $BeEP4$, стандартно применяемых в иммуногистохимической практике при характеристике эпителиальных опухолей [22, 23]. Так, нами были установлены две субпопуляции ЦОК, отличные по экспрессии цитокератинов и пан-эпителиальных антигенов, – $SAM5.2+BEREP4+$ и $SAM5.2+BEREP4-$. При этом фенотип $SAM5.2+BEREP4+$ оказался предиктором неблагоприятного исхода как со стороны ОВ (2-летняя ОВ при фенотипе $SAM5.2+BEREP4+$ составила 46,2%, при фенотипе $SAM5.2+BEREP4-$ – 85,7%, $p=0,096$), так и со стороны ВБП (2-летняя ВБП при фенотипе $SAM5.2+BEREP4+$ составила 0%, при фенотипе $SAM5.2+BEREP4-$ – 42,9%, $p=0,002$).

Данные результаты подтверждают гетерогенность ЦОК, что неразрывно связано с исходами терапии и ее адекватностью в каждом конкретном случае. У нашего исследования есть ограничение в виде относительно небольшой выборки, однако результаты работы представляют собой потенциально важные данные, которые требуют дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All included patients received therapy in routine clinical practice after obtaining of informed consent for the therapy. Personal patient's data were not used in the study.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Участие авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Литература / References

- Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110:973-9. DOI: 10.1002/cncr.22867
- Pagani O, Senkus E, Wood W et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102:456-63. DOI: 10.1093/jnci/djq029
- Andreopoulou E, Hortobagyi GN. Prognostic factors in metastatic breast cancer: successes and challenges toward individualized therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:3660-2. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.1026
- Schaffner F, Merlin J-L, von Bubnoff N. Tumor Liquid Biopsies. Springer, 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-26439-0
- Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:781-91. DOI: 10.1056/NEJMoa040766
- Dawood S, Broglio K, Valero V et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: from prognostic stratification to modification of the staging system? *Cancer* 2008;113:2422-2430. DOI: 10.1002/cncr.23852
- Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1420-30. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.140
- Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. *Clin Cancer Res* 2006;12:4218-24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2821
- Liu MC, Shields PG, Warren RD et al. Circulating tumor cells: a useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5153-9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6664
- Burčák D, Macko J, Podrojková N et al. Role of Cell Adhesion in Cancer Metastasis Formation: A Review. *ACS Omega* 2025;10(6):5193-213. DOI: 10.1021/acsomega.4c08140. PMID: 39989825; PMCID: PMC11840620.
- Wei J, Shen Y, Ouyang G. Determination of circulating tumor cells by surface-enhanced Raman scattering based on molecularly imprinted polymers doped with silver nanoparticles. *Anal Sci* 2025. Feb 25. DOI: 10.1007/s44211-025-00719-7. Epub ahead of print. PMID: 39998807
- Зацаренко С.В., Гривцова Л.Ю., Мухоморова Т.Ю. Способ выявления циркулирующих в крови опухолевых клеток методом многопараметровой проточной цитометрии. Патент на изобретение RU 2825188, 21.08.2024, заявка №2024103239 от 09.02.2024. Zatsarenko S.V., Grivtsova L.Yu., Mushkarina T.Yu. A method for detecting tumor cells circulating in the blood by multiparameter flow cytometry. Patent for invention RU 2825188, 08/21/2024, application No. 2024103239 dated 02/09/2024. (in Russian).
- Nagata S. Early work on the function of CD95, an interview with Shige Nagata. *Cell Death and Differentiation* 2004;11(S1):S23-S27. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401453. PMID 15143352
- Guan X. Cancer metastases: challenges and opportunities. *Acta Pharm Sin* 2015;5:402-18. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.07.005
- Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer *Cancer* 2007;110:973-79.
- Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 2024. ISBN: 978-5-85502-298-8.
- Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin et al. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Center for Radiology, 2024. ISBN: 978-5-85502-298-8 (in Russian).
- Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ et al. Circulating tumor cells, disease progression and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:781-91.
- Paoletti C, Smerage J, Hayes DF et al. Circulating tumor cells as a marker of prognosis. In: Principle and Practice of Oncology Updates. Eds: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. 2012;1-8:26. New York, NY Wolters Kluwer Health, 2012.
- Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN et al. Circulating Tumor Cells and Response to Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: SWOGS0500. *JCO* 2014;32:3483-9. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2561
- Dawood S, Broglio K, Valero V et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: from prognostic stratification to modification of the staging system? *Cancer* 2008;113(9):2422-30. DOI: 10.1002/cncr.23852. PMID: 18785255.
- Giuliano M, Giordano A, Jackson S et al. Circulating tumor cells as prognostic and predictive markers in metastatic breast cancer patients receiving first-line systemic treatment. *Breast Cancer Res* 2011;13(3):R67. DOI: 10.1186/bcr2907. PMID: 21699723; PMCID: PMC3218956.
- Chang KL, Chao WR, Han CP. Anticytokeratin (CAM5.2) reagent identifies cytokeratins 7 and 8, not cytokeratin 18. *Chest* 2014;145(6):1441-2. DOI: 10.1378/chest.14-0168. PMID 24889460BEREP
- Sunjaya AP, Sunjaya AF, Tan ST. Ber-EP₄ (Epithelial Cell Adhesion Molecule/EPCAM) Immunostain, Technical Component Only. Mayo Clinic Laboratories. Retrieved 2019-12-16. The Use of BEREP₄ Immunohistochemistry Staining for Detection of Basal Cell Carcinoma. *J Skin Cancer* 2017;2692604. DOI: 10.1155/2017/2692604. ISSN 2090-2905. PMC 5804366

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдо Иман Абдулкадер Абдулхалим – аспирант, каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». ORCID: 0009-0002-6631-3862

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-0023-4216

Гривцова Людмила Юрьевна – д-р биол. наук, канд. мед. наук, зав. отд-нием клинической иммунологии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-9103-9688

Галицына Анастасия Борисовна – студентка, Обнинский институт атомной энергетики – ИАТЭ НИЯУ МИФИ. ORCID: 0009-0009-0188-8420

Пимонова Ирина Сергеевна – врач-онколог, отд-ние противоопухолевой лекарственной терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0009-0002-3355-6980

Белохвостова Анна Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-4709-1726

Софийчук Александр Александрович – аспирант, врач-онколог, отд-ние противоопухолевой лекарственной терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0009-0008-0769-1736

Поступила в редакцию: 19.06.2025

Поступила после рецензирования: 30.06.2025

Принята к публикации: 03.07.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Iman A.A. Abdo – Graduate Student, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0009-0002-6631-3862

Natalia A. Falaleeva – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-0023-4216

Luydmila Yu. Grivtsova – Dr. Sci. (Biol.), Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-9103-9688

Anastasia B. Galitsyna – Student, Obninsk Institute of Atomic Energy – branch National Research Nuclear University MEPhI. ORCID: 0009-0009-0188-8420

Irina S. Pimonova – Oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0009-0002-3355-6980

Anna S. Belokhvostova – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-4709-1726

Aleksandr A. Sofiochuk – Graduate Student, Oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0009-0008-0769-1736

Received: 19.06.2025

Revised: 30.06.2025

Accepted: 03.07.2025



Критические особенности радиотерапии больных раком шейки матки. Обзор литературы

Н. Салим (Ислим)^{1,2}, А.В. Столбовой^{1,2}✉, С.А. Рыжкин^{2,3}

¹АО «Европейский медицинский центр», Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

✉lefortovo@hotmail.com

Аннотация

В наши дни наблюдается революционный прогресс в развитии радиотерапевтических технологий, во многом благодаря этому результаты лечения большинства злокачественных заболеваний за последние 10–15 лет значительно улучшились. На этом фоне мы вправе ожидать аналогичного улучшения результатов лечения и рака шейки матки (РШМ), но этого не происходит. Радиотерапия больных РШМ в отличие от радиотерапии почти всех злокачественных заболеваний, имеет существенную особенность. Она заключается в том, что облучение состоит из двух технологически разных этапов – дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и внутрисполостной/внутриутробной брахитерапии. Возникает вопрос: не лежит ли причина неудач при РШМ среди особенностей радиотерапии? Наибольшие критические особенности заключаются в брахитерапевтическом этапе облучения. При этом в России не опубликованы руководящие методические документы, подробно описывающие технологии брахитерапии РШМ на современном оборудовании. Мы сделали исторический анализ радиотерапии РШМ для поиска путей улучшения выживаемости больных, одновременно компенсируя методологический пробел в нашей литературе, насколько это возможно в журнальной статье. На его основе предполагаются меры по повышению выживаемости при РШМ. Практическая радиотерапия в сегодняшнем состоянии и в нашей стране, и за рубежом не может обойтись без брахитерапевтического этапа в лучевом лечении РШМ. Наш литературный обзор не противоречит этому положению. Мы только комментируем некоторые исторически унаследованные методические особенности с целью более совершенного проведения лечения, организации лечебного процесса и ориентации научных исследований. Нам не удалось обнаружить в отечественной и зарубежной литературе подобного всестороннего методологического анализа в одной статье. Наш обзор также предоставляет возможность ознакомиться с некоторыми важными положениями международных методических документов по проведению брахитерапии при РШМ, которые мало известны широкому кругу практикующих радиотерапевтов.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанная радиотерапия, брахитерапия, стандарты, рекомендации, критические особенности, выживаемость.

Для цитирования: Салим (Ислим) Н., Столбовой А.В., Рыжкин С.А. Критические особенности радиотерапии больных раком шейки матки. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 89–94. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00678

Critical issues in the radiotherapy of cervix utery cancer

Islim (Salim) Nidal^{1,2}, Alexander V. Stolbovoy^{1,2}✉, Sergey A. Ryzhkin^{2,3}

¹European Medical Center, Moscow, Russia;

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

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia

✉lefortovo@hotmail.com

Abstract

Radiotherapy (RT) of the cervical cancer (CC), as distinct from RT of almost all cancers, has essential feature. That is the irradiation consists of two methodically different phases – external beam radiotherapy (EBRT) and intracavitary/interstitial brachytherapy (BT). Nowadays we see the great progress in both methodologies and results of the treatment of majority cancers during last 10–15 years sizable improved. On this background we should to assume the right to expect the consistent improvement of the results of treatment of CC, but it doesn't take place. Consequently, there is the question, if the cause of failure is contained in the essential feature of RT? We have done the analysis of the problem in the aim to get the way to improve the treatment of CC and revealed the most critical peculiarities in the second phase of RT of CC. on the base of our analysis we presume measures to rise survival. Our historical analysis reveals, that we have exhaustive theoretical elaborations for BT of CC, but its practical implementation constrains in real life of hospitals. The effectiveness of contemporary methods of RT proved and for improvement of results of the treatment of CC it is need to find the changes at first in the second phase of the irradiation and in increase of investment of EBRT. Probably, (it must be investigated undelayable), EBRT needs to rich 60–66 Gy, though in affected parametrium, keeping in mind that BT-boost will work in some centimeters from the source. It is very cumbersome in adaptive RT to perform multiple dosimetric replanning and on-line IGRT, to sum dosimetry from two phases, and EBRT+BT itself is more difficult than usual RT. We ought to consider expenditure of advanced methods of the treatment and do not make them financially toxic for the patients.

Keywords: Cervix uteri, combined radiotherapy, brachytherapy, standards of treatment, critical issues, survival.

For citation: Islim (Salim) N., Stolbovoy A.V., Ryzhkin S.A. Critical issues in the radiotherapy of cervix utery cancer. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 89–94 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00678

Введение

Радиотерапия (РТ) в наши дни демонстрирует революционные перемены. Они видны в онкологической и технической областях и в возможностях наших компьютерных приложений. Визуализация на лечебном

столе в реальном времени позволяет до минимума сократить размер Internal target volume и распространить дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) на лечение болезней, ранее не доступных для унимодального лучевого воздействия и требовавших сочетанного облуче-

ния: ДЛТ + брахитерапия (БТ). Вместе с успехами цитостатической химиотерапии это привело к тому, что результаты лечения большинства злокачественных заболеваний в мире за последние 10–15 лет значительно улучшились. На этом фоне мы вправе ожидать аналогичного улучшения результатов лечения рака шейки матки (РШМ), но этого не происходит [1]. По статистическим исследованиям [2], сравнивающим события с 1975 по 1977 г. с событиями в период с 2006 по 2012 г., в США наблюдалось увеличение выживаемости по всем видам рака, кроме рака шейки и тела матки. Более того, среди белых женщин выживаемость при РШМ снизилась. В Клинических рекомендациях Минздрава России по лечению РШМ 2020 г. сказано, что показатель смертности женщин от злокачественных новообразований шейки матки неуклонно растет, в возрасте 35–59 лет за 20 лет он вырос на 85,2%. Аналогичными цифрами и призывам к поиску эффективных методов лечения наполнены источники 2023–2024 гг. [3, 4]. Закономерен вопрос: если в тех областях онкологии, где в основе лечения лежит РТ, наблюдается увеличение результатов излечения, не обусловлены ли неудачи в лечении РШМ особенностями облучения?

Ранняя история вопроса

Первое применение брахитерапевтического метода в онкогинекологии принадлежит М. Cleaves. В 1903 г. она описала лечение пациентки с массивной опухолью, у которой после предварительного внешнего облучения Х-лучами она ввела во влагалище бромид радия, запаянный в стеклянную трубку. Она писала: «Спустя пять дней после использования радия ни кровотечения, ни запаха, ни выделений, ни изъязвления и слизистая влагалища и шейки выглядит нормально» [5, 6]. К сожалению, яркий ранний противоопухолевый эффект не имел долговременных результатов, но стал основой для прочного внедрения БТ в лечение РШМ. БТ потом была испытана во многих областях РТ, но нигде она так не прижилась, как в онкогинекологии. Прикладыванием источников ионизирующего излучения к опухолям шейки матки пытались преодолеть недостатки (ограничения) в подведении глубинной дозы внешними маломощными тогда пучками ионизирующего излучения. Сначала БТ лет 10–17 проводилась эмпирически, пока не сформировались правила, обосновывающие стандартизацию процесса. Так появились Стокгольмская, Парижская и Манчестерская системы планирования внутриполостного облучения. Комбинация двух последних школой G. Fletcher дала MD Anderson system. Усилия по стандартизации БТ в Манчестерской системе были направлены на уменьшение эмпиризма в практике и на снижение частых осложнений. В ней было разработано предопределение поглощенных доз и мощности дозы в фиксированных точках в тазу, исключив в дозиметрическом планировании существовавшую тогда ориентацию на массу источника и время. Так, в 1938 г. появились геометрические понятия о парацервикальном треугольнике и точках А и В [7]. Точки А и В были выбраны на основе допущения, что поглощенная доза в парацервикальном треугольнике, а не действительно поглощенная доза в мочевом пузыре,

прямой кишке и влагалище определяется толерантностью нормальных тканей. В итоге возникли правила, определяющие такое положение и активность источников в маточном и влагалищном аппликаторах, которые позволяли подводить одинаковые дозы в точку А, невзирая на размеры большой, контуры опухоли и индивидуальные анатомические особенности критических органов. Последнее тогда было невозможно из-за отсутствия адекватных визуализирующих методов диагностики. Считалось, что поглощенная в точке А доза излучения через сосудистые повреждения ответственна за осложнения, и на точку А возлагалась некая дозолимитирующая функция, но не ответственность за эрадикацию опухоли. Точки стали широко применяться не столько «за счет анатомической ценности, сколько за счет удобства», но их ограниченность и даже «обманность» были обоснованно критикованы [8, 9]. Парадоксально, но история второго этапа лечения РШМ имеет не онкологический, а технологический характер.

С заменой естественного, дорогого и опасного ^{226}Ra на искусственные радионуклиды, с разработкой новых технологических систем последовательного удаленного введения радиоактивных источников и способов визуализации и позиционирования, с возникновением возможности использовать множество разных индивидуально подобранных аппликаторов и на основе многого другого БТ РШМ стала высокоспециализированной и персонифицированной. Трехмерное дозиметрическое планирование и концепция выделения определенных объемов в больных после опубликования 50 и 62 Докладов Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям (МКРЕ) [10, 11] дезавуировали ограниченность возможности направленного на излучение дозиметрического планирования облучения по точкам.

Переход от двумерного дозиметрического планирования облучения по точкам (А, В, пузырьная и т.д.) к трехмерному объемному планированию стал соответствовать определению метода лучевой терапии: подведению точно измеренной дозы излучения в четко обозначенный объем тканей, содержащих злокачественные клетки. Первым узаконенным международным методическим документом в этом направлении стал в 1985 г. 38-й доклад МКРЕ (Dose and volume Specification for reporting intracavitary therapy in gynecology) [12]. В нем предписывалось в описании дозиметрического плана характеризовать 60-грейную грушевидную изодозную поверхность, как референсный объем с размерами по ширине, толщине, высоте. РТ стремительно развивалась, но БТ в ней оставалась настолько сложным разделом, что следующий методический документ появится только через 28 лет. Это будет 89-й доклад МКРЕ (Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix) [13]. Сложно найти сейчас тех, кто делает процедуру на 100%, как предписано.

Технологические комментарии к руководствам по брахитерапии при РШМ

Доклад МКРЕ №89 долго шел на смену 38-му докладу, и теперь в нем вспоминается, что одним из основных препятствий к всеобщему принятию 38-го меж-

дународного доклада было понимание того, что точка А не могла рассматриваться для регистрации поглощенной дозы, потому что была связана с позицией аппликатора. Ее геометрическое определение было необходимо разграничивать с анатомически определяемыми дозообъемными характеристиками мишени, визуализация которых в то время была невозможна, и это стало вновь введенной концепцией в МКРЕ-89.

В докладе МКРЕ-89 отмечается, что серьезной нерешенной проблемой до сих пор остается совместная регистрация и наложение дозиметрических планов ДЛТ и БТ. Существенным является по-прежнему принятие точки А как референсной точки, относящейся к позиции аппликатора. Эта геометрическая концепция для целей планирования и для предписания не обязательна, но для регистрации доз обязательна, чтобы дать возможность сравнения планов. Написано: «Доза в точке А, несмотря на ее ограниченность, отражает наиболее распространенный в употреблении параметр в гинекологической БТ во всем мире».

Вчитываясь в эти рассуждения, нельзя не увидеть, что использование точки А продолжается «большинством голосов», а не из-за ее радиотерапевтической ценности. И в подтверждение этому на стр. 133 доклада МКРЕ-89 повторяется, что точка А была придумана в 1938 г. для понимания лечения при применении одного стандартного аппликатора в одном стандартном положении. Теперь это в прошлом.

Современные особенности проблемы

Современная методика брахитерапевтического этапа в лечении больных с РШМ называется Image-guided adaptive brachytherapy (IGABT). IGABT направлена на улучшение соотношения эффективность/токсичность использованием контроля над регрессией опухолевого объема после первого этапа лучевого или химиолучевого лечения. В ходе становления IGABT появилась концепция остаточного GTV – GTVres (residual). Соответственно, появилась концепция адаптивного CTV – CTVadapt, что при РШМ обозначается как CTVHR – объем клинической мишени высокого риска. На самом деле сегодня в РТ (в ДЛТ и в БТ) РШМ произошла очень глубокая детализация объемов, выделяемых для дозиметрического планирования лучевого лечения. Она представляет собой дальнейшее развитие положений 50 [10], 62 [11], 71 [14] и 83-го [15] докладов МКРЕ. Объемные определения в адаптивной (гинекологической) РТ, обозначены в п. 5.2 МКРЕ-89 [13]. Они крайне редко используются *as is* в отечественной литературе и в клинической практике, хотя и являются словесно-технологической основой современной БТ РШМ. К сожалению, доклады МКРЕ давно перестали поставяться нашим радиотерапевтам.

Контрольные (референсные) точки (г. р.) в современной РТ РШМ все больше заменяются объемными понятиями, хотя эти объемы бывают минимальны.

Recto-vaginal г. р. – контрольная дозиметрическая точка для прямой кишки. Располагается в 5 мм за задней стенкой влагалища на передне-задней линии, нарисованной или от центра влагалищных источников, или от нижнего конца маточного источника, располо-

жение которой показывает наибольшую дозу в стенке прямой кишки. Дозовые ограничения в этой зоне могут анализироваться в 2,0 см³ и в 0,1 см³ стенки прямой кишки. Теоретическая характеристика этой точки и изображение ее на схемах вопросов не вызывает, но использование на практике оборачивается несколькими абзацами изложения методических трудностей.

Bladder г. р. – пузырьная точка, лежит в пузырьном треугольнике при оттянутом каудально катетером Foley мочевом пузыре. К разочарованию практических врачей дальше в оригинале документа опять идут два абзаца о методических трудностях ее практического применения. То же самое можно сказать о sigmoid г. р. В международном технологическом документе нет раздела «Ограничения метода». Теоретически их действительно нет, но технологически, в реальной клинической практике, видим множество, на пути улучшения выживаемости от РШМ надо искать способы их преодоления. В статье [16] исследована практика применения БТ с высокой мощностью дозы (HDR-БТ) в 72 онкогинекологических клиниках членах Gynecologic cancer intergroup (GCIG), находящихся в Японии, Корее, Австралии, Новой Зеландии, Европе и в Северной Америке. Авторы говорят, что БТ при РШМ в силу множества объективных трудностей в 2012 г. с надлежащим качеством, т.е. под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ), применялась только в 25% онкогинекологических клиник мира.

Клинические комментарии к унаследованным противоречиям

Ценность БТ-компонента в РТ РШМ особенно велика при ранних стадиях. Согласно современным воззрениям [17, 18], больные РШМ в стадии IB1 (T1b1NoMo) могут лечиться изначально только брахитерапевтически. При этой ограниченной локальной стадии удастся максимально приблизиться к решению принципиального противоречия БТ-метода при РШМ – применить абсолютно ригидные законы физики к бесконечной, но в ранней стадии допустимой, переменчивости живого. Противоречие имеет натуральную сущность, поэтому почти три десятилетия попыток решить его дали известный результат. Однако создается впечатление, что проблема приблизилась к решению современным дистанционным облучением по методике Ethos [19–21].

В клинической радиобиологии клиницистам известны два понятия – double trouble и tripple trouble [22–27]. Double trouble обозначает негомогенность подведения предписанной дозы в выработанный объем в силу технических ограничений облучения. Tripple trouble – биологическое проявление первого – диссонанс между негомогенно проведенной физической дозой и клиническим результатом от отдельных дозовых негомогенностей. Tripple trouble в БТ наиболее выражено.

В широком смысле планирование БТ должно основываться на включении ее во всю лечебную цепь вместе с ДЛТ и сопутствующей химиотерапией [28]. На самом начальном этапе планирования сочетанного (ДЛТ+БТ) облучения должен быть учтен и тщательно рассчитан дозовый вклад в мишень и в критические органы обеих его компонентов. Теоретически это абсолютно пра-

вильно, но практически чрезвычайно трудно. Получается, реальная практика сочетанной лучевой терапии сегодня представляется неким устоявшимся суррогатом. Причем это без не менее суррогатного пересчета биологической изоефективности реально выполненных режимов (доза – время – фракция) облучения.

В литературе можно найти методики вычисления эквивалентных доз, доставленных брахитерапевтически, дозам в 2 Гр от ДЛТ [26]. Клиницисту там следует обратить внимание на то, что производится пересчет физических доз без привязки их к конкретным объемам. А. Viswanathan и соавт. (2009) [29] пишут о высоких дозах вокруг маточного канала, обуславливающих лучший локальный контроль, чем гомогенные дозовые профили, но [30] и [31] предупреждают: практически целевая доза при БТ не может быть запланирована далее 25 мм от тандема на уровне точки А. Когда последнее понимается, приходится отягощать процесс лечения интерстициальной добавкой в БТ – вводить в опухоль иглы с радиоактивными источниками. Основы методики раскрывает доклад МКРЕ-58 [32]. Считать, что задача таким способом решена, значит не озадачиваться теми реальными трудностями, с которыми тогда столкнется персонал и сама больная. Но это не все. Здесь мы вынуждены отослать читателя к статье М. Алиева и соавт. [33], в которой раскрывается диссемирующий потенциал подобных манипуляций. Формирование дозного распределения в БТ ограничено пространственным положением аппликаторов. Закон обратных квадратов в распределении поглощенной дозы излучения демонстрирует концентрацию дозы около источников и неконтролируемое быстрое падение ее с увеличением расстояния от них. Из этого вытекает несостоятельность БТ для опухолей, значительные объемы которых располагаются как раз в периферических «недодозных» областях. Поглощенные дозы при БТ в точках, расположенных на расстоянии 0,5 и 5,0 см от источника, отличаются в 100 раз. При БТ доза при удалении от источника падает утесом. В клинике утесом падает и возможность вылечить.

Обычно внутриполостной этап лучевого лечения не удается провести из-за невозможности ввести эндостат в закрытый остаточный после дистанционного этапа опухолью цервикальный канал. Бывает также обратная ситуация, когда после хорошего регресса опухоли на первом этапе химиолучевого лечения вместо цервикального канала получается большая полость, в которой нельзя стабильно расположить эндостат. Тогда больные попадают в критическое положение, угрожающее смертью от неизлеченного рака. Невозможность ввести или фиксировать эндостат [34] встретила у 59% больных. Одним из решающих факторов, определяющих неуспех лучевого лечения РШМ, считается неадекватное подведение дозы излучения по краям опухоли от брахитерапевтического компонента [35–37].

Еще в 1966 г. Gilbert Fletcher [38], один из основателей БТ РШМ, в своей эпохальной «Textbook of radiotherapy» писал, что массивность поражения решающий признак, повышающий риск недолеченности. Среди больных, леченных между 1948 и 1954 г., он наблюдался у 25% умерших и только у 6% выживших. Знаток

всех методов БТ РШМ, G. Fletcher писал: «когда методом лечения было внутрисполостное облучение радиом, очень высокая доза подводилась к шейке и влагалищу с крутым градиентом падения к стенкам таза и поэтому не могла быть подведена ко всему объему поражения». БТ уже тогда твердо считалась основным средством локального воздействия только при ранних стадиях болезни. Появившееся мегавольтное внешнее облучение сразу стало основой для лечения распространенных стадий. У G. Fletcher адекватная лучевая терапия давала пятилетнюю выживаемость 85–90% при I ст., 70–80% – при ст. ПА (захват верхней части влагалища или медиального параметрия), 60–70% – при стадии ПВ (инвазия в параметрий до стенок таза или массивная инвазия в тело), 40–45% – при ст. ППА (опухоль фиксирована к одной из стенок таза или распространяется до нижней трети влагалища), примерно 20–30% – при стадии ППВ (вовлечение обеих стенок таза или одной стенки и нижней трети влагалища), очень небольшое количество выживших наблюдалось при IV ст. Но в интервале от 5 до 10 лет умирало 10% больных со стадиями I–ПА–ПВ. Предваряя книгу G. Fletcher, в 1961 г. M. Garcia [39] установил: сужение сводов влагалища от 4 см и меньше часто препятствует проведению адекватной БТ. Он исследовал 427 пациенток со II и III стадиями болезни. У 130 из них ширина свода влагалища была от 2 до 4 см и частота выздоровления составила 35%. В то же время возможность выздоровления у тех, у кого ширина свода была 4,5–8 см, составила 50%.

Состояние клинической практики

Из истории РТ РШМ у нас до сегодняшнего дня остаются как минимум трудность стыковки дозовых полей дистанционного и внутрисполостного этапов [40, 41]. Суммирование этих доз критично для получения адекватного биологического эффекта в мишени и в дозолимитирующих органах. Авторы считают допустимым (в 2021 г.) получение результата простым суммированием данных гистограмм «доза–объем» от каждого способа облучения, при этом не понадобится работа с изображениями. Отмечается, что если бы такая работа велась все-таки по изображениям, которые формируются в процессе лучевой терапии, то результаты были бы точнее, но такая методика только зарождается. Заглядывая дальше в будущее, авторы видели там еще более точный способ вычисления суммарных поглощенных доз, включающий радиобиологические параметры. Тогда методика должна основываться на вольсельной оценке деформирующихся изображений с применением биологически взвешенных карт доз, но, отмечают авторы, это пока не представляется возможным.

Некоторые бывшие попытки заменить брахитерапевтический буст на дистанционное облучение или на использование нефотонного излучения не привели к получению желаемого дозного распределения, особенно касающегося высоких доз в центре шейки [42, 43], – но так ли необходимо последнее?

P. Ferreira и соавт. (1999) [44] поддерживают положение о необходимости сочетанной лучевой терапии РШМ, но авторы, не выбываясь из большой когорты

опытных радиогинекологов, уточняют: не всем больным можно провести брахитерапевтический этап облучения и тогда надо проводить ДЛТ по радикальной программе. У них под наблюдением с 1980 по 1997 г. было 1234 больных с РШМ, леченных ионизирующим излучением. В исследование вошли 186 человек со стадией ПИВ, БТ не удалось провести 109 больным, это 59%. В этих случаях дистанционно box-методом облучался таз и передне-задними противлежащими полями парааортальные лимфатические узлы до СОД 45–50 Гр на 8 МэВ-ном линейном ускорителе. Общая средняя пятилетняя и десятилетняя выживаемость в группе ДЛТ оказалась равной 18 мес (25,8% и 15,6%) и в группе сочетанной лучевой терапии – 32 мес (41,1% и 22,5%) соответственно. Пяти- и десятилетняя безрецидивная выживаемость в группах ДЛТ и сочетанной лучевой терапии оказалась 24,7%, 14,8% и 35,5%, 23,5% соответственно, а среднее время возникновения рецидивов – 3 и 10 мес соответственно. У S. Yahya и соавт. (2015) [45] результатом сочетанной химиолучевой терапии трехлетней выживаемость при I, II и III стадиях РШМ получилась равной 89%, 76% и 41% соответственно, было 9% местных рецидивов в тазу и средняя частота поздних осложнений 23%.

A. Viswanathan и соавт. (2009) [29] изучили результаты сочетанного лучевого лечения РШМ ПИВ стадии у 70 больных, из которых у 51 пациентки БТ осуществлялась постановкой источников в тандеме, а у 19 только внутритканевым методом. Тандем признан приоритетным, и высказано мнение, что важен факт достижения высокой дозы в центральных отделах и доза 85 Гр в точке А ассоциируется с высокой выживаемостью. Тем не менее в группе с лучшими результатами (с тандемом) местные рецидивы были в 54%, отдаленные осложнения – в 35%, общая 1, 2, 3 и 4-летняя выживаемость – 85, 52, 39 и 36% соответственно.

Получается необъяснимая стабильность противоречия: внутриволокнистое облучение в сочетанной лучевой терапии имеет целью недопущение местного рецидива, а он оказался основным видом неудач.

В 2021 г. вышла статья в Великобритании, представляющая нам положение дел в радиационной онкогинекологии [46]. В ней анализируется, как реально обеспечивается сама БТ при лечении больных с местно распространенным РШМ и каково при этом состояние больных, претерпевающих эту процедуру. Исследованием было охвачено 39 британских центров, проводящих гинекологическую БТ во всем ее многообразии: внутриволокнистную, внутритканевую и «гибридную» (первое плюс второе в одной процедуре). Большинство голосов врачей и больных наиболее проблемной частью лучевого лечения РШМ было признано удаление аппликатора на этапе БТ, которое характеризовалось словами: «наиболее физически дискомфортно», «сопровождается максимальным уровнем боли». Исследование проводилось в государственном масштабе в виде онлайн-опроса по шаблонам, но был раздел, где ответ на вопросы врачам надо было дать своими словами. Среди ответов неоднократно повторены: «этот тип лечения мог иметь значительное воздействие на разум, и поддержка выживаемости требует внимания к

этому, как к долговременным физическим последствиям», «это очень трудоемко, длительно по времени и очень зависит от сотрудничества огромной команды людей». И последнее, ответ, относящийся к вопросу успех/выживаемость/исход: «это сердцеразрывающе реализовывать такую малую помощь пациенткам, у которых нет благоприятного исхода в лечении». То есть врачи не верили в свою БТ.

Мы видим, БТ РШМ сначала проводилась источниками с низкой мощностью дозы методом ручного их введения. Радиобиологически такое облучение было целесообразным, но с трудом переносилось больными и сопровождалось повышенной лучевой и физической нагрузкой на медицинский персонал. С годами этот негативный производственный фактор был минимизирован внедрением метода автоматизированного последовательного введения источников высокой активности. И, хотя разработанное изначально облучение было радиобиологически целесообразно, оно оказалось вытесненным облучением с высокой мощностью дозы из-за некоторых непротопопухолевых преимуществ в иммобилизации, возможности амбулаторного лечения и меньшей его стоимостью, но, конечно, что очень важно, более легкой переносимостью больными. Оказалось, что господствующая сегодня методика внутриволокнистого облучения основывается не на оптимальности собственно противоракового воздействия. Более того, существует множество схем фракционирования HDR-БТ, но их действительная радиобиологическая адекватность неизвестна.

M. Serban и соавт. (2018) [47] на когорте больных, охваченной исследованием EMBRACE I, изучили объемы, получившие 60, 75 и 85 EQD2-грей от дистанционного и внутриволокнистого компонентов облучения. Они изучили радиобиологические последствия этих параметров для нормальных тканей и опухолей. При этом они утверждали, что прежняя точка А была индикатором интенсивности старого лечения, но в условиях современной сочетанной лучевой терапии она не может быть использована. Авторы начали свое исследование исходя из предположения о том, что современная IGABT улучшит облучение мишени и сократит ISVs по сравнению с БТ, основанной на точке А. Исследованы 1201 больная из 23 учреждений. В зависимости от методики БТ для них были получены разные значения доз в точке А, поглощенных при лечении старыми методами и IGABT, но в любом случае трехмерное дозиметрическое планирование и лечение под контролем визуализации позволило получить значительно лучшие дозиметрические параметры по облучению мишени и значительно уменьшить все исследованные ISVs как проводники осложнений в нормальных тканях.

Судя по публикациям 2023 г. [48, 49], внедрение линейных ускорителей, совмещенных с МРТ (MRI-Linac), может улучшить результаты лечения РШМ, но требует абсолютно новой организации лечения, к которой мы не готовы. Надо учесть затратность передовых методов лечения и *a priori* не сделать их внедрение финансово токсичным для больных женщин [50].

После серии наших публикаций по теме [51–53] и после обращения в редакции журналов с новыми мате-

риалами российские радиотерапевты и редакции журналов откликнулись на них серией статей [54–57 и др.]. В них с высоких авторитетных позиций представлена наша общая радиотерапевтическая практика. К сожалению, в этих работах нет ссылок на главные международные методические документы по лучевому лечению РШМ, только в одной из них есть ссылка на статью, опубликованную в процессе работы международного радиотерапевтического сообщества над заключительной публикацией.

Заключение

Наш исторический анализ показывает, что мы имеем исчерпывающие теоретические разработки по методике БТ при РШМ, но их практическая выполнимость ограничена в реальной жизни большинства больниц. При доказанной высокой эффективности современных методов РТ для улучшения результатов лечения РШМ надо искать изменений в обоих этапах облучения. По-видимому, дистанционный этап у многих больных не целесообразно заканчивать на 50 Гр. Возможно (это предстоит безотлагательно исследовать), ДЛТ надо доводить до 60–66 Гр в пораженных параметриях и лимфоузлах, учитывая, что брахитерапевтический буст будет работать в пределах нескольких сантиметров от источников. Чтобы сохранить жизнь больным с РШМ, традиционного ресурса радиотерапевтического отделения не хватит. Очень трудоемко при адаптивной РТ многократно перепланировать лучевое лечение и применять on-line IGRT, осуществлять многократную дозиметрическую стыковку радиационных полей, в том числе от двух этапов лучевого лечения. Сама сочетанная РТ РШМ тяжелее, чем обычная РТ. Нужны новые приоритеты в организации помощи в онкогинекологии, направленные на решение онкологических и организационных вопросов. Вложения в это не будут велики, а человеческая жизнь не имеет цены. Надо учесть затратность передовых методов лечения и *a priori* не

сделать их внедрение финансово токсичным для больных женщин. Снижение негативного влияния выявленных нами критических особенностей РТ РШМ на выживаемость пациентов представляется одной из неотложных проблем на государственном уровне. Сегодня нельзя умалять значения БТ при РШМ, но мы должны повысить методичность ее исполнения на основе собранных в нашем обзоре фактов и на основе международных методических руководств. Мы впервые собрали в одной статье и прокомментировали методические особенности БТ с целью более совершенного проведения лечения, организации лечебного процесса и ориентации научных исследований. Лучевое лечение РШМ должно быть индивидуализированным по соотношению дистанционного и внутритопочного компонентов, схеме фракционирования, плану дозного распределения, адаптации к анатомическим, патологическим и клиническим особенностям каждого случая. Это нельзя соблюсти ригидными официальными рекомендациями. Проведение РТ РШМ с учетом описанных нами в обзоре доказанных критических особенностей может быть внедрено в реальную практику, окажет положительное влияние на выживаемость пациенток, представляется одной из неотложных проблем здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Авторский вклад. Все авторы внесли равный вклад в концепцию и дизайн исследования, в интерпретацию данных, в написание статьи, в утверждение ее окончательной версии.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ислим Нидаль – канд. мед наук, руководитель отделения радиотерапии Европейского медицинского центра, ассистент каф. радиологии, радиотерапии, радиационной гигиены и радиационной безопасности, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: salnidal@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-2630-4961

Столбовой Александр Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. радиологии, радиотерапии, радиационной гигиены и радиационной безопасности, ФГБОУ ДПО РМАНПО, радиотерапевт Европейского медицинского центра. E-mail: lefortovo@hotmail.com; ORCID: 0009-0000-4961-4810

Рыжкин Сергей Александрович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. радиологии, радиотерапии и радиационной гигиены и радиационной безопасности, ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: rsa777@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2595-353X

Поступила в редакцию: 03.04.2025

Поступила после рецензирования: 08.04.2025

Принята к публикации: 17.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Islim (Salim) Nidal – Cand. Sci (Med.), Head of Radiation oncology Department, European Medical Center, Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: salnidal@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-2630-4961

Alexander V. Stolbovoy – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Radiation oncologist, European Medical Center. E-mail: lefortovo@hotmail.com; ORCID: 0009-0000-4961-4810

Sergey A. Ryzhkin – Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan State Medical University. E-mail: rsa777@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2595-353X

Received: 03.04.2025

Revised: 08.04.2025

Accepted: 17.04.2025



Оригинальная статья

Ранние и отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: от теории к практике

Н.В. Багешева✉, М.В. Моисеева, А.В. Мордык, И.А. Викторова, Д.И. Трухан, В.В. Стрельцова, Е.П. Антипова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉pp100@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составляют группу высокого риска развития и прогрессирования основного заболевания после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКВИ).

Цель. Анализ течения ХСН у пациентов в раннем (3 мес) и отдаленном (12 мес) периоде после перенесенной НКВИ в рамках наблюдения на этапе первичного звена здравоохранения врачом терапевтом.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 35 пациентов с ХСН, перенесших НКВИ, мужчин – 12, женщин – 23, медиана возраста Ме (25; 75) – 67,5 (53,7; 76,2) года. Через 3 и 12 мес после перенесенной НКВИ проведено общеклиническое обследование, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ).

Результаты. За 12 мес наблюдения у большей части пациентов отмечено прогрессивное снижение физической активности, появление отеочного синдрома, увеличилось число пациентов, отмечающих повышение артериального давления и увеличение частоты сердечных сокращений. По результатам ЭКГ и ЭхоКГ наблюдается увеличение количества пациентов с нарушениями ритма (предсердная и желудочковая экстрасистолия), прогрессирующее снижение фракции выброса, неадаптивное ремоделирование миокарда левого желудочка, что сопровождалось повышением среднего давления в легочной артерии.

Заключение. Пациенты с ХСН, перенесшие НКВИ, в течение первого года нуждаются в тщательном наблюдении и обследовании для своевременной оценки состояния и интенсификации медикаментозной терапии или решения вопроса о необходимости хирургического лечения. Клинический случай демонстрирует актуальность своевременной оценки состояния, показаний для интенсификации медикаментозной терапии и хирургического лечения для улучшения качества жизни, прогноза для жизни и здоровья пациента, минимизации инвалидизации и смертности от декомпенсации ХСН в раннем и позднем постковидном периоде.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, новая коронавирусная инфекция, ранние, отдаленные последствия, клинические проявления, инструментальные особенности.

Для цитирования: Багешева Н.В., Моисеева М.В., Мордык А.В., Викторова И.А., Трухан Д.И., Стрельцова В.В., Антипова Е.П. Ранние и отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: от теории к практике. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 95–102. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00679

Original Article

Early and long-term consequences of the new coronavirus infection in patients with chronic heart failure: from theory to practice

Natalya V. Bagisheva✉, Marina V. Moiseeva, Anna V. Mordyk, Inna A. Viktorova, Dmitry I. Trukhan, Victoria V. Streltsova, Ekaterina P. Antipova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉pp100@mail.ru

Abstract

Relevance. Patients with chronic heart failure (CHF) are at high risk of developing and progressing the underlying disease after a new coronavirus infection (NCVI).

Aim. The aim of this study was to analyze the course of CHF in patients in the early (3 months) and late (12 months) periods after NCVI during observation at the primary health care stage by a general practitioner.

Materials and methods. The prospective study included 35 patients with CHF who had undergone NCVI, 12 men, 23 women, median age Me (25; 75) – 67.5 (53.7; 76.2) years. A general clinical examination, ECG, and echocardiography were performed 3 and 12 months after NCVI.

Results. Over 12 months of observation, most patients showed a progressive decrease in physical activity, the appearance of edema syndrome, and an increase in the number of patients reporting increased blood pressure and heart rate. According to the results of ECG and EchoCG, an increase in the number of patients with rhythm disturbances (atrial and ventricular extrasystole), a progressive decrease in EF, non-adaptive remodeling of the LV myocardium, which was accompanied by an increase in SPPA, is observed.

Conclusion. Patients with CHF who have undergone NCVI need careful monitoring and examination during the first year for timely assessment of the condition and intensification of drug therapy or a decision on the need for surgical treatment. The clinical case demonstrates the relevance of timely assessment of the condition, indications for intensification of drug therapy and surgical treatment to improve the quality of life, prog-

nosis for the life and health of the patient, minimization of disability and mortality from decompensation of CHF in the early and late post-mortem period.

Keywords: chronic heart failure, new coronavirus infection, early, late consequences, clinical manifestations, instrumental features.

For citation: Bagisheva N.V., Moiseeva M.V., Mordyk A.V., Viktorova I.A., Trukhan D.I., Streltsova V.V., Antipova E.P. Early and long-term consequences of the new coronavirus infection in patients with chronic heart failure: from theory to practice. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 95–102 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00679

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ), вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала грозной пандемией, которая поражает не только дыхательную систему, но и создает значительные проблемы для пациентов с фоновой хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Поражение сердечно-сосудистой системы обусловлено несколькими составляющими: прямое вирусное повреждение миокарда, системная воспалительная реакция, нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с последующими гемодинамическими нарушениями. Изменения не завершаются с окончанием НКВИ. Ранние последствия COVID-19 у этих пациентов также носят многофакторный характер. Пациенты с ХСН представляют собой уязвимую субпопуляцию, поскольку их ограниченный сердечный резерв и уже существующие структурные и функциональные нарушения predisполагают к неблагоприятным исходам при инфицировании COVID-19 [1]. Эти процессы способствуют возникновению острых случаев сердечной недостаточности, повышению уровня биомаркеров, изменению результатов визуализации и неблагоприятным клиническим исходам, включая повышенную внутрибольничную смертность.

Сочетание прямого вирусного повреждения, нарушения регуляции РААС и цитокин-индуцированного поражения миокарда создает среду, в которой даже субклиническая сердечная дисфункция может быстро прогрессировать до явной СН [2] или обуславливает развитие декомпенсации ХСН после перенесенной инфекции у ранее компенсированных пациентов [2].

Повышенные уровни сердечных биомаркеров, таких как высокочувствительный тропонин I и N-концевой про-B-тип натрийуретический пептид (NT-proBNP), обычно обнаруживаются у этой популяции пациентов, выступая в качестве индикаторов повреждения миокарда и сосудистой стенки [3].

К клиническим проявлениям прогрессирования ХСН могут быть отнесены развитие аритмий, в частности фибрилляция предсердий и различные желудочковые аритмии, усугубляющие нарушение гемодинамики [4].

Поздние последствия инфекции COVID-19 у пациентов с ХСН представляют собой многогранную клиническую единицу, характеризующуюся стойким повреждением миокарда, прогрессирующим структурным ремоделированием и сохраняющимся функциональным нарушением, которое может привести к дальнейшей декомпенсации работы сердца с течением времени [4].

Long-COVID-19 рассматривается в литературе как фаза последствий инфекции SARS-CoV-2 и признается критическим периодом, в течение которого у пациентов с уже существующей ХСН наблюдается дальнейшее ухудшение функции сердца, стойкое продолжающееся систем-

ное воспалительное повреждение и развитие структурных изменений сердца, которые также predisполагают к аритмиям и отдаленным событиям сердечной недостаточности, в том числе развитием астенического, отеочного, аритмического, бронхообструктивного синдромов с последующей декомпенсацией ХСН [5].

В исследовании А.А. Агеева и соавт. (2022) отмечено, что статистически значимое снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) произошло в группе у пациентов с низкой или умеренно сниженной ФВ [6]. Увеличение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) наблюдалось у большинства пациентов с ХСН независимо от ФВ [6].

Таким образом, пациенты с ХСН составляют особую группу риска тяжелого течения COVID-19 и очень высокого риска проявления осложнений. Утяжеление течения ХСН на фоне перенесенной коронавирусной инфекции возможно в связи с присоединением типичных для COVID-19 дыхательной недостаточности, фиброзных изменений в легочной ткани и усугубления сердечно-легочной недостаточности. В соответствии с этим, изучение отдельных аспектов течения ХСН в различные временные промежутки после перенесенной НКВИ остается актуальным при организации диспансерного наблюдения пациентов с ХСН в рамках первичного звена здравоохранения.

Цель исследования: анализ течения ХСН у пациентов в раннем (3 мес) и отдаленном (12 мес) периоде после перенесенной НКВИ в рамках наблюдения на этапе первичного звена здравоохранения врачом терапевтом.

Материалы и методы

В простое проспективное исследование включено 35 пациентов, страдающих ХСН, получивших стационарное лечение по поводу НКВИ, далее находившихся под наблюдением участкового терапевта. Среди них мужчин – 12, женщин – 23. Медиана возраста Ме (25; 75) – 67,5 (53,7; 76,2) года. Пациенты, выписанные из стационара, находились под наблюдением терапевта Центральной республиканской больницы Полтавского района Омской области после перенесенной НКВИ. Кратность наблюдения и обследования – не реже двух раз в год; пациенты приглашались на прием через 3 мес, через 12 мес. Объем обследования включал оценку жалоб пациента, данных объективного и инструментального обследования (электрокардиография – ЭКГ, эхокардиография – ЭхоКГ). По ЭКГ оценивалось наличие у пациентов эпизодов фибрилляции предсердий и/или предсердной, желудочковой экстрасистолы. По ЭхоКГ – индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), ФВ, СДЛА [7–10].

Таблица 1. Клинические проявления ХСН у пациентов в раннем и отдаленном постковидном периоде, абс. число пациентов, %
 Table 1. Clinical manifestations of CHF in patients in their early and late post-COVID period, abs. number of patients, %

Показатель	После выписки (n=35)		Через 3 мес (n=33)		Через 12 мес (n=28)		χ^2 , p^{1-2}	χ^2 , p^{1-3}
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Жалобы								
Одышка	27	77,1±7,1	25	75,8±7,5	26	92,9±4,9	0,01 0,90	0,72 0,39
Боли в грудной клетке	4	11,4±5,4	3	9,1±5,0	11	39,3±9,2	0,18 0,67	12,70 0,00*
Снижение физической активности	9	25,7±7,4	10	30,3±8,0	19	67,9±8,8	0,36 0,55	13,87 0,00*
Типичные стенокардитические боли	3	8,6±4,7	3	9,1±5,0	4	14,3±6,6	0,05 0,81	1,48 0,22
Объективные данные осмотра								
Пастозность голеней	7	20,0±6,8	12	36,4±8,4	15	53,6±9,4	3,59 0,05	11,09 0,00*
Периферические отеки	2	5,7±3,9	3	9,1±5,0	2	7,1±4,9	1,07 0,30	0,31 0,57
Набухание шейных вен	2	5,7±3,9	2	6,1±4,2	1	3,6±3,5	0,09 0,77	0,48 0,48
Повышение АД	7	20,0±6,8	15	45,5±8,7	18	60,7±9,2	7,32 0,00	15,09 0,00
Тахикардия	5	14,3±5,9	8	15,2±6,2	12	42,9±9,4	0,03 0,86	11,63 0,00
Сатурация								
>95%	20	57,1±8,4	29	87,9±5,7	25	89,3±5,8	3,66 0,05	4,09 0,04
95–92%	10	28,6±7,6	3	9,1±5,0	8	28,6±8,5	8,29 0,00	0,01 0,91
92–88%	3	8,6±4,7	1	3,0±3,0	0	0,0±0,0	2,16 0,14	7,10 0,00
<88%	2	5,7±3,9	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	5,83 0,00	5,83 0,00

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. Анализируемые данные не подчинялись закону нормального распределения, поэтому использовались непараметрические методы (критерий χ^2).

Результаты и обсуждение

Исходно было обследовано 35 пациентов, через 3 мес на контрольный визит явились 33 пациента (2 пациента отказались от дальнейшего обследования и наблюдения), через год от начала наблюдения – 28 пациентов (3 пациента отказались от дальнейшего обследования и наблюдения, 1 пациент выехал в другой регион, 1 – летальный исход).

По результатам динамического наблюдения через 3 мес часть пациентов обращали внимание на появление пастозности голеней и тахикардии, в течение 12 мес большая часть пациентов отмечали значимое нарастание клинической симптоматики в виде снижения фи-

зической активности (исходно – 25% респондентов, через 12 мес – 67,9%; $\chi^2=13,87$; $p=0,00$), появления пастозности голеней (20% и 53,6% пациентов; $\chi^2=11,09$; $p=0,00$), тахикардии (14,3% исходно и 43,9% пациентов через 12 мес; $\chi^2=11,63$; $p=0,00$) у пациентов с ХСН, что может расцениваться как проявление декомпенсации хронической неинфекционной патологии в исходе НКВИ. Полученные нами результаты соотносятся с данными других авторов, в работах которых акцент был на пациентов с артериальной гипертензией и перенесенной НКВИ, что повышает вероятность прогрессирования заболевания и развития осложнений [11, 12].

По результатам инструментального обследования через 3 мес увеличилось число пациентов, у которых отмечалось появление желудочковой экстрасистолы, а по данным ЭхоКГ – увеличение СДЛА. Через 12 мес обращает на себя внимание статистически значимое увеличение числа пациентов с нарушениями ритма: предсердная экстрасистолия исходно отмечалась по ЭКГ

Таблица 2. Результаты ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов с ХСН в раннем и отдаленном постковидном периоде, абс. число пациентов, %
 Table 2. ECG and ECHO results of patients with CHF in their early and late post-COVID period, abs. number of patients, %

Показатель	После выписки (n=35)		Через 3 мес (n=33)		Через 12 мес (n=28)		χ^2, p^{1-2}	χ^2, p^{1-3}
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ЭКГ								
ФП	8	22,9±7,1	6	18,2±6,7	6	21,4±7,8	0,33	0,02
							0,56	0,89
ПЭ	4	11,4±5,4	7	21,2±7,1	16	57,1±9,4	2,70	23,93
							0,10	0,00*
ЖЭ	5	14,3±5,9	12	36,4±8,4	18	64,3±9,1	7,80	23,83
							0,00	0,00*
ЭхоКГ								
Сохраненная ФВ	27	77,1±7,1	22	66,7±8,2	16	57,1±9,4	0,49	1,79
							0,48	0,18
Умеренно сниженная ФВ	6	17,1±6,4	8	24,2±7,5	7	25,0±8,2	0,99	1,26
							0,32	0,26
Низкая ФВ	2	5,7±3,9	3	9,1±5,0	5	17,9±7,2	1,07	6,61
							0,30	0,01
Соотношение E/A≤0,8	28	80,0±6,8	22	66,7±8,2	19	67,9±8,8	0,78	0,56
							0,38	0,45
Соотношение (0,8<E/A<2)	4	11,4±5,4	7	21,3±7,1	4	14,3±6,6	2,70	0,32
							0,10	0,57
Соотношение E/A≥2	3	8,6±4,7	4	12,1±5,7	5	17,9±7,2	0,73	3,41
							0,39	0,06
ИММЛЖ≤115/95 г/м² (м/ж)	28	80,0±6,8	22	66,7±8,2	17	60,7±9,20	0,78	1,69
							0,37	0,19
115/95 г/м²<ИММЛЖ< 149/122 г/м² (м/ж)	5	14,3±5,9	8	24,2±7,5	8	28,6±8,5	2,22	3,87
							0,13	0,04
ИММЛЖ≥149/122 г/м2 (м/ж)	2	5,7±3,9	3	9,1±5,0	3	10,7±5,8	1,07	2,55
							0,30	0,21
Среднее давление в легочной артерии <25 мм рт. ст.	23	65,7±8,0	9	27,3±7,8	8	28,6±8,5	10,94	10,21
							0,00*	0,00
Среднее давление в легочной артерии ≥25 мм рт. ст.	12	34,3±8,0	24	72,7±7,8	20	71,4±8,5	9,04	8,68
							0,00	0,00
Примечание. ПЭ – предсердная экстрасистолия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, χ^2 – критерий хи-квадрат, p – уровень достоверности.								

у 11,4% респондентов, через 12 мес – у 57,1% ($\chi^2=23,93$; $p=0,00$), желудочковая экстрасистолия у 14,3% и 64,3% соответственно ($\chi^2=23,83$; $p=0,00$), прогрессирующее снижение ФВ (после выписки из стационара низкую ФВ имели 5,7% респондентов, через 12 мес – 17,9%; $\chi^2=6,61$; $p=0,01$), неадаптивное ремоделирование миокарда ЛЖ (115/95 г/м²<ИММЛЖ<149/122 г/м² (м/ж) 14,3% и 26,8% соответственно; $\chi^2=3,87$; $p=0,04$), что сопровождалось повышением СДЛА≥25 мм рт. ст. (34,3% пациентов после выписки и 71,4% – через 12 мес; $\chi^2=8,68$; $p=0,00$). Это соотносится с данными других авторов, в работах которых акцент был на пациентов с ХСН с низкой ФВ [6], что делает эту группу уязвимой в отношении необратимого прогрессирования заболевания, повышая вероятность фатальных сердечно-сосудистых событий, смертности от всех причин [13].

Представленные в табл. 1 и 2 данные динамического наблюдения актуализируют необходимость ранней интенсификации медикаментозной терапии и, при необходимости, своевременного привлечения смежных специалистов с целью оказания специализированной, высокотехнологичной медицинской помощи [14].

Нами представлен клинический случай последствий COVID-19 у пациента с декомпенсацией ХСН в анамнезе. Мужчина 1955 г.р. (70 лет).

Анамнез заболевания: считает себя больным с 2006 г., когда после острой респираторной вирусной инфекции появилась одышка, сердцебиение, повысилось артериальное давление (АД) до 160/100 мм рт. ст. Проходил стационарное лечение по поводу острого миокардита, выявлена гипертоническая болезнь III стадии, по ЭхоКГ – гипертрофия миокарда ЛЖ, ФВ – 55%. После

выписки наблюдался у кардиолога, рекомендованные препараты принимал регулярно. С мая 2015 г. появились отеки голеней, усилилась одышка, неоднократно проводилось стационарное лечение с декомпенсацией ХСН. В декабре 2015 г. стационарное лечение в Клиническом кардиологическом диспансере (ККД) с декомпенсацией ХСН. В течение семи лет наблюдался в ККД: гипертоническая болезнь III стадии, риск IV, контролируемая артериальная гипертензия. ХСН с сохраненной ФВ. Самочувствие стабильное, по лабораторно-инструментальным показателям без отрицательной динамики. Постоянно принимал: спиронолактон 25 мг/сут, метопролола сукцинат 25 мг/сут, периндоприл 5 мг/сут.

В декабре 2022 г. был госпитализирован по поводу НКВИ (ПЦР-тест COVID-19+), по мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) – поражение легких 25%, получал лечение: фавипиравир 600 мг 2 раз в сутки, апиксабан 5 мг 2 раза в день, дексаметазон 20 мг/сут, кислородотерапия 4 дня (сатурация SpO₂ – 94%). Выписан с улучшением состояния, по МСКТ ОГК – поражение легких 5%, но в клинической картине отмечал одышку, пастозность голеней и стоп, значительное снижение физической активности. Неоднократно обращался к участковому терапевту в течение 3–4 мес, амбулаторно проведена коррекция терапии: принимал Торасемид 10 мг регулярно, Спиронолактон 25 мг, метопролола сукцинат 25 мг/сут, периндоприл 5 мг/сут. В начале мая 2023 г. отмечал ухудшение самочувствия в течение двух недель, нарастание одышки, появление приступов удушья в горизонтальном положении. В мае 2023 г. госпитализирован в ККД с декомпенсацией ХСН, при выписке ЭхоКГ от 23.05.2023 – ФВЛЖ 36%.

Анамнез жизни: туберкулез, вирусный гепатит, венерологические заболевания, гемотрансфузии, медикаментозную аллергию, вредные привычки отрицает. Наследственность отягощена артериальной гипертензией по материнской линии, ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения – по отцовской линии. В анамнезе хронический геморрой, вне обострения. На фоне приема ривароксана 20 мг появление крови в стуле.

Данные объективного обследования 18.05.2023: состояние средней степени тяжести; сознание ясное; положение активное; грудная клетка правильной формы, симметрична. В акте дыхания участвуют обе половины. Частота дыхательных движений – 22 в минуту. Перкуторно легочный звук. Аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет, ослаблено справа в нижних отделах. Пульс – 90 в минуту, регулярный, S=D, удовлетворительного наполнения и напряжения. Пульсация артерий стоп сохранена. АД – 110/70 мм рт. ст. Границы сердца: правая по краю грудины, верхняя – III межреберье, левая – +1,0 см влево от левой среднеключичной линии. Тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум во всех точках аускультации. Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет подкожно жировой клетчатки. Край печени выступает из-под края

реберной дуги на 2 см, плотно-эластичный, ровный. Селезенка не пальпируется. Отеки бедер, голеней и стоп, плотные, холодные.

Результаты исследований. ЭхоКГ от 23.05.2023. Аорта уплотнена, синусы Вальсальвы – 3,2 см, индексированный размер – 1,8 см/м², восходящий отдел аорты – 3,2 см, индексированный размер – 1,8 см/м². Предсердия: левое предсердие – 5,0 см, S – 23,0 см², объем левого предсердия – 79,0 мл, индексированный объем левого предсердия – 44,9 см/м²; правое предсердие – 4,3×3,1 см, S – 12,0 см², объем правого предсердия – 31,0 мл, индексированный объем правого предсердия – 7,6 см/м². ЛЖ: конечно-диастолический размер – 5,6 см, конечный систолический размер – 4,1 см, межжелудочковая перегородка (МЖП) – 1,2 см, задняя стенка ЛЖ (ЗСЛЖ) – 1,0 см, конечный диастолический объем (КДО) Simpson biplane – 130 мл, конечный систолический объем (КСО) Simpson biplane – 83,0 мл, ударный объем (УО) Simpson biplane – 46,0 мл, ФВ Simpson biplane – 36,0%, ИММЛЖ по ASE – 125,3 г/м². Правый желудочек: срединный размер – 2,5 см, TAPSE – 2,4 мм. Диастолическая функция ЛЖ Емк/Амк – 1,3. Среднее давление в легочной артерии – 38 мм рт. ст. Повышена эхогенность стенок аорты и створок аортального клапана, аортальный клапан фиброзно изменен с кальцинатами на створках, ФК – 3,4 см, раскрытие створок – 1,1 см, аортальная регургитация 2-й степени, vena contracta – 4,9 мм, повышен максимальный градиент давления через клапан. Повышена эхогенность створок митрального клапана, митральная регургитация 2-й степени. Трикуспидальный клапан не изменен, трикуспидальная регургитация 3-й степени, V – 3,6 м/с, систолическое давление в легочной артерии – 38,0 мм рт. ст. Листки перикарда не изменены, эхо-свободное пространство в диастолу по задней стенке ЛЖ – 3 мм. Септальные дефекты не визуализируются, при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) потоков транссептального сброса не зарегистрировано. Сократительная способность миокарда: глобальная сократительная способность миокарда ЛЖ снижена.

Комментарии. Исследование на фоне синусового ритма, зарегистрированы частые одиночные и парные предсердные экстрасистолы. Увеличены левые отделы сердца. Гипертрофия МЖП. ИММЛЖ увеличен. Гипертрофия миокарда ЛЖ (ИММЛЖ – 125,3 г/м²). Систолическая функция ЛЖ: ФВ – 36% по Симпсону. Диастолическая функция ЛЖ изменена. Легочная артерия расширена (диаметр – 3,3 см), в просвете ствола и ветвей легочной артерии дополнительных образований не выявлено. Нижняя полая вена расширена, не коллабируется. Систолическое давление в легочной артерии повышено. Дополнительных образований, характерных для вегетаций, на клапанном аппарате сердца достоверно не лоцируется.

Заключение. Диффузные склерогенные изменения сердца. Умеренно выраженная недостаточность аортального клапана. Умеренно выраженная недостаточность митрального клапана. Недостаточность

трикуспидального клапана умеренная. Дилатация левых полостей со снижением глобальной сократительной способности ЛЖ. Признаки диастолической дисфункции ЛЖ. Признаки легочной гипертензии.

МСКТ ОГК (24.05.2023): КТ-признаки перибронхиальных уплотнений в сегменте S6,7 левого легкого (более вероятно поствоспалительного характера), легочной гипертензии, кардиомегалии.

Общий анализ крови (21.05.2023): гемоглобин – 145 г/л, эритроциты – $4,93 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 202×10^9 /л, гематокрит – 31,4%, СОЭ – 24 мм/ч, эозинофилы – 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 61%, лимфоциты – 32%, моноциты – 3%.

Общий анализ мочи (21.05.2023): цвет желтый, реакция кислая, прозрачная, лейкоциты 0–1 в поле зрения, ед. клетки эпителия в поле зрения, слизь – ед. в поле зрения, глюкоза – отрицательный результат.

Биохимический анализ крови (21.05.2023): протромбиновый индекс – 32%, международное нормализованное отношение – 2,06, билирубин общий – 25,6 мкмоль/л, прямой – 12,2 мкмоль/л, непрямой – 13,7 мкмоль/л, гамма-глутамилтрансфераза – 140 Е/л, щелочная фосфатаза – 319 Е/л, креатинфосфокиназа – 65 Е/л, креатинфосфокиназа-МВ – 32 Е/л, лактатдегидрогеназа – 355 Е/л, общий белок – 8 г/л, альбумин – 41 г/л, калий – 3,6 ммоль/л, натрий – 135,0 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 28 Е/л, аланинаминотрансфераза – 25 Е/л, креатинин – 105 мкмоль/л.

ЭКГ (22.05.2023): электрическая ось QRS не отклонена. Метаболические изменения в миокарде.

Липидный спектр (21.05.2023): холестерин – 2,8 ммоль/л, триглицериды – 1,23 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 0,78 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 1,46 ммоль/л.

Иммуноферментный анализ на NT-proBNP (21.05.2023): 385,1 пг/мл.

Диагноз. Основной: стабильная ишемическая болезнь сердца, ишемическая кардиомиопатия. Осложнения: ХСН II со сниженной ФВ (36%), III функциональный класс, декомпенсация, недостаточность аортального клапана.

Сопутствующий: гипертоническая болезнь, стадия III, риск IV, артериальная гипертензия контролируемая, целевое АД достигнуто, дисциркуляторная энцефалопатия.

Лечение: режим полупостельный. Медикаментозное лечение: торасемид 10 мг регулярно, спиронолактон 50 мг, метопролола сукцинат 25 мг/сут, валсартан/сакубитрил 100 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг.

Учитывая данные ЭхоКГ (увеличение диаметра аорты более 3,0 см; наличие аортальной регургитации 2-й степени; повышение СДЛА более 25 мм рт. ст.), пациенту было предложено хирургическое лечение (протезирование аортального клапана) [14], от которого он отказался.

В последующие 9 мес дважды стационарное лечение по поводу декомпенсации ХСН, интенсификация медикаментозной терапии: торасемид 10 мг регулярно, эп-

леренон 50 мг/сут, метопролола сукцинат 50 мг/сут, валсартан/сакубитрил 200 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг. Несмотря на проводимую терапию, отмечалось нарастание одышки, выраженное снижение переносимости физических нагрузок до уровня самообслуживания, снижение АД до 80/56 мм рт. ст.

В мае 2024 г. после получения согласия пациента на оперативное лечение проведена трансапикальная транскатеторная имплантация аортального клапана в Научно-исследовательском институте кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра.

После проведения стационарного и санаторного этапов реабилитации пациент отмечал улучшение переносимости физических нагрузок, уменьшение одышки, нормализацию показателей АД.

Через 6 мес после проведенного оперативного лечения (ноябрь 2024 г.) выполнена ЭхоКГ. Аорта уплотнена, синусы Вальсальвы – 3,0 см, индексированный размер – 1,8 см/м², восходящий отдел аорты – 3,0 см, индексированный размер – 1,8 см/м². Предсердия: левое предсердие – 4,5 см; S – 19,0 см², объем левого предсердия – 60,0 мл, индексированный объем левого предсердия – 34,1 мл/м²; правое предсердие – 4,2×3,1 см; S – 12,0 см², объем правого предсердия – 32,0 мл, индексированный объем правого предсердия – 18,3 мл/м².

ЛЖ: конечно-диастолический размер – 4,8 см, конечно-систолический размер – 3,2 см, МЖП – 1,1 см, ЗСЛЖ – 1,0 см, КДО Simpson biplane – 122,0 мл, КСО Simpson biplane – 69,0 мл, УО Simpson biplane – 53,0 мл, ФВ Simpson biplane – 43,0%, ИММЛЖ по ASE – 122,1 г/м². Правый желудочек: срединный размер – 2,8 см. Диастолическая функция ЛЖ Емк/Амк 0,8. Повышена эхогенность створок митрального клапана, митральная регургитация 1-й степени. Трикуспидальный клапан не изменен, трикуспидальная регургитация 1-й степени, V – 2,3 м/с, систолическое давление в легочной артерии – 27 мм рт. ст. Листки перикарда не изменены, эхо-свободное пространство в диастолу не визуализируется. Септальные дефекты не визуализируются, при ЦДК потоков транссептального сброса не зарегистрировано. Сократительная способность: глобальная сократительная способность миокарда ЛЖ снижена.

Комментарии. Полости сердца не увеличены. Толщина и экскурсия стенок в пределах нормы. ИММЛЖ увеличен. Гипертрофия миокарда ЛЖ (ИММЛЖ – 122,1 г/м²). Небольшое уплотнение МЖП. Систолическая функция ЛЖ снижена. ФВ – 43% по Симпсону. Диастолическая функция ЛЖ не изменена. Легочная артерия не расширена (диаметр – 2,0 см). Нижняя полая вена не расширена.

Заключение. Состояние после протезирования аортального клапана. Пиковый градиент на протезе аортального клапана 17 мм рт. ст. Снижение глобальной сократительной способности. Признаки концентрического ремоделирования ЛЖ. Недостаточность трикуспидального клапана.

В настоящее время (май 2025 г.) самочувствие пациента удовлетворительно, переносимость физических нагрузок хорошая, отеков нет, одышки нет, АД стабильное. Медикаментозная терапия: периндоприл/индапамид 4,0/1,25 в день, метопролола сукцинат 25 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг.

Заключение

Данное клиническое исследование демонстрирует высокую вероятность декомпенсации ХСН у пациента старше 65 лет после COVID-19. Что определяет необходимость клинического и инструментального монито-

ринга функционирования сердечно-сосудистой системы для интенсификации не только медикаментозной терапии, но и своевременного осуществления высокотехнологичной медицинской помощи (хирургического лечения).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Дополнительного финансирования не предусмотрено.

Funding. There is no extra funding.

Литература / References

- Italia L, Tomasoni D, Bisegna S et al. COVID-19 and heart Failure: from epidemiology during the pandemic to myocardial injury, myocarditis, and heart failure sequelae. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2021;8:713560. DOI: 10.3389/fcvm.2021.713560
- Onohue H, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI et al. COVID-19 and development of heart failure: mystery and truth. *Archives of Pharmacology* 2021;396:2013-21. DOI: 10.1007/s00210-021-02147-6
- Goyal P, Reshetnyak E, Khan S et al. Clinical characteristics and outcomes of adults with a history of heart failure hospitalized for COVID-19. *Safford Circulation: Heart Failure* 2021;14(9). DOI: 10.1161/CIRC-HEARTFAILURE.121.008354
- Bader F, Manla Y, Atallah B et al. Heart failure and COVID-19. *Starling Heart failure reviews* 2020;26:1-10. DOI: 10.1007/s10741-020-10008-2
- Tomasoni D, Italia L, Adamo M et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Journal of Heart Failure* 2020;22(6):957-66. DOI: 10.1002/ejhf.1871
- Агеев А.А., Кожевникова М.В., Емельянов А.В. и др. Влияние перенесенной инфекции COVID-19 на функциональные изменения сердца в отдаленном периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2022;62(12):23-9. DOI: 10.18087/cardio.2022.12.n2265
Ageev A.A., Kozhevnikova M.V., Emel'yanov A.V. et al. The impact of previous COVID-19 infection on functional changes in the heart in the long term in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya* 2022;62(12):23-9 DOI: 10.18087/cardio.2022.12.n2265 (in Russian).
- Драпкина О.М., Джигоева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2454. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2454
Drapkina O.M., Dzhioeva O.N. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(2):2454. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2454 (in Russian).
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/156_2
Chronic heart failure. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/156_2 (in Russian).
- Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5160.
ESC/EACTS recommendations for the management of patients with valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5160. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5160 (in Russian).
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая, тромбоэмболическая. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/159_2.
Pulmonary hypertension, including chronic, thromboembolic. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/156_2 (in Russian).
- Золотовская И.А., Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л. Артериальная гипертензия у пациентов, перенесших COVID-19: особенности и возможности коррекции артериального давления. *Профилактическая медицина*. 2022;25(1):63-70. DOI: 10.17116/profmed2022501163
Zolotovskaya I.A., Gimatdinova G.R., Davydkin I.L. Arterial hypertension in patients who have undergone COVID-19: features and possibilities of blood pressure correction. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(1):63-70. DOI: 10.17116/profmed2022501163 (in Russian).
- Антипова Е.П., Моисеева М.В., Багисшева Н.В. и др. COVID-19 в когорте пациентов с артериальной гипертензией: роль рецепторов ангиотензинпревращающего фермента. *Забайкальский медицинский вестник*. 2023;(1):104-112. DOI: 10.52485/19986173_2023_1_104
Antipova E.P., Moiseeva M.V., Bagisheva N.V. et al. COVID-19 in a group of patients with arterial hypertension: the role of angiotensin-converting enzyme receptors. *Zabaikalsky medical Bulletin*. 2023;(1):104-12. DOI: 10.52485/19986173_2023_1_104 (in Russian).
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при НКВИ. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (ACTIVE). *Кардиология*. 2021;61(9):20-32. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680
Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. Analysis of the effect of basic therapy drugs used to treat concomitant diseases in the period preceding infection on the risk of death in a new coronavirus infection. Data from the international registry "Analysis of the dynamics of comorbid diseases in patients who have had SARS-CoV-2 infection" (SARS-CoV-2 ACTIVE). *Kardiologiya*. 2021;61(9):20-32. DOI: 10.18087/cardio.2021.9.n1680 (in Russian).
- Бартош-Зеленая С.Ю., Найден Т.В., Гусева О.А. Современные подходы к эхокардиографической оценке тяжелой аортальной регургитации, показания к хирургическому лечению. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(2):40-51.
Bartosh-Zelenaya S.Yu., Nayden T.V., Guseva O.A. Modern approaches to echocardiographic assessment of severe aortic regurgitation, indications for surgical treatment. *Cardiology: news, opinions, training*. 2023; 11(2):40-51. DOI: 10.33029/2309-1908-2023-11-2-40-51 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Багисева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Моисеева Марина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346

Мордык Анна Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Викторова Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Стрельцова Виктория Витальевна – соискатель каф. фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vstr1611@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4188-1133

Антипова Екатерина Петровна – ассистент каф. фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: eantipova74@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7138-3182

Поступила в редакцию: 07.07.2025

Поступила после рецензирования: 17.07.2025

Принята к публикации: 24.07.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalya V. Bagisheva – Dr. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Marina V. Moiseeva – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346

Anna V. Mordyk – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Omsk State Medical University. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Inna A. Viktorova – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Omsk State Medical University. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Victoria V. Streltsova – Candidate, Omsk State Medical University. E-mail: vstr1611@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4188-1133

Ekaterina P. Antipova – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: eantipova74@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7138-3182

Received: 07.07.2025

Revised: 17.07.2025

Accepted: 24.07.2025



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ У ВЗРОСЛЫХ:

- артериальная гипертензия легкой и средней (1–2) степени тяжести¹
- острый инфаркт миокарда (начиная с первых 24 часов) у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию, в т.ч. у пациентов с признаками и симптомами сердечной недостаточности¹

При артериальной гипертензии:

- Начальная доза — 15 мг зофеноприла кальция в сутки (2 таблетки препарата Зокардис® 7,5 или 1/2 таблетки препарата Зокардис® 30)
- Обычная поддерживающая доза — 30 мг зофеноприла кальция в сутки (1 таблетка препарата Зокардис® 30)
- Максимальная суточная доза — 60 мг зофеноприла кальция в сутки (2 таблетки препарата Зокардис® 30, принимаемых однократно или разделенных на два приема)



Базовая информация по препаратам Зокардис 7,5 мг, Зокардис 30 мг от 19.09.2025 г. Действующее вещество: зофеноприл.

Показания к применению у взрослых: артериальная гипертензия легкой и средней (1–2) степени тяжести, острый инфаркт миокарда (начиная с первых 24 часов) у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получавших тромболитическую терапию, в т.ч. у пациентов с признаками и симптомами сердечной недостаточности. Способ применения и дозы: внутрь. Таблетки принимают вне зависимости от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Доза должна быть подобрана индивидуально. Для подбора оптимального режима дозирования целесообразно применять наиболее подходящую форму выпуска препарата – препарат Зокардис 7,5 или препарат Зокардис 30, содержащие 7,5 мг или 30 мг зофеноприла кальция соответственно. Артериальная гипертензия. Препарат применяют как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Начальная доза составляет 15 мг зофеноприла кальция (2 таблетки препарата Зокардис 7,5 или 1/2 таблетки препарата Зокардис 30) 1 раз в сутки. Необходимость увеличения дозы препарата определяется путем измерения АД непосредственно перед приемом следующей дозы. Антигипертензивный эффект развивается в течение нескольких недель, поэтому рекомендуется увеличивать дозу препарата с интервалом в четыре недели. Обычная поддерживающая доза составляет 30 мг зофеноприла кальция (1 таблетка препарата Зокардис 30) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 60 мг зофеноприла кальция (2 таблетки препарата Зокардис 30) в сутки, принимаемых однократно или разделенных на два приема. Противопоказания: гиперчувствительность к зофеноприлу или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или к любому из вспомогательных веществ; ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки (риск развития почечной недостаточности); состояние после трансплантации почки (опыт применения препарата отсутствует); первичный гиперальдостеронизм; беременность, период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не применяющих эффективную контрацепцию; одновременное проведение диализа с использованием полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью (например, AN69®) или плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-аферез); одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил – сакубитрил/валсартан) и применение ранее 36 часов после применения последней дозы препарата сакубитрил/валсартан в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

Реклама

1. Общая характеристика лекарственных препаратов Зокардис 7,5 и Зокардис 30.

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате, используя QR-КОД¹

Зокардис® 7,5



Зокардис® 30



Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com.

Отпускается по рецепту врача.
Информация для специалистов здравоохранения.
RU-ZOC-06-2025-v01-print. 30.09.25



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»,
123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;
<http://www.berlin-chemie.ru>



Терапия пациента с фибрилляцией предсердий: в поисках баланса между эффективностью и безопасностью

Я.Г. Божко, И.И. Резник✉, М.В. Архипов

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

✉inna-reznik2008@yandex.ru

Аннотация

В данной работе анализируются аспекты эффективности и безопасности антиаритмических средств в терапии фибрилляции предсердий. Рассмотрены межлекарственные взаимодействия антиаритмиков с другими лекарственными препаратами, особенно в ближнем круге, т.е. с антикоагулянтами, изложены принципы выбора оптимальной антиаритмической терапии для предотвращения повторных эпизодов фибрилляции предсердий, купирования пароксизмов аритмии, а также контроля частоты сердечных сокращений. Особое внимание уделено развитию сердечных и внесердечных побочных эффектов, возникающих при использовании антиаритмических препаратов, а также злободневным вопросам ведения пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, рациональная фармакотерапия, антиаритмические и антикоагулянтные препараты, межлекарственные взаимодействия.

Для цитирования: Божко Я.Г., Резник И.И., Архипов М.В. Терапия пациента с фибрилляцией предсердий: в поисках баланса между эффективностью и безопасностью. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 104–109. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00680

Therapy for patient with atrial fibrillation: in search of a balance between efficacy and safety

Yakov G. Bozhko, Inna I. Reznik✉, Mikhail V. Arkhipov

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉inna-reznik2008@yandex.ru

Abstract

This paper analyzes aspects of the efficacy and safety of antiarrhythmic drugs in the treatment of atrial fibrillation. It considers drug-drug interactions of antiarrhythmics with other drugs, especially in the near circle, i.e. with anticoagulants, and outlines the principles of choosing the optimal antiarrhythmic therapy to prevent recurrent episodes of atrial fibrillation, stop arrhythmia paroxysms, and control heart rate. Particular attention is paid to the development of cardiac and extracardiac side effects that occur when using antiarrhythmic drugs, as well as topical issues in managing patients with atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, rational pharmacotherapy, antiarrhythmic and anticoagulant drugs, drug interactions.

For citation: Bozhko Ya.G., Reznik I.I., Arkhipov M.V. Therapy for patient with atrial fibrillation: in search of a balance between efficacy and safety. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 104–109 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00680

В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются основной причиной смертности и инвалидизации населения, в том числе лиц трудоспособного возраста. В структуре кардиологической патологии значительное место занимают нарушения сердечного ритма, среди которых наиболее распространенной аритмией является фибрилляция предсердий (ФП), опасная развитием грозных кардиоэмболических осложнений. Развитие ФП неклапанного происхождения сопряжено не только с ухудшением качества жизни, но и с неблагоприятным прогнозом для большинства пациентов [1, 2].

В настоящее время убедительно показано, что неклапанная ФП – это заболевание с многофакторной этиологией. При том что нередко в развитии ФП ведущую роль играет генетическая предрасположенность, основное значение имеет ассоциация аритмии с коморбидными состояниями (артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением, хронической сердечной недостаточностью, синдромом обструктив-

ного апноэ-гипопноэ сна, а также с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, патологией гастро-дуоденальной зоны, заболеваниями щитовидной железы и др.) и модифицируемыми поведенческими факторами (употреблением алкоголя, избыточным потреблением пищи в вечернее время) [3]. Также сегодня много внимания уделяется и нетрадиционным факторам риска ФП, включая факторы нездорового сна (работа в ночную смену), биомаркеры (микробиота кишечника, гиперурикемия, гомоцистеин), неблагоприятные состояния или заболевания (депрессия, эпилепсия, инфекции, астма) [4]. Ввиду вышесказанного, большое значение в патогенетическом лечении ФП приобретает не только upstream-терапия, предотвращающая развитие структурного ремоделирования предсердий, но и контроль коморбидной патологии, модификация образа жизни, питания, средовых воздействий. При этом важнейшими компонентами лечения, влияющими на прогноз, остаются антиаритмическая и антикоагулянтная терапия [5].

В последние годы появились убедительные данные в пользу стратегии контроля ритма, которая сопряжена с более благоприятными исходами, нежели чем контроль частоты сердечных сокращений [6]. Амiodарон является одним из наиболее часто используемых антиаритмических препаратов (ААП), но его применение ограничивается побочными эффектами, особенно если это касается пожилых пациентов. Из некардиальных побочных эффектов при приеме амiodарона наиболее часто встречаются нарушение функции щитовидной железы, причем в сторону как гипо-, так и гипертиреоза, фотосенсибилизация, микроотложения в роговице. Более редкие, но опасные осложнения включают развитие легочного фиброза, «амiodаронового сердца» и лекарственного гепатита. Все это обусловлено высокой липофильностью препарата, длительным периодом его полувыведения, а также выраженным накоплением во многих органах. В целом частота возникновения побочных эффектов при применении амiodарона достигает 70%. При длительном лечении амiodароном пациентам важно регулярно контролировать функцию щитовидной железы, уровень трансаминаз, проходить рентгенологическое исследование легких, а также наблюдаться у офтальмолога [7].

Важно отметить, что на фоне приема амiodарона существует потенциальная угроза удлинения интервала QT и развития жизнеугрожающей пируэтной желудочковой тахикардии. В этой связи в процессе динамического наблюдения за пациентами кардиологам важно отслеживать длительность интервала QT, что может послужить поводом для снижения дозы или отмены амiodарона с заменой его на прием бета-адреноблокатора. У ослабленных, пожилых больных, пациентов с сердечной недостаточностью доза амiodарона не должна превышать 100–200 мг/сут, нередко разделенная на два приема. Комбинации амiodарона с другими ААП являются нежелательными. Например, в случае сопутствующего применения бета-адреноблокатора доза последнего должна быть существенно снижена из-за риска развития клинически значимой брадикардии [8].

Еще один важный нюанс при применении амiodарона: для восстановления ритма категорически не рекомендуется введение препарата болюсно из-за риска развития парадоксального амiodаронового коллапса. На развитие данного жизнеугрожающего побочного эффекта существенно влияют скорость введения препарата, его концентрация, а также индивидуальная чувствительность бета-адренорецепторов аорты. В данном аспекте очень важно, что амiodарон не выводится из организма даже с помощью процедуры гемодиализа. Для восстановления ритма при необходимости использования амiodарона лучше предпочесть медленное внутривенное капельное введение препарата при его разведении в растворе глюкозы объемом не менее 250 мл. Необходимо помнить, что в случае использования амiodарона быстрого восстановления ритма обычно не наблюдается, но, как правило, на практике в суточном интервале ритм восстановить удастся. [8] До-

полнительная дотация калия и магния, например в виде аспарагинатного комплексного соединения, позволяет на четверть увеличить вероятность восстановления синусового ритма [9].

В связи с частыми побочными эффектами, наблюдаемыми при применении амiodарона, нередко возникает необходимость его замены на другие ААП, особенно на препараты I класса по классификации Vaughan Williams [10]. Эта замена возможна только при отсутствии выраженной органической патологии сердца (ВОПС), под которой понимают постинфарктный кардиосклероз, острые формы ишемической болезни сердца, хроническую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, гипертрофию левого желудочка более 1,4 см, полную блокаду ножек пучка Гиса [11]. Некоторые препараты IA класса, такие как дизопирамид и хинидин, утратили свою клиническую значимость, в то время как препараты IC класса (пропафенон, этагизин и аллапинин), вызывают особый интерес [12]. Пропафенон на сегодняшний день имеет наиболее убедительную доказательную базу своей эффективности и включен в европейские клинические рекомендации по лечению ФП, в то время как аллапинин и этагизин фигурируют лишь в отечественных рекомендациях [13].

Пропафенон, будучи блокатором быстрых натриевых каналов, дополнительно обладает бета-адреноблокирующими свойствами, что усиливает его антиаритмический эффект. Исследование ПРОМЕТЕЙ-ИНСК, в котором участвовали 388 пациентов с ФП длительностью менее года без структурных изменений сердца, оценивало сравнительную эффективность и скорость восстановления синусового ритма при внутривенном введении амiodарона или пропафенона. Оба препарата показали сопоставимую эффективность, однако восстановление ритма происходило быстрее в группе пропафенона (22 мин) по сравнению с группой амiodарона (110 мин). Учитывая данные этого исследования и наличие токсического профиля амiodарона, был сделан вывод, что амiodарон не следует рассматривать в качестве препарата 1-й линии для неотложной терапии пациентов с недавно возникшей ФП при отсутствии ВОПС [14]. В то же время пропафенон, эффективно восстанавливающий ритм при ФП, является единственным препаратом, который можно использовать в режиме «таблетка в кармане» для купирования приступов аритмии в домашних условиях в дозировке 300 мг перорально сразу и 300 мг *per os* повторно через 1 ч. При внутривенном капельном введении начальная доза пропафенона составляет 500 мкг/кг, при необходимости ее увеличивают до 1–2 мг/кг [15].

Наряду с купированием пароксизмов ФП важной задачей является предотвращение рецидивов аритмии. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с ФП, для поддержания синусового ритма с высоким уровнем доказательности могут применяться амiodарон, пропафенон и соталол. В плане эффективности противорецидивной терапии ФП наиболее сильным ААП является амiodарон, однако в вопросах

Основные характеристики пропафенона и соталола <i>Main characteristics of propafenone and sotalol</i>		
Параметры	Пропафенон	Соталол
Класс ААП	IC	III
Фармакологическое действие	Блокатор натриевых каналов. Обладает слабо выраженным бета-адреноблокирующим действием	Неселективный бета-адреноблокатор, блокатор калиевых каналов. Уменьшает частоту сердечных сокращений и сократительную способность миокарда, замедляет атриовентрикулярную проводимость. Повышает тонус гладкой мускулатуры бронхов
Показания для назначения (инструкции в РФ)	<ul style="list-style-type: none"> Профилактика и лечение наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, пароксизмальных нарушений ритма (наджелудочковые – фибрилляция и трепетание предсердий, WPW-синдром), предсердно-желудочковой re-entry-тахикардии. Профилактика устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии 	<ul style="list-style-type: none"> Профилактика пароксизмальной предсердной тахикардии и предсердно-желудочковой re-entry-тахикардии, пароксизмальной фибрилляции и трепетания предсердий. Предупреждение рецидивов жизнеугрожающей желудочковой тахикардии. Лечение симптоматической неустойчивой желудочковой тахикардии
Особенности применения	Плановая терапия и восстановление синусового ритма (медикаментозная кардиоверсия)	Плановая терапия
Начальная доза	150 мг 3 раза в сутки или 300 мг 2 раза в сутки	40 мг 2–3 раза в сутки (RxList: 80 мг 2 раза в сутки)
Среднетерапевтическая доза	150 мг 3 раза в сутки или 300 мг 2 раза в сутки	80–160 мг 2 раза в сутки
Максимальная доза	900 мг/сут	480 мг/сут (RxList: 640 мг при рефрактерной жизнеугрожающей аритмии)
Доза препарата при купировании пароксизма ФП	<ul style="list-style-type: none"> Однократно 600 мг или 450 мг при массе тела <70 кг. Внутривенно 2 мг/кг в течение 10–15 мин, при необходимости повторно через 90–100 мин 	Не применяется
Максимальная концентрация в сыворотке крови	1,0–3,5 ч	2–3 ч
Период полувыведения	При интенсивном метаболизме (более 90% случаев) – 2–10 ч, при замедленном метаболизме (менее 10% случаев) – 10–32 ч	15 ч
Метаболизм	Подвергается интенсивному метаболизму при «первом прохождении» через печень с образованием двух активных метаболитов – с антиаритмической активностью (присутствуют в концентрациях, составляющих 20% от концентраций пропафенона)	Не метаболизируется. Не влияет на активность печеночных цитохромов
Путь выведения	38% – почками в виде метаболитов, 1% – в неизменном виде, 53% – через кишечник в виде метаболитов	Почками
Основания для уменьшения дозы	Пожилые пациенты с массой тела <70 кг	Почечная недостаточность. Противопоказан при клиренсе креатинина <40 мл/мин
Контроль электрокардиограммы	При уширении комплекса QRS или интервала QT более чем на 20% по сравнению с исходными значениями, следует уменьшить дозу или отменить препарат	При QTs>500 мс – отмена препарата. Начало лечения противопоказано, если QTs>450 мс
Необходимый перерыв при замене препарата	24 ч	48 ч
Прекращение лечения	Одномоментно	Дозу снижают постепенно
Примечание. RxList (rxlist.com): медицинский онлайн-ресурс, содержащий полную информацию о рецептурных препаратах в США.		

безопасности наилучший профиль продемонстрировал пропафенон. Наиболее неблагоприятным оказалось применение соталола, обусловленное тем, что препарат способен значительно удлинять интервал QT, причем в большей степени, чем амиодарон, в результате резко возрастает риск развития тахикардии «torsades de pointes» [16].

Соталол, используемый как ААП, представляет собой неселективный бета-адреноблокатор, который в повы-

шенных концентрациях блокирует также калиевые каналы. Его применение возможно при лечении как желудочковых, так и наджелудочковых тахикардий, включая пациентов с ишемической болезнью сердца. В суточной дозе до 160 мг соталол действует как бета-адреноблокатор и может быть использован для контроля частоты сердечных сокращений при ФП. Восстановление синусового ритма соталолом в настоящее время не рекомендуется ввиду высокой частоты воз-

никновения проаритмических побочных эффектов. Пациентам с постинфарктным кардиосклерозом данный препарат назначают в дозе, не превышающей 160 мг в день, разделенной на несколько приемов, а при хронической сердечной недостаточности с фракцией выброса менее 40% применение соталола противопоказано. При снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин дозу соталола следует уменьшить на четверть, а при клиренсе креатинина менее 40 мл/мин препарат желательно отменить [17].

Основные характеристики, которые необходимо учитывать при назначении пропafenона и соталола, представлены в таблице [18].

При назначении ААП важно учитывать их фармакокинетическое взаимодействие с антикоагулянтами (ближний круг). В связи с печеночным метаболизмом амиодарона с участием изоферментов цитохрома P450 нескольких подсемейств (CYP1A2, 2C9, 2D6, 3A4 и др.), существует высокий риск межлекарственных взаимодействий, наиболее опасным из которых является взаимодействие с варфарином. Оно опосредовано подсемействами цитохрома P-450 CYP 2D6 и 3A4. Одновременное назначение этих препаратов существенно увеличивает риск кровотечений, поэтому при необходимости применения амиодарона предпочтительнее назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [19, 20].

В отличие от амиодарона, пропafenон меньше влияет на метаболизм варфарина, в связи с чем не требуется альтернативных решений, но сохраняется необходимость тщательного контроля международного нормализованного отношения. Пропафенон также имеет преимущества во взаимодействии с ПОАК: препарат не влияет на их метаболизм, в то время как амиодарон усиливает действие дабигатрана и менее значимо – ривароксабана и апиксабана [21].

Соталол практически не подвергается метаболизму в печени (менее 1%), поэтому не влияет на активность изоферментов цитохрома P450 и не вступает в фармакокинетические взаимодействия с другими лекарственными средствами. Тем не менее следует избегать одновременного приема соталола с препаратами, способными удлинять интервал QT, такими как противомикробные средства (макролиды, фторхинолоны) и некоторые антидепрессанты [17].

Система транспортных белков Р-гликопротеинов (P-gp) играет важную роль во всасывании и выведении ПОАК. Изменение функции P-gp может влиять на концентрацию препаратов, их биодоступность и элиминацию. Амиодарон и пропafenон метаболизируются через эту систему и оба могут ингибировать метаболизм ПОАК, увеличивая тем самым их концентрацию, однако амиодарон является сильным ингибитором, а пропafenон – слабым. Последнее

**Помогает
восстановить и сохранить
синусовый ритм сердца!**



ПРОПАНОРМ® (ПРОПАФЕНОН)

- Препарат выбора для профилактики и купирования пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов без выраженных органических изменений сердца^{1, 2}
- Антиаритмик, разрешенный к применению для самостоятельного купирования аритмий* (стратегия «таблетка в кармане»)¹⁻³, позволяет самостоятельно купировать пароксизм в домашних условиях**



www.propanorm.ru

PRO.MED.CS

* МНН пропafenон.

** При первом приеме необходимо принимать препарат под контролем врача.

1. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).

2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. 2017, 2020.

3. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС»,
115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1.
Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedcs.ru

обстоятельство обеспечивает явные преимущества пропafenона [22].

Для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) при наличии у пациента постоянной формы ФП используются бета-адреноблокаторы, дигоксин, верапамил и дилтиазем. Верапамил может значительно усиливать антикоагулянтный эффект дабигатрана, а дилтиазем – апиксабана. Поэтому при назначении верапамила для контроля ЧСС не рекомендуется использовать дабигатран, а при лечении дилтиаземом – апиксабан. Потенциально опасной является комбинация амиодарона и дигоксина ввиду увеличения риска развития дигиталисной интоксикации, при этом она весьма сомнительна в плане потенциальных клинических эффектов [23, 24].

В дальнейшем круге межлекарственных взаимодействий амиодарон, будучи сильным ингибитором CYP 3A4, замедляет метаболизм симвастатина и аторвастатина, увеличивая риск миопатии. В таких случаях предпочтительнее назначение розувастатина или питевастатина, которые не метаболизируются через CYP 3A4. Также во время лечения амиодароном не рекомендуется употребление грейпфрутового сока. Амиодарон, взаимодействуя с различными подсемействами цитохрома P450, способен замедлить метаболизм кофеина, парацетамола, метилксантинов (CYP 1A2), некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов, сартанов и торасемида (CYP2C9), бета-блокаторов, антидепрессантов, наркотических анальгетиков (CYP2D6); а также макролидов, бензодиазепинов и бета2-адреномиметиков (CYP 3A4) [25, 26].

В контексте ведения пациентов с ФП для минимизации риска кровотечений чрезвычайно важными являются вопросы гастроэнтеропротекции. На сегодняшний день известно, что лечение эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта является патогенетическим, поскольку снижает ирритацию блуждающего нерва, который в значительной степени укорачивает потенциал действия предсердной ткани, способствуя развитию пароксизмальных нарушений сердечного ритма [27]. Кроме того, такой подход существенно увеличивает переносимость любого из назначаемых антикоагулянтных препаратов, снижая явления как верхней, так и нижней диспепсии, а также предотвращая развитие желудочно-кишечных кровотечений [28].

Наиболее часто назначаемым вариантом гастроэнтеропротективной терапии является применение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Длительный прием ИПП ассоциируется с такими неблагоприятными эффектами как развитие синдрома избыточного бактериального роста, гипергастринемии, а также увеличение риска колоректального рака, анемии, деменции, тубулоинтерстициальных заболеваний [29]. Кроме того, продолжительный прием ИПП способствует снижению внутриклеточного магния – важного регулятора потенциала действия кардиомиоцитов, универсального цитопротектора (!) за счет активного с ним комплексобра-

зования, а также изменения всасывания в кишечнике. С позиции влияния на гомеостаз магния более неблагоприятным является назначение пантопразола и рабепразола, а предпочтительным – эзомепразола [30].

Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты, подчеркнул, что ИПП не обладают в достаточной степени энтеропротективными свойствами и для достижения данной цели, а также минимизации риска развития неблагоприятных явлений на фоне применения ИПП важным шагом является назначение препарата из группы индуктора простагландинов – ребамипида. В случае наличия у пациента хотя бы одного из следующих факторов – возраст старше 75 лет, язвенный анамнез, сопутствующий прием антиагрегантной терапии или нестероидных противовоспалительных препаратов, предпочтение при выборе антикоагулянта следует отдать апиксабану и параллельно назначить ИПП с ребамипидом на 3 мес. Далее рассматривается возможность постепенного уменьшения приема ИПП – сначала в поддерживающей дозе, а после – исключительно по требованию. При этом прием ребамипида может продолжаться неопределенно долго ввиду хорошего профиля эффективности, безопасности и переносимости [31].

В заключение представляется важным подчеркнуть, что в процессе ведения пациента с ФП следует учесть множество важных нюансов – от верного выбора антиаритмической и антикоагулянтной терапии с учетом межлекарственных взаимодействий до обеспечения оптимальной гастроэнтеропротекции. Несмотря на распространенную практику инициации антиаритмической терапии при ФП с использования амиодарона, при отсутствии ВОПС предпочтение следует отдать препарату IC класса Пропафенону. Данный лекарственный препарат эффективен не только для купирования пароксизмов аритмии, но и для поддержания синусового ритма. Пропафенон характеризуется быстрым началом действия при внутривенном введении, а также возможностью самостоятельного купирования пароксизма ФП пациентом в амбулаторных условиях, что реализуется посредством стратегии «таблетка в кармане». Примечательно, что пропафенон, в сравнении с амиодароном, имеет меньший потенциал межлекарственных взаимодействий, опосредованных системой цитохрома P450 и транспортным белком P-gr. Это обеспечивает возможность длительного применения препарата с минимальным риском изменения его клинических свойств при одновременном использовании антикоагулянтов и других лекарственных средств. В отличие от амиодарона и соталола, пропафенон не вызывает удлинения интервала QT, что существенно снижает риск возникновения проаритмических эффектов, в частности полиморфной желудочковой тахикардии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Schnabel RB, Yin X, Gona P et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8
- Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология*. 2022;62(4):12-19. DOI: 10.18087/cardio.2022.4.n1997
- Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova N et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiya* 2022;62(4):12-19. DOI: 10.18087/cardio.2022.4.n1997 (in Russian).
- Staerk L, Sherer JA, Ko D et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res* 2017;120(9):1501-17. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
- Lu Y, Sun Y, Cai L et al. Non-traditional risk factors for atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms, and strategies. *Eur Heart J* 2025;46(9):784-804. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae887
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383(14):1305-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422
- Gelfman DM. Side Effects of Amiodarone. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;8(8):1048. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.05.019
- Hamilton DSr, Nandkeolyar S, Lan H et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20(6):549-58. DOI: 10.1007/s40256-020-00401-5
- Cacioppo F, Reisenbauer D, Herkner H et al. Association of Intravenous Potassium and Magnesium Administration With Spontaneous Conversion of Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in the Emergency Department. *JAMA Netw Open* 2022;5(10):e2237234. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.45392
- Lei M, Wu L, Terrar DA et al. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation* 2018;138(17):1879-96. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000675
- McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB et al. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003;139(12):1018-33. DOI: 10.7326/0003-4819-139-12-200312160-00012
- Kapustnick Y, Lutsenko R, Sydorenko A. Combined pharmacological therapy including several antiarrhythmic agents for treatment of different disorders of cardiac rhythm. *Georgian Med News* 2021;(315):85-93. PMID: 34365431
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. ESC 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of patients with atrial fibrillation, developed jointly with the European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology* 2021;26(9):4701. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4701
- Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В. и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропафенона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):81-6.
- Tarasov A.V., Kosykh S.A., Bushueva E.V. et al. Comparison of the effectiveness of injectable forms of antiarrhythmic drugs propafenone and amiodarone during pharmacological cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):81-6 (in Russian).
- A. Pill in the Pocket: A Safe and Useful Antiarrhythmic Strategy. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8(12):1521-2. DOI: 10.1016/j.jacep.2022. 11.001
- Freemantle N, C, S et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13(3):329-45. DOI: 10.1093/europace/euq450
- Hohnloser SH, Woosley RL. Sotalol. *N Engl J Med* 1994;331(1):31-8. DOI: 10.1056/NEJM199407073310108
- Doshchitsyn VL, Syrov AV Use of propafenone and sotalol in the treatment of atrial fibrillation. *Therapy* 2022;8:124-36. DOI: 10.18565/therapy.2022.8.124-136
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013;138:103-41. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
- Herink MC, Zhuo YF, Williams CD et al. Clinical management of pharmacokinetic drug interactions with direct oral anticoagulants (DOACs). *Drugs* 2019;79(15):625-34. DOI: 10.1007/s40265-019-01183-0
- Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Drug-drug interactions of nonvitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(12):1445-61. DOI: 10.1080/17425255.2016.1225037
- Mendell J, Zahir H, Ridout G et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs (amiodarone, digoxin, quinidine, atorvastatin and verapamil) involving P-glycoprotein (P-gp), an efflux transporter, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:E1510. DOI: 10.1016/S0735-1097(11)61510-6
- Konieczny K, Dorian P. Clinically Important Drug-Drug Interactions Between Antiarrhythmic Drugs and Anticoagulants. *J Innov Cardiac Rhythm Manage* 2019;10(3):3552-9. DOI: 10.19102/icrm.2019.100304
- Mar PL, Horbal P, Chung MK et al. Drug Interactions Affecting Antiarrhythmic Drug Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022;15(5):e007955. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.007955
- Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewal S et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace* 2018;20(5):731-2an. DOI: 10.1093/europace/eux373
- Nandkeolyar DHS, Lan H et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20(6):49-558. DOI: 10.1007/s40256-020-00401-5
- Bozhko YaG, Arkhipov MV, Molodykh SV Features of management of patients with sinus node dysfunction of non ischemic genesis: tachy-bradycardia syndrome is in the focus. *URMJ* 2019;04(172):64-7. DOI: 10.25694/URMJ.2019.04.16
- Lanas-Gimeno A, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(6):673-85. DOI: 10.1080/14740338.2017.1325870
- Haastrup PF, Thompson W, Sondergaard J et al. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123(2):114-21. DOI: 10.1111/bcpt.13023
- Bozhko YG, Arkhipov MV, Belokonova NA. Study of the Effect of Proton Pump Inhibitors on the Development of Hypomagnesemia in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation on the Background of Autonomic Sinus Node Dysfunction. *Ration Pharmacother Cardiol* 2019;15(6):840-846. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-840-84
- Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy* 2021; 10: 23-41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23-41

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Божко Яков Григорьевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО УГМУ.
E-mail: yakov-bozhko@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4401-2209

Резник Инна Ильинична – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО УГМУ.
E-mail: inna-reznik2008@yandex.ru; ORCID: 0009-0004-3737-5241

Архипов Михаил Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО УГМУ.
E-mail: markhipov55@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3601-9830

Поступила в редакцию: 05.09.2025

Поступила после рецензирования: 16.09.2025

Принята к публикации: 18.09.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yakov G. Bozhko – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University.
E-mail: yakov-bozhko@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4401-2209

Inna I. Reznik – Dr. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University.
E-mail: inna-reznik2008@yandex.ru; ORCID: 0009-0004-3737-5241

Mikhail V. Arkhipov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University.
E-mail: markhipov55@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3601-9830

Received: 05.09.2025

Revised: 16.09.2025

Accepted: 18.09.2025



Современные подходы к ведению пациента с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением: клинический разбор

Аннотация

Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, снижение качества жизни и преждевременная смертность – таковы возможные последствия ожирения и сахарного диабета 2-го типа, представляющие собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем нашего времени. Коморбидное течение этих заболеваний требует комплексного междисциплинарного подхода, основанного на принципах персонализированной медицины. В рамках анализа этой проблематики ведущий эксперт в области терапии и полиморбидной патологии Ольга Дмитриевна Остроумова, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, и Светлана Владимировна Литвинова, канд. мед. наук, ассистент той же кафедры, представили актуальные данные по эпидемиологии и современным алгоритмам ведения таких пациентов, а также акцентировали внимание клиницистов на важности самоконтроля глюкозы.

Ключевые слова: ожирение, коморбидность, сахарный диабет, самоконтроль, глюкометр.

Для цитирования: Современные подходы к ведению пациента с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением: клинический разбор. *Клинический разбор в общей медицине.* 2025; 6 (9): 110–112, DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00681

Modern approaches to management of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: grand round

Abstract

High risk of cardiovascular complications, reduced quality of life, and premature death represent possible sequelae of obesity and type 2 diabetes mellitus currently being one of the most significant medical and social problems. The comorbid course of these diseases requires a comprehensive multidisciplinary approach based on the principles of personalized medicine. Within the framework of the analysis of this issue the leading expert in therapy and polymorbidity Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy and Polymorbidity named after the Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, and Svetlana V. Litvinova, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the same Department, presented the relevant data on epidemiology and current algorithms for management of such patients and focused the clinicians' attention on the importance of self-monitoring of blood glucose.

Keywords: obesity, comorbidity, diabetes mellitus, self-monitoring, glucose meter.

For citation: Modern approaches to management of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: grand round. *Clinical review for general practice.* 2025; 6 (9): 110–112 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00681

Сегодня, по оценкам специалистов, ожирение приобретает характер глобальной неинфекционной эпидемии, представляя собой серьезную проблему для медицинского сообщества. Согласно эпидемиологическим прогнозам, к 2030 г. 60% всего населения (около 3,3 млрд человек) могут иметь избыточную массу тела (2,2 млрд) или ожирение (1,1 млрд), если тенденции заболеваемости ожирением сохранятся на имеющемся уровне. Особую тревогу вызывает ситуация в Российской Федерации: так, по состоянию на 2016 г. 62% населения имели избыточную массу тела, а у 26,2% – диагностировано ожирение. Эпидемиологические данные по странам – членам Европейского общества кардиологов (ESC) демонстрируют сходную ситуацию: распространенность ожирения там превышает 20% как в мужской, так и в женской популяции [1].

Ожирение ассоциировано с большим числом хронических заболеваний и является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) [1]: частота встречаемости СД у пациентов с ожирением и избыточной массой тела практически в 2 и в 1,5 раза (соответственно) больше, чем у лиц с нормальной массой тела [2]. В целом в последнее время наблюдается тревожная тенденция к увеличению числа случаев СД. За двухлетний период с 2017 по 2019 г. глобальная численность пациентов с этим диагнозом увеличилась на 38 млн, достигнув к 2019 г. отметки в 463 млн. Согласно прогнозам, к 2045 г. ожидается увеличение числа пациентов с СД до 700 млн.

Однако фактическая скорость распространения заболевания опережает даже самые пессимистичные прогнозы, разработанные Международной федерацией диабета (IDF). В структуре заболеваемости диабетом, входящим в 10 ведущих причин летальных исходов, лидирующую позицию занимает СД 2 (92%) [3–5].

Нюансы диагностики ожирения и диабета

Диагностика СД и ожирения характеризуется рядом особенностей, о которых должен помнить клиницист. Так, при диагностике ожирения и с целью оценки риска развития осложнений заболевания важно обращать внимание на расу пациента. Для лиц монголоидной расы рекомендуется использовать классификацию ожирения по индексу массы тела (ИМТ): ожирение 1-й степени при $\text{ИМТ} \geq 27,5 \text{ кг/м}^2$, ожирение 2-й степени при $\text{ИМТ} \geq 32,5 \text{ кг/м}^2$ и ожирение 3-й степени при $\text{ИМТ} \geq 37,5 \text{ кг/м}^2$. У европейской расы косвенным маркером центрального ожирения (также известного как висцеральное, андройдное) является объем талии $\geq 94 \text{ см}$ у мужчин и $\geq 80 \text{ см}$ у небеременных женщин [1].

Согласно принятым диагностическим критериям СД подтверждается при уровне гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) $\geq 6,5\%$ ($\geq 48 \text{ ммоль/моль}$). Нормальным считается показатель $\text{Hb}_{\text{A1c}} \leq 6,0\%$ ($\leq 42 \text{ ммоль/моль}$). В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показатель Hb_{A1c} в диапазоне $>6,0$ и $<6,5\%$ (>42 и $<48 \text{ ммоль/моль}$) не является достаточным условием для установления диагноза, но

указывает на повышенный риск развития диабета и требует проведения дополнительных диагностических исследований для верификации или исключения заболевания [8]. Важно помнить об ограничениях в использовании уровня Hb_{A1c} : например, в некоторых случаях, несмотря на наличие классических симптомов СД, при стремительном развитии болезни уровень Hb_{A1c} может не быть значимо повышен. Также следует учитывать факторы, понижающие (беременность, гемолитические анемии, назначение препаратов железа, витамина B_{12} , эритропоэтинов, ретикулоцитоз, спленомегалия, ревматоидный артрит, хронические заболевания печени, выраженная гипертриглицеридемия), повышающие или понижающие (гемоглобинопатии, терминальная почечная недостаточность, генетические факторы) или повышающие уровень Hb_{A1c} (анемии, хроническое употребление алкоголя, употребление салицилатов, опиоидов, спленэктомия, выраженная гипербилирубинемия) [8].

Современные принципы менеджмента сахарного диабета 2-го типа и ожирения

Оптимальное ведение коморбидных пациентов с СД 2 и ожирением предполагает комплексный подход, ключевыми компонентами которого являются:

- модификация системы питания;
- расширение режима физической активности;
- медикаментозная терапия.

Немедикаментозный подход, базирующийся на принципах диетотерапии и увеличения объема физических нагрузок, является основным в терапии ожирения. Для улучшения компенсации углеводного обмена пациентам с ожирением и СД 2 рекомендуется достигать снижения массы тела минимум на 5% от исходной в течение 6 мес. Ключевым принципом остается создание энергетического дефицита, достигаемого либо за счет снижения суточной калорийности рациона, либо посредством повышения энергозатрат на 500–700 ккал/сут. Для улучшения гликемического контроля и коррекции кардиометаболических рисков пациентам с ожирением и СД 2 рекомендована средиземноморская диета [6]. Физическая активность у пациентов с СД 2 способствует снижению уровня гликемии за счет расхода энергии мышцами и улучшения чувствительности периферических тканей к инсулину, увеличению скорости метаболизма и повышению энергозатрат, что, в свою очередь, способствует снижению массы тела, развитию выносливости и тренировке сердечно-сосудистой системы [7], однако при выборе нагрузки пациенту с СД 2 необходим персонализированный подход. При неэффективности немедикаментозного подхода возможно назначение медикаментозного метода лечения.

Раннее достижение целевых значений гликемии и поддержание их в течение долгого времени – ключевой компонент эффективного менеджмента СД 2 [9]. Важной частью осознанного управления заболеванием становятся обучение пациентов и самоконтроль уровня глюкозы крови. Для самоконтроля рекомендуется применять глюкометры, предназначенные для индивидуального использования. В настоящее время существуют глюкометры с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии, а также глюкометры с функцией беспроводной передачи данных об уровне глюкозы крови медицинским специалистам, родственникам или

в установленное на смартфон пациента специальное приложение для использования при дистанционном наблюдении [8].

Одним из глюкометров, соответствующим современным требованиям, предъявляемым к приборам индивидуального использования, стал глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One), который показал высокую точность как в лабораторных, так и клинических условиях [12]. Умная система состоит из 4 компонентов: глюкометр, мобильное приложение Контур Диабитис (Contour Diabetes), тест-полоски Контур Плюс (которые теперь доступны по льготе) и облачное хранилище данных Контур. Благодаря интеграции глюкометра с бесплатным мобильным приложением с помощью технологии Bluetooth® важные для управления уровнем глюкозы данные фиксируются в электронном дневнике, позволяя пользователям отслеживать уровень глюкозы в крови (например, натощак, до или после еды), регистрировать дозировку лекарств, потребление углеводов, добавлять комментарии и детализированные записи о приемах пищи, загружать фотографии еды. В приложении Контур Диабитис можно хранить неограниченное количество показаний уровня глюкозы в крови и одновременно зарегистрировать несколько глюкометров Контур Плюс Уан. Приложение дает возможность настроить целевой диапазон для показаний уровня глюкозы в крови (целевой диапазон по умолчанию доступен при первой загрузке приложения). Использование приложения связано с улучшением гликемического контроля: в исследовании отмечено снижение на 36% вероятности развития гипергликемии и на 60% вероятности развития гипогликемии. Улучшение гликемического контроля помогает предотвратить развитие осложнений СД [11].

Глюкометр оборудован световым индикатором в области порта для тест-полосок, использующим цветовую схему, аналогичную светофору, – функция «Умная подсветка». Настройка целевых диапазонов с «Умной подсветкой» дает возможность вовремя распознавать критические ситуации и быстрее предпринять необходимые для их коррекции действия [10].

Технология нанесения образца крови «Второй шанс» позволяет пациентам повторно наносить кровь на ту же самую тест-полоску, если первоначального образца было недостаточно, и измерить уровень глюкозы в крови. Повторное нанесение возможно в течение минуты, при этом нет необходимости дополнительного прокола пальца.

Клинический случай

Светлана Владимировна Литвинова представила интересный клинический случай полиморбидного пациента 48 лет, который проходил плановую диспансеризацию и жаловался на повышение артериального давления (АД) до 150/85 мм рт. ст. и периодические головные боли. Артериальной гипертензией страдает в течение двух лет, эпизодически принимает нифедипин. У пациента отмечается непереносимость эналаприла (кашель).

СД установлен 6 лет назад, мужчина постоянно принимает метформин 2000 мг/сут, ситаглиптин 100 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут. Курит на протяжении 16 лет по 18–20 сигарет в день, страдает от избыточного веса с 22–23 лет, с 30 лет диагностировано

ожирение. Предпочитает соленую, копченую пищу, слабоалкогольные напитки. Рекомендации эндокринолога по коррекции образа жизни не соблюдает, спортом не занимается.

При обследовании офисное АД составило 151/96 мм рт. ст. Пульс – 88 уд/мин, рост – 179 см, масса тела – 114 кг, ИМТ – 35,6 кг/м², окружность талии – 116 см.

Результаты лабораторных исследований: клинический анализ крови и общий анализ мочи без отклонений от нормы, в биохимическом анализе крови общий холестерин (ХС) – 6,4 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности – 4,3 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности – 1,0 ммоль/л, триглицериды – 2,4 ммоль/л, калий – 4,5 ммоль/л, натрий – 142 ммоль/л, креатинин – 118 мкмоль/л, глюкоза – 6,6 ммоль/л, мочевая кислота – 492 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации – 63 мл/мин/1,73 м².

Инструментальные данные отражают структурно-функциональные нарушения: признаки изменений миокарда верхушки и более выраженные – переднебоковой стенки левого желудочка с ухудшением внутрижелудочковой проводимости, признаки гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиографии, асимметричную гипертрофию левого желудочка с сохраненной фракцией выброса (60%), незначительную митральную и трикуспидальную регургитацию при эхокардиографии. Суточное мониторирование АД верифи-

цировало систолическую гипертензию, повышение вариабельности систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в дневные и ночные часы, величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД, нарушение суточного профиля для САД и ДАД по типу «повышение АД в ночное время».

Пациенту установлен диагноз: гипертоническая болезнь III стадии, 1-й степени, риск очень высокий (риск 4), СД 2, дислипидемия, ожирение 2-й степени. Согласно действующим рекомендациям с больным проведена беседа о необходимости соблюдения принципов здорового питания и занятий спортом. Пациенту назначены телмисартан 80 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут. Дозировка аторвастатина увеличена до 40 мг/сут, терапия метформином и ситаглиптином оставлена без изменений.

Медикаментозная терапия ожирения показана пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м² или с ИМТ = 27 кг/м² при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний. Для профилактики гипогликемии клиницисту стоит корректировать дозы сахароснижающих препаратов, поскольку комбинация нескольких пероральных сахароснижающих препаратов повышает риск гипогликемических состояний [1]. В связи с этим с пациентом проведена беседа о необходимости ежедневного самоконтроля уровня глюкозы крови – например, с помощью глюкометра Контур Плюс Уан.

Литература / References

1. Ожирение. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. Fatness. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024 (in Russian).
2. Thaynara R, Ana P, Rosália G et al. The Risk of Multimorbidity Associated with Overweight and Obesity: Data from the Brazilian National Health Survey 2013. *J Obesity Metab Syndrom* 2021;30(2):155-62.
3. Государственный регистр больных сахарным диабетом. URL: <http://diaregistry.ru/> (Данные на 25.01.2023). The State register of patients with diabetes mellitus. URL: <http://diaregistry.ru/> (Data as of 01/25/2023) (in Russian).
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus* 2016;19(2):104-12 (in Russian).
5. Официальные данные ВОЗ, 2020. URL: <https://www.who.int/ru> Official WHO data, 2020. URL: <https://www.who.int/ru> (in Russian).
6. Остроумова О.Д., Эбраева Е.Ю., Костикова М.В. и др. Ожирение в структуре полиморбидности. Часть 3. Ожирение и соматические заболевания: учебно-методическое пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2024. Ostroumova O.D., Ebraeva E.Yu., Kostikova M.V. et al. Obesity in the structure of polymorbidity. Part 3. Obesity and somatic diseases: an educational and methodical manual. Moscow: Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2024. (in Russian).
7. Диагностика, диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом в условиях первичной медико-санитарной помощи. Код МКБ-10: R73.0 / R73.9. Возрастная группа: взрослые. Методические рекомендации. М., 2021. Diagnosis and follow-up of patients with prediabetes in primary health care. ICD-10 code: R73.0 / R73.9. Age group: adults. Methodological recommendations. Moscow, 2021 (in Russian).
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023. Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 11 Edition. Moscow, 2023 (in Russian).
9. Khunti K, Chen H, Cid-Ruzafa J et al. Glycaemic control in patients with type 2 diabetes initiating second-line therapy: Results from the global DISCOVER study programme. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(1):66-78.
10. Grady M Katz LB, Levy BL et al. Analysis of "Use of blood glucose meters featuring color range indicators improves glycemic control and patients with diabetes in comparison to blood glucose meters without color (ACCENTS Study)". *J Diabetes Sci Technol* 2018;12(6):1211-9.
11. Pardo S et al. Changes in Blood Glucose Excursions After at Least 180 Days Real-world Use of a New Smartphone Application for Blood Glucose Monitoring. Poster, ATTD, Feb 20–23. *Diabetes Technol Ther* 2019; 51(21).
12. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11(4):736-43. DOI: 10.1177/1932296816680829

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО

Литвинова Светлана Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru

Поступила в редакцию: 27.08.2025

Поступила после рецензирования: 15.09.2025

Принята к публикации: 18.09.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga D. Ostroumova – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Svetlana V. Litvinova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru

Received: 27.08.2025

Revised: 15.09.2025

Accepted: 18.09.2025



Клинический случай

Выявление рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с помощью суточной рН-импедансометрии: клинический случай

Т.Н. Коваленко✉, Н.Н. Дехнич

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

✉tanyakvl@yandex.ru

Аннотация

Суточная рН-импедансометрия является эффективным методом для выявления патологических гастроэзофагеальных рефлюксов. Также хочется отметить ценность этого метода для диагностики рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в условиях отсутствия эффекта стандартной терапии ингибиторами протонной помпы. В настоящей статье представлен клинический случай пациентки с отсутствием ответа на стандартную терапию ГЭРБ, которой в ходе обследования установлен диагноз «рефрактерная ГЭРБ, неэрозивный рефлюкс-эзофагит». Использование опросника «Индекс симптомов рефлюкса» (RSI) помогло в диагностике ларингофарингеального рефлюкса. Отсутствие ответа на стандартную терапию ГЭРБ, а также убедительных признаков ГЭРБ в виде эрозивного рефлюкс-эзофагита степени В и выше по Лос-Анджелесской классификации по данным эзофагогастродуоденоскопии явилось показанием для проведения суточной рН-импедансометрии пищевода, позволившей подтвердить диагноз. Модификация образа жизни и терапия удвоенной дозой рабепразола были эффективны в терапии рефрактерной ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефрактерная ГЭРБ, суточная рН-импедансометрия, рабепразол.

Для цитирования: Коваленко Т.Н., Дехнич Н.Н. Выявление рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с помощью суточной рН-импедансометрии: клинический случай. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 113–117, DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00682

Clinical Case

Detection of refractory gastroesophageal reflux disease using the method of daily pH-impedance monitoring: a clinical case

Tatyana N. Kovalenko✉, Natalya N. Dekhnich

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

✉tanyakvl@yandex.ru

Abstract

Daily pH-impedance monitoring is an effective method for detecting pathologic gastroesophageal refluxes. We would also like to note the value of this method for the diagnosis of refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) in the absence of a positive response to standard proton pump inhibitors (PPIs) therapy. This article presents a clinical case of a patient with non-response to standard GERD therapy, who was diagnosed with «Refractory GERD. Non-erosive reflux esophagitis». The use of the Reflux Symptom Index (RSI) questionnaire was helpful in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux. Lack of response to standard GERD therapy, as well as its objective signs according to esophagogastroduodenoscopy was an indication for daily esophageal pH-impedance monitoring, which allowed to confirm the diagnosis. Lifestyle modification and double dose rabepazole therapy is an effective approach in the therapy of refractory GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, refractory GERD, pH-impedance monitoring, rabepazole.

For citation: Kovalenko T.N., Dekhnich N.N. Detection of refractory gastroesophageal reflux disease using the method of daily pH-impedance monitoring: a clinical case. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 113–117 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00682

Введение

рН-импедансометрия пищевода – метод регистрации жидких и газовых рефлюксов, основанный на измерении сопротивления (импеданса) между электродами, расположенными на зонде, вводимом пациенту трансназально. Метод позволяет дифференцировать типы гастроэзофагеальных рефлюксов (кислые, слабокислые, слабощелочные, щелочные), а также их структуру (газовые, жидкие, смешанные). В реальной клинической практике метод используется при сочетанных нарушениях со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также при отсутствии эффекта стандартных схем лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1].

ГЭРБ – это хроническое заболевание, характеризующееся первичным нарушением моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, функции пищеводно-желудочного перехода и наличием патологического гастроэзофагеального рефлюкса, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных цилиндрической метаплазии. Распространенность ГЭРБ среди населения в России составляет в среднем около 34,2%

[2]. По данным зарубежной литературы, около 40% пациентов с подозрением на ГЭРБ не отмечают адекватного купирования симптомов с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП) [3].

Жалобы

Пациентка С. 62 лет в январе 2025 г. обратилась на консультацию к гастроэнтерологу с жалобами на выраженное жжение в кончике языка и во рту, по ходу пищевода, сухость во рту и першение в горле, постоянное жжение в эпигастрии, которое поднималось до языка.

Анамнез заболевания

Пациентка считает себя больной в течение 15 лет. Неоднократно лечилась амбулаторно, периодически принимала ИПП с некоторым улучшением. В 2022 г. по рекомендации участкового терапевта проведена рентгенография желудка с барием, по данным которой была выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Ухудшение состояния почувствовала месяц назад, когда появились вышеуказанные жалобы. Самостоятельно принимала ИПП, препараты висмута, гастропротекторы, антациды в стандартных дозах без эффекта. В сентябре 2024 г. обращалась к пульмонологу – патологии не выявлено. В декабре 2024 г. пациентка поступила в стационар с вышеописанными жалобами, где был выставлен диагноз «ГЭРБ, незрозивный рефлюкс-эзофагит?», назначен эзомепразол 20 мг 1 раз в день утром на 8 нед, ребамипид 100 мг 3 раза в день на 8 нед. Пройдя это лечение без положительного эффекта, пациентка обратилась с сохраняющимися жалобами к гастроэнтерологу амбулаторно.

Данные объективного обследования

При физикальном осмотре были отмечены следующие отклонения: пациентка с избыточной массой тела (индекс массы тела – 31,25 кг/м²), на форсированном выдохе возникает приступ сухого кашля, язык обложен белым налетом на задней поверхности, живот умеренно болезненный в эпигастрии при пальпации. Остальные органы и системы – без патологии.

Дополнительные методы исследования

В результате проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) был выявлен поверхностный антральный гастрит с эндоскопическими признаками воспаления в слизистой оболочке пищевода без эрозий. Быстрый уреазный тест биоптата антрального отдела желудка был отрицательный, что указывало на отсутствие *Helicobacter pylori*. Было дано заключение гистологического исследования биопсийного материала: морфологическая картина хронического поверхностного умеренно активного гастрита с очаговой гиперплазией покровно-ямочного эпителия, фиброзом собственной пластинки, *H. pylori* (-).

Отсутствие убедительных доказательств ГЭРБ по данным ЭГДС явилось показанием для назначения суточной рН-импедансометрии пищевода, для подтверждения или исключения ГЭРБ. В соответствии с обновленным Лионским консенсусом к убедительным доказательствам ГЭРБ относятся: наличие эрозивного рефлюкс-эзофагита степени В, С, D по Лос-Анджелесской классификации или пептической стриктуры пищевода по данным ЭГДС, а также пищевода Барретта по результатам гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода [4].

Пациентке был назначен следующий план обследования:

- заполнение опросников, регистрирующих симптомы ГЭРБ (GERDq, RSI, GERD-HRQL);
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- HBs Ag, anti-HCV, ВИЧ, RW;
- электрокардиография (ЭКГ);
- суточная рН-импедансометрия пищевода.

По результатам опросника GERDq (GastroEsophageal Reflux Disease Questionnaire) пациентка набрала 13 баллов, что достаточно для постановки диагноза ГЭРБ. Вероятное наличие ГЭРБ при сумме баллов более 8 (рис. 1).

В результате заполнения опросника Индекс симптомов рефлюкса (Reflux Symptom Index – RSI) пациентка

Рис. 1. Заполненный опросник GERDq.
Fig. 1. Completed GERDq questionnaire.

Подумайте о Вашем самочувствии за последнюю неделю		Количество дней за прошедшую неделю				Баллы
		0	1	2-3	4-7	
1	Как часто Вы чувствуете чувство жжения за грудиной (изжогу)?	0	1	2	3	
2	Как часто Вы чувствуете, что содержимое желудка (вода или пища) движется вверх к горлу (отрыжка)?	0	1	2	3	
3	Как часто Вас беспокоит боль в центре эпигастральной области?	3	2	1	0	
4	Как часто у Вас бывает тошнота?	3	2	1	0	
5	Как часто изжога или отрыжка мешает Вам спать?	0	1	2	3	
6	Как часто Вы принимаете лекарства для купирования этих симптомов (например, Маалокс)?	0	0	2	3	
8 баллов и более – вероятно наличие ГЭРБ		Итоговый балл – 13				

Рис. 2. Заполненный опросник RSI.

Fig. 2. Completed RSI questionnaire.

Оцените качество жизни за последний месяц с учетом наличия ниже представленных жалоб		0 баллов – нет жалоб, 5 баллов – серьезно беспокоили					
1	Осиплость или изменение голоса	0	1	2	3	4	5
2	Покашливание, першение	0	1	2	3	4	5
3	Избыток слизи в горле или ее затекание из носа	0	1	2	3	4	5
4	Трудности при глотании твердых или жидких веществ/таблеток	0	1	2	3	4	5
5	Приступы кашля после еды или при принятии горизонтального положения	0	1	2	3	4	5
6	Трудности при дыхании или удушье/ларингоспазм	0	1	2	3	4	5
7	Длительные приступы кашля	0	1	2	3	4	5
8	Чувство кома в горле или инородного тела	0	1	2	3	4	5
9	Изжога, чувство жжения за грудиной, в области пищевода, боль за грудиной, расстройство пищеварения	0	1	2	3	4	5
13 баллов и более – наличие ларингофарингеального рефлюкса		Итоговый балл – 22					

Рис. 3. Заполненный опросник GERD-HRQL.

Fig. 3. Completed GERD-HRQL questionnaire.

Насколько сильно Вас беспокоят следующие симптомы?		1 – симптомы (проблемы) заметны, но не беспокоят; 2 – симптомы заметны и беспокоят, но не каждый день; 3 – симптомы заметны и беспокоят ежедневно; 4 – симптомы влияют на повседневную деятельность; 5 – симптомы приводят к потере трудоспособности					
1	Насколько сильна у Вас изжога?	0	1	2	3	4	5
2	Бывает ли изжога после того, как Вы ложитесь?	0	1	2	3	4	5
3	Бывает ли изжога после того, как Вы встаете (принимаете горизонтальное положение)?	0	1	2	3	4	5
4	Бывает ли изжога после еды?	0	1	2	3	4	5
5	Вынуждает ли изжога менять питание?	0	1	2	3	4	5
6	Просыпаетесь ли Вы от изжоги?	0	1	2	3	4	5
7	Бывает ли Вам трудно глотать?	0	1	2	3	4	5
8	Бывает ли Вам больно глотать?	0	1	2	3	4	5
9	Бывает ли у Вас вздутие живота или чувство распирания?	0	1	2	3	4	5
10	Если Вы принимаете лекарства, мешает ли их прием Вашей повседневной деятельности?	0	1	2	3	4	5
		Итоговый балл – 41					

набрала 22 балла. Результат от 13 баллов подтверждает наличие ларингофарингеального рефлюкса (рис. 2).

В опроснике GERD-HRQL (Health-Related Quality of Life in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease) пациентка набрала 41 балл, что указывало на снижение качества жизни пациента из-за наличия симптомов заболевания (рис. 3).

По данным лабораторных исследований и ЭКГ у пациентки не было выявлено каких-либо изменений.

Перед проведением суточной рН-импедансометрии пищевода были исключены заболевания и состояния, являющиеся противопоказанием для проведения исследования. Противопоказаниями к проведению суточного комбинированного импеданс-рН-мониторинга являются:

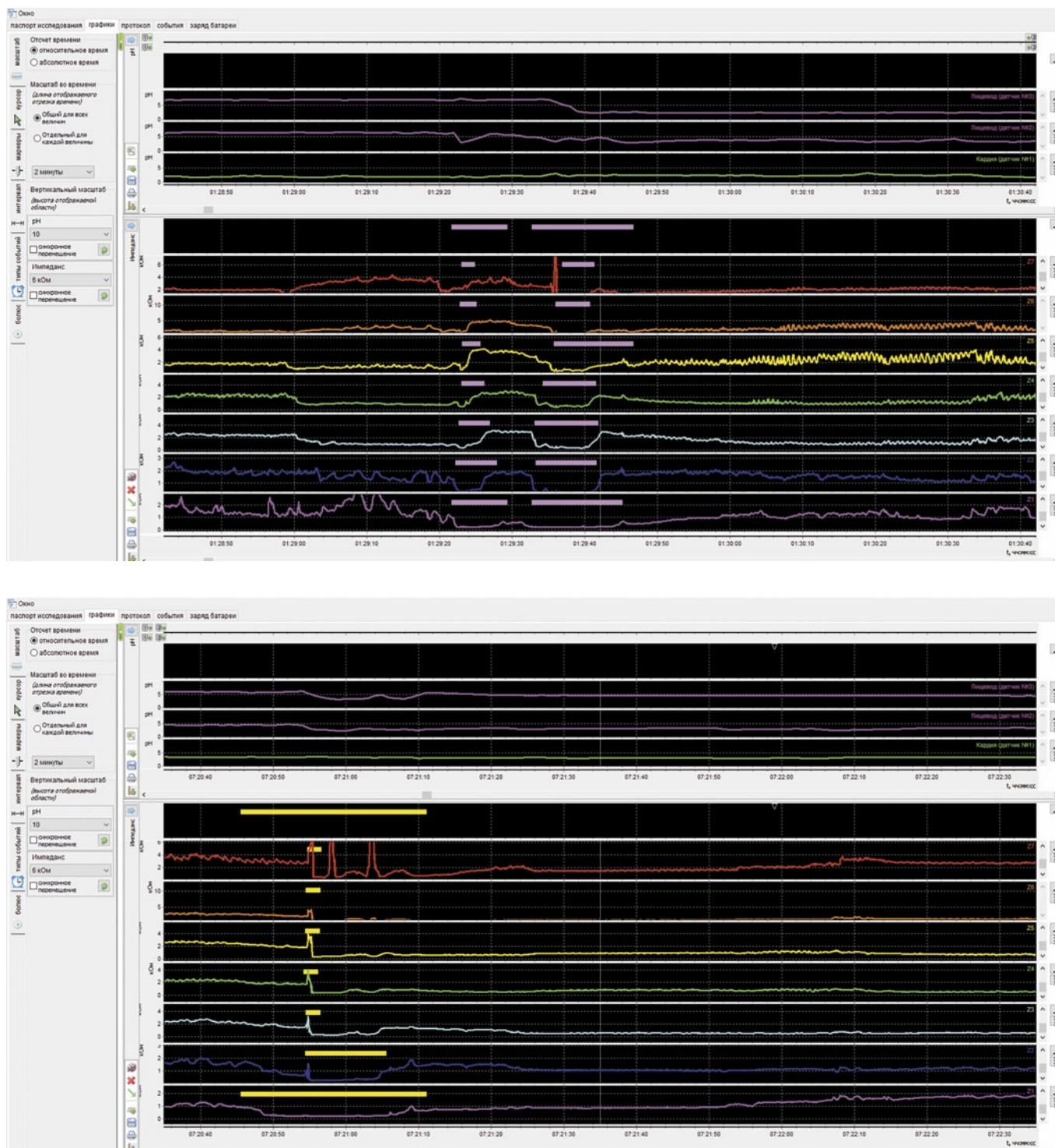
- дивертикулы, стриктуры, язвы, опухоли, варикозное расширение вен пищевода;
- недавно перенесенная операция на пищеводе и желудке;

- желудочно-кишечное кровотечение;
- тяжелая коагулопатия;
- бронхиальная астма, заболевания сердечно-сосудистой системы, при которых противопоказана стимуляция блуждающего нерва;
- выраженная дыхательная недостаточность;
- психологические особенности и психические отклонения, затрудняющие взаимопонимание с пациентом [5].

Пациентке проведена суточная рН-импедансометрия пищевода с установкой рН-датчиков кардия–пищевод–пищевод (нижний пищеводный датчик установлен на 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера, определенного методом «скачка импеданса»). К моменту исследования пациентка не принимала ИПП уже в течение 2 нед. Результаты суточной рН-импедансометрии представлены ниже.

- АЕТ (время закисления пищевода или время с рН <4) 6,93% (<4% – норма, 4–6% – серая зона, >6% – ГЭРБ).

Рис. 4. Эпизоды патологических гастроэзофагеальных рефлюксов.
Fig. 4. Episodes of gastroesophageal reflux.



- Индекс DeMeester 25,75 (норма <14,72).
- Выявлено 62 рефлюкса: кислые – 43, слабокислые – 18, слабощелочные – 1. Высокие рефлюксы – 42 (67,7%) (рис. 4).
- Во время исследования у пациентки отмечались симптомы: изжога – 5 раз (сюда включались истинная изжога – жжение за грудиной, а также жжение в горле

и полости рта). SI – 60%, SAP – 99,2%; кашель – 3, SI 0%, SAP 0%; отрыжка воздухом – 26 раз, SI – 26,9%, SAP – 100%; отрыжка кислым (чувство кислого) – 3, SI – 33,3%, SAP – 82,7%.

Заключение суточной pH-импедансометрии пищевода: кислотопродуцирующая функция желудка сохранена. Умеренное количество патологических га-

строэзофагеальных рефлюксов, преобладание высоких рефлюксов (67,7%). Выявлена ассоциация изжоги с гастроэзофагеальным рефлюксом. Данные суточной рН-импедансометрии соответствуют ГЭРБ, учитывая данные ЭГДС – ее неэрозивной форме. При сохранении симптомов (изжоги, жжения в горле и полости рта) на фоне модифицированной терапии было рекомендовано повторное выполнение суточной рН-импедансометрии без отмены ИПП.

В результате полученных данных пациентке был выставлен клинический диагноз. Основное заболевание: рефрактерная ГЭРБ, неэрозивный рефлюкс-эзофагит. Сопутствующее заболевание: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, хронический гастрит, артериальная гипертензия 2-й стадии, риск 3, дислипидемия.

Лечение

В соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ пациентке было рекомендовано модифицировать образ жизни, а именно: снизить массу тела на 5–10%, ограничить алкоголь, кофеин, кофе, цитрусовые, мяту, острую пищу, томаты, шоколад, газированные напитки, соблюдать трехкратное или четырехкратное питание, прекратить прием пищи за 2 ч до сна [2].

С целью купирования ГЭРБ-ассоциированных симптомов и для восстановления барьерных свойств слизистой оболочки пищевода была рекомендована терапия ИПП. Исследования показали, что ИПП эффективно контролируют уровень рН в нижней трети пищевода, что сопровождается уменьшением и/или исчезновением симптомов заболевания как у пациентов с эрозивным эзофагитом, так и при неэрозивной ГЭРБ. В качестве ИПП был рекомендован рабепразол в дозе 20 мг 2 раза в день за 30 мин до еды в течение 1 мес [6].

Благодаря высокой константе диссоциации, рабепразол способен быстро накапливаться в секреторных канальцах слизистой оболочки желудка и выраженно ингибировать синтез соляной кислоты в париетальных клетках, что обеспечивает быстрый ответ на терапию и позволяет достичь стойкого антисекреторного эффекта уже после первых суток приема препарата [2]. Рабепразол демонстрирует высокий уровень безопасности с

точки зрения низкой частоты развития нежелательных реакций. Кроме того, метаболизм рабепразола минимально зависит от системы цитохрома 450, что делает его антисекреторный эффект предсказуемым и стабильным. Стоит отметить дополнительные цитопротективные свойства рабепразола. В ряде исследований было показано, что рабепразол стимулирует секрецию муцинов и повышает их концентрацию в слизи пищевода, что обеспечивает рабепразолу дополнительные терапевтические преимущества [2].

Для терапии рефрактерной ГЭРБ обоснован прием ИПП в двойной дозе ввиду более сильного подавления кислотности, в том числе остаточной [7]. В частности, прием рабепразола 2 раза в день показывает значительно большую эффективность в подавлении секреции желудочной кислоты в течение 24 ч по сравнению с его приемом 1 раз в день [8].

По окончании лечения пациентке предложено проведение повторной суточной рН-импедансометрии для оценки результатов, но от процедуры она отказалась ввиду полного купирования симптомов ГЭРБ после прохождения рекомендованной терапии.

Заключение

Стоит отметить диагностическую ценность суточной рН-импедансометрии для выявления патологических гастроэзофагеальных рефлюксов. В представленном клиническом наблюдении использование данного метода исследования позволило верифицировать наличие рефрактерной ГЭРБ у пациентки, несмотря на отсутствие положительного ответа на терапию стандартными дозами ИПП. Это подчеркивает необходимость проведения рН-импедансометрии как ключевого инструмента в уточнении диагноза и выборе дальнейшей тактики ведения пациентов с подозрением на ГЭРБ, рефрактерной к медикаментозной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Татьяна Николаевна – ординатор каф. факультетской терапии, ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: tanyakvl@yandex.ru; ORCID: 0009-0003-9829-1060

Дехнич Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6144-3919

Поступила в редакцию: 02.07.2025

Поступила после рецензирования: 21.07.2025

Принята к публикации: 24.07.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana N. Kovalenko – Therapy Resident, Smolensk State Medical University. E-mail: tanyakvl@yandex.ru; ORCID: 0009-0003-9829-1060

Natalya N. Dekhnich – Dr. Sci. (Med.), Prof., Smolensk State Medical University. E-mail: n.dekhnich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6144-3919

Received: 02.07.2025

Revised: 21.07.2025

Accepted: 24.07.2025



Обзор

Оценка метилирования группы генов в диагностике гидроторакса

В.Е. Покровский¹✉, А.Н. Федосеев¹, В.В. Смирнов¹, С.М. Сороколетов²¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА», Москва, Россия;² ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

✉vasiliy.pokrovsky@gmail.com

Аннотация

В последнее время особое внимание уделяется развитию новых методов диагностики с использованием молекулярных биомаркеров, в том числе изучению метилирования ДНК. Одним из способов улучшить диагностику гидроторакса неясного генеза может быть метод жидкостной биопсии, при которой предполагается исследование материалов, связанных с раком (т.е. бесклеточной ДНК, белков, экзо-сом), из крови или других биологических жидкостей. Так, определение метилирования генов SHOX2 и уровня эмбрионального опухолевого антигена (СЕА) в плевральном выпоте имеет высокую диагностическую ценность для выявления причин развития гидроторакса. Метилирование промотора RAR β отмечается при ряде опухолей, включая рак легких, молочной железы и пищевода, а также плоскоклеточный рак головы и шеи. Метилирование гена DAPK-1 отмечали при онкологических заболеваниях полости рта, а также при карциноме желчных протоков, В-клеточной лимфоме и раке желудка и кишечника. Метилирование miR-375 отмечали при раке предстательной железы, раке прямой кишки и раке молочной железы. Таким образом, возможно применение исследования метилирования вышеописанной группы генов наряду с рутинными общепринятыми методами для сокращения сроков диагностики и как можно более раннего начала терапии, что соответствует как интересам пациента, так и экономическим интересам системы здравоохранения.

Ключевые слова: гидроторакс, метилирование группы генов, SHOX2, RAR β , DAPK-1, miR-375.**Для цитирования:** Покровский В.Е., Федосеев А.Н., Смирнов В.В., Сороколетов С.М. Оценка метилирования группы генов в диагностике гидроторакса *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 118–120. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00683

Review

Assessment of the methylation status of a group of genes for the diagnosis of hydrothorax

Vasily E. Pokrovsky¹✉, Anatoly N. Fedoseev¹, Vladimir V. Smirnov¹, Sergey M. Sorokoletov²¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the FMBA of Russia, Moscow, Russia;² Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia

✉vasiliy.pokrovsky@gmail.com

Abstract

Recently, particular attention has been paid to the development of new diagnostic methods using molecular biomarkers, including the study of DNA methylation. One way to improve the diagnosis of hydrothorax of unknown origin may be the liquid biopsy method, which involves the study of cancer-related materials (i.e., cell-free DNA, proteins, exosomes) from blood or other biological fluids. Thus, the determination of SHOX2 gene methylation and embryonic tumor antigen (CEA) levels in pleural effusion has high diagnostic value for identifying the causes of hydrothorax. Methylation of the RAR β promoter is observed in a number of tumors, including lung, breast, and esophageal cancer, as well as squamous cell carcinoma of the head and neck. Methylation of the DAPK-1 gene has been observed in oral cancer, as well as in bile duct carcinoma, B-cell lymphoma, and stomach and intestinal cancer. Methylation of miR-375 has been observed in prostate cancer, colorectal cancer and breast cancer. Thus, it is possible to use methylation testing of the above-described group of genes alongside routine standard methods to reduce diagnosis times and start treatment as early as possible, which is in the interests of both the patient and the healthcare system.

Keywords: hydrothorax, gene group methylation, SHOX2, RAR β , DAPK-1, miR-375.**For citation:** Pokrovsky V.E., Fedoseev A.N., Smirnov V.V.; Sorokoletov S.M. Assessment of the methylation status of a group of genes for the diagnosis of hydrothorax *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 118–120 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00683

Пациент Л., мужчина в возрасте 70 лет, поступил в стационар с жалобами на затруднение дыхания, одышку, усиливающуюся в положении лежа, кашель и боль в груди во время вдоха. При осмотре пациент нормального питания, сложение нормостеническое, температура при поступлении в стационар 37,2 °С, артериальное давление – 135/80 мм рт. ст. При осмотре отмечается сухой кашель с одышкой, частое поверхностное дыхание, синюшность губ и ногтевых фаланг пальцев кистей. Также при осмотре отмечено выбухание межреберных

промежутков и ослабление дыхательных движений грудной клетки. При аускультации слышно ослабление везикулярного дыхания. В анамнезе у пациента гастрит, стенокардия, гипертония 2-й степени. В общем анализе крови гемоглобин – 100 г/л, эритроциты – 3,8 г/л, тромбоциты – 300000/мкл, лейкоциты – 15×10⁹/л, СОЭ – 25 мм/ч. В биохимическом анализе крови общий белок – 70 г/л, общий холестерин – 5,2 ммоль/л, триглицериды – 1,5 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 35 ед/л, аланинаминотрансфераза – 37 ед/л, общий би-

лирубин – 18 мкмоль/л, мочевины – 7,5 ммоль/л, креатинин – 98 мкмоль/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л, железо – 25 мкмоль/л, калий – 5,2 ммоль/л, натрий – 138 ммоль/л, кальций – 2,54 ммоль/л, магний – 1,02 ммоль/л.

При рентгенографии грудной клетки определяется однородное затемнение, которое представляет собой скопление жидкости в плевральной полости справа, приблизительно объем жидкости около 500 мл. Пациенту был выполнен торакоцентез с проведением цитологического и бактериологического исследования плевральной жидкости. Опухолевые клетки и бактерии не выявлены. При проведении компьютерной томографии (КТ) с контрастированием был точно определен уровень жидкости в плевральной полости, опухоли, инфильтраты, инородные тела и патология сосудов выявлены не были. Тромбоэмболия легочной артерии была исключена. Также провели исследование плевральной жидкости для выявления следующих онкомаркеров: СЕА (эмбриональный опухолевый антиген), СА 19-9 (углеводный антиген, вырабатываемый клетками эпителия желудочно-кишечного тракта), СА 125 (высокомолекулярный гликопротеин) и биомаркеров BrdU, CD15, CD30 и цитокератины. Онкомаркеры и биомаркеры в плевральной жидкости не обнаружили. Пациенту провели консультацию пульмонолога и онколога. Причина развития гидроторакса не была установлена. В связи с затруднением выявления этиологии гидроторакса пациент был включен в научное исследование по метилированию группы генов при гидротораксе неясного генеза. В данном исследовании выявили метилирование промотора гена SHOX2 и гена β -рецептора ретиноевой кислоты (RAR β). Метилирование генов DAPK1 и miR-375 у пациента не выявили.

В последнее время особое внимание уделяется развитию новых методов диагностики с использованием молекулярных биомаркеров, в том числе и изучению метилирования ДНК. Одним из способов улучшить диагностику гидроторакса неясного генеза может быть метод жидкостной биопсии. Жидкостная биопсия предполагает исследование материалов, связанных с раком (т. е. бесклеточной ДНК, белков, экзосом), из крови или других биологических жидкостей. Жидкости для жидкостной биопсии содержат бесклеточную ДНК (cfDNA) [1–4], в которой может присутствовать фракция циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA); фракция ctDNA варьируется в зависимости от типа опухоли и стадии заболевания [5–7]. Присутствие фракции ctDNA можно обнаружить путем тестирования образцов cfDNA на опухолеспецифическое метилирование ДНК. Биомаркеры метилирования ДНК являются более информативными, чем мутации ДНК, поскольку метилирование ДНК, специфичное для рака, происходит в большей части образцов опухолей, чем мутации ДНК [8]. Кроме того, метилирование ДНК может быть специфичным для нескольких типов рака, которые развиваются в разных органах и тканях [4]. Поскольку раковые опухоли имеют много аномально метилированных участков ДНК [9–11], можно исследовать несколько геномных локусов с помощью qPCR, специфичного для метилирования ДНК, на наличие опухолеспецифического мети-

лирования ДНК и тем самым повысить чувствительность теста [12].

В. Bixby и соавт. разработали Sentinel-MPE, новый надежный тест жидкой биопсии для выявления рака [13]. Тест Sentinel-MPE основан на обнаружении специфического для опухоли метилирования ДНК в десяти геномных локусах [14].

В ряде исследований, в которых изучали метилирование ДНК, было показано, что оценка метилирования промотора гена SHOX2 является многообещающим биомаркером для установления причины развития гидроторакса [15]. Метаанализ исследований, в которых изучали метилирование промотора гена SHOX2 при раке легких, показал, что частота метилирования промотора гена SHOX2 увеличивалась в ткани рака легких, что свидетельствует о значительной связи метилирования SHOX2 с раком легких [16, 17].

S. Chen и соавт. [18] провели исследование, в котором изучали диагностическую ценность метилирования генов SHOX2 в сочетании с определением уровня эмбрионального опухолевого антигена (CEA) при гидротораксе, вызванном злокачественными опухолями (злокачественным плевральным выпотом). Авторы пришли к выводу, что определение метилирования генов SHOX2 и уровня CEA в плевральном выпоте имеет высокую диагностическую ценность для выявления причин развития гидроторакса. Из-за небольшого размера выборки данное исследование также имеет некоторые ограничения. Во-первых, до сих пор не установлено, существует ли разница в метилировании ДНК у различных патологических типов злокачественного плеврального выпота. Во-вторых, уровень метилирования ДНК является только качественным определением, а не количественным статистическим анализом. В будущем исследователи планируют проверять выводы данного исследования, расширяя размер выборки, проводя иерархический анализ статуса метилирования ДНК злокачественного плеврального выпота разных патологических типов и проводя количественный анализ уровня метилирования ДНК [18].

Ретиноиды являются ингибиторами опухолеобразования, их действие опосредуется связыванием с ядерными ретиноидными рецепторами. Ядерные ретиноидные рецепторы состоят из двух различных семейств: рецепторов ретиноевой кислоты (RAR) и ретиноидных X-рецепторов (RXR), каждый из которых имеет три подтипа (α , β и γ) [19]. Каждый подтип имеет несколько изоформ, образующихся в результате использования различных промоторов и альтернативного сплайсинга. Среди этих рецепторов RAR β , а точнее изоформа β 2, снижается или подавляется в ряде опухолей, включая рак легких, молочной железы и пищевода, а также плоскоклеточный рак головы и шеи [20–23]. Кроме того, мРНК и белок RAR β избирательно теряются в тканях рака простаты [24]. Экзогенная экспрессия гена RAR β в RAR β -отрицательных раковых клетках увеличивает их чувствительность к ингибированию роста и индукции апоптоза ретиноевой кислотой [25]. Однако о механизмах, лежащих в основе подавления экспрессии RAR β в опухолевых клетках, известно мало.

Ген RAR β характеризуется двумя различными промоторами и транскриптами, которые производятся путем альтернативного сплайсинга. Большинство клеток человека экспрессируют RAR β 2 в качестве основной изоформы. Промотор RAR β 2 характеризуется областью, богатой CpG (цитидинфосфатгуанозин), CpG-островком (Gardiner-Garden and Frommer, 1987), который расположен в 5'-нетранслируемой области, наряду с несколькими мотивами, которые являются потенциальными сайтами связывания для транскрипционных факторов, таких как AP-1, AP-2 и Sp1. Кроме того, RARE, β RARE и TATA-бокс расположены вблизи сайта инициации транскрипции [26, 27].

Метилирование ДНК, особенно в богатых CpG участках промотора, ингибирует транскрипцию, препятствуя инициации или снижая аффинность связывания последовательностных транскрипционных факторов. Недавно было продемонстрировано, что метил-CpG-связывающие белки рекрутируют репрессоры транскрипции, такие как гистондеацетилаза [28].

Таким образом, в ряде исследований было продемонстрировано метилирование RAR β при ряде опухолей.

Ген DAPK-1 играет ключевую роль среди молекул, которые могут подвергаться гиперметилированию ДНК. Р. Paradopoulos и соавт. [29] изучили метилирование ДНК гена DAPK-1 при потенциально злокачественных заболеваниях полости рта и плоскоклеточной карциноме полости рта по сравнению с нормальным эпителием полости рта, а также оценили возможную роль метилированного DAPK-1 в качестве индикатора раннего начала злокачественной трансформации потенциально злокачественных заболеваний полости рта. Было продемонстрировано, что при исследовании образцов ткани плоскоклеточной карциномы полости рта во всех 39 образцах отметили метилирование в промоторной области DAPK-1, тогда как только 2 из 12 образцов нормальных тканей показали гиперметилирование промотора DAPK-1. Поскольку эпигенетические изменения происходят на ранних стадиях канцерогенеза и потенциально обратимы, их можно использовать в качестве биомаркеров заболевания для диагностики, прогнозирования и предсказания, а также в качестве терапевти-

ческих мишеней. Метилирование DAPK-1 в основном присутствует на ранних стадиях дисплазии, а также во всех случаях рака полости рта.

Также метилирование гена DAPK-1 отмечали при других онкологических заболеваниях, в частности при карциноме желчных протоков [30], В-клеточной лимфоме [31], раке желудка и кишечника [32].

Недавние исследования показали, что метилирование ДНК в промоторе miR-375 снижает его экспрессию во время онкогенеза. Метилирование miR-375 отмечали при раке предстательной железы [33], раке прямой кишки [34], раке молочной железы [35].

Таким образом, несмотря на то, что в ходе клинического обследования в стационаре не было выявлено причины развития гидроторакса, после изучения метилирования генов у пациента Л. можно было предположить наличие онкологического заболевания, которое, однако, не подтверждалось данными традиционных лабораторных и инструментальных обследований. В связи с этим пациент после дренирования плевральной полости и улучшения состояния был выписан из стационара и ему была рекомендована контрольная госпитализация с обследованием через 3 мес. При контрольной госпитализации через 3 мес у пациента снова обнаружили гидроторакс справа, провели торакоцентез и КТ. На данной КТ в динамике было выявлено образование размером 15 мм в нижней доле правого легкого. После проведения трансбронхиальной биопсии у пациента была выявлена аденокарцинома легкого.

Таким образом, применение исследования метилирования вышеописанной группы генов наряду с рутинными общепринятыми методами может помочь сократить сроки диагностики и способствовать раннему началу терапии, что соответствует как интересам пациента, так и экономическим интересам системы здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Покровский Василий Евгеньевич – аспирант, каф. внутренних болезней Академии постдипломного образования, ФНКЦ ФМБА России. E-mail: vasily.pokrovsky@gmail.com

Федосеев Анатолий Николаевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней Академии постдипломного образования, ФНКЦ ФМБА России

Смирнов Владимир Вячеславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Академии постдипломного образования, ФНКЦ ФМБА России

Сороколетов Сергей Михайлович – д-р мед. наук, проф. ИАМЕ, зам. глав. врача по терапевтической помощи, вед. науч. сотр., ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»

Поступила в редакцию: 08.07.2025

Поступила после рецензирования: 25.07.2025

Принята к публикации: 07.08.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vasily E. Pokrovsky – Graduate Student, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the FMBA of Russia. E-mail: vasily.pokrovsky@gmail.com

Anatoly N. Fedoseev – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the FMBA of Russia

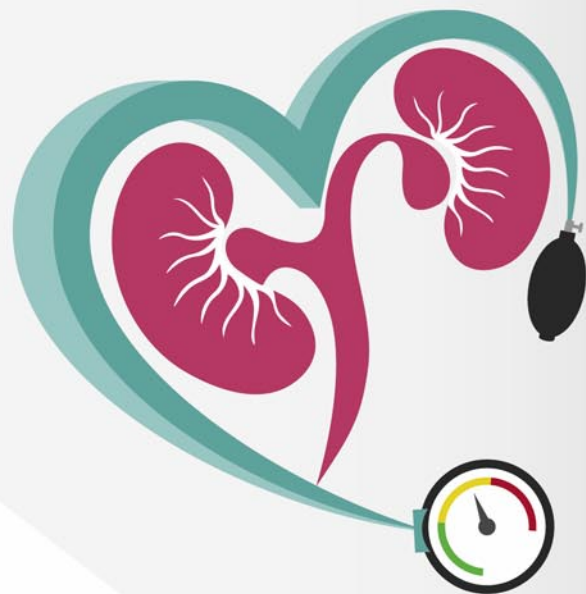
Vladimir V. Smirnov – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the FMBA of Russia

Sergey M. Sorokoletov – Dr. Sci. (Med.), Prof. IAME, Leading Res. Officer, Deputy Chief doctor, Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center

Received: 08.07.2025

Revised: 25.07.2025

Accepted: 07.08.2025



Эффективность и хорошая переносимость

у различных групп пациентов
с артериальной гипертензией¹

Показания:

- Артериальная гипертензия I–II степени у взрослых пациентов¹
- Контроль АД 24 часа¹



Базовая информация по препарату Леркамен от 30.05.2025

Действующее вещество: лерканидипина гидрохлорид в дозе 10 мг и 20 мг.

Показания к применению: Препарат показан к применению у взрослых старше 18 лет. Артериальная гипертензия I–II степени у взрослых пациентов. **Режим дозирования.** Рекомендуемая доза – 10 мг (1 таблетка препарата Леркамен 10 или ½ таблетки препарата Леркамен 20) в сутки. В зависимости от индивидуальной переносимости препарата пациентом, доза может быть увеличена до 20 мг в сутки (2 таблетки препарата Леркамен 10 или 1 таблетка препарата Леркамен 20). Терапевтическая доза подбирается постепенно, так как максимальное антигипертензивное действие развивается приблизительно через 2 недели после начала приема препарата. При недостаточной эффективности монотерапии препарат Леркамен можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами. **Способ применения.** Внутрь, 1 раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Препарат не следует принимать одновременно с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ; обструкция выносящего тракта левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда и в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на диализе; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции; одновременное применение с мощными ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, троландомицин), с циклоспорином; одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком. Полная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Леркамен 10 и Леркамен 20.

1. ОХЛП Леркамен 10 и Леркамен 20

ПО ЛИЦЕНЗИИ «РЕКОРДАТИ».

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.
RU-LER-06-2025-v01-print. Дата одобрения 08.09.2025.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», Россия, 123112, г. Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,
Тел.: +7 (495) 785-01-00, факс: +7 (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста,
сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

Базовая информация
по препарату Леркамен от 30.05.2025

Ознакомьтесь с полной информацией
о лекарственном препарате, используя QR-код

Леркамен 10



Леркамен 20



Реклама



Клинический случай

Вегетативные кризы, имитирующие анафилактическую реакцию на введение вакцины (клинический случай)

О.В. Москалец✉

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
✉pandora0207@yandex.ru

Аннотация

Необоснованные медицинские отводы от прививок представляют собой реальную угрозу для поддержания на надлежащем уровне коллективного иммунитета и способствуют вспышкам вакциноуправляемых инфекций. Во всем мире имеет место гипердиагностика аллергических реакций на введение вакцин. Вместе с тем следует признать, что верификация побочных проявлений после иммунизации, когда прошло много времени после такого события, представляет большую проблему. Достаточно часто на анафилаксию бывают похожи совпадающие по времени с вакцинацией неблагоприятные реакции, обусловленные иными, нефармакологическими факторами, а также вегетативные кризы, которые могут иметь психогенную этиологию. В статье рассматривается клинический пример, когда подобная неблагоприятная реакция была интерпретирована как проявление аллергической реакции на введение вакцины и стала поводом для получения бессрочного медицинского отвода от всех видов прививок.

Ключевые слова: вакцины, аллергия, вегетативный криз, медицинские отводы.

Для цитирования: Москалец О.В. Вегетативные кризы, имитирующие анафилактическую реакцию на введение вакцины (клинический случай). *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 122–124. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00684

Clinical Case

Vegetative crises simulating an anaphylactic reaction to vaccine (clinical case)

Oksana V. Moskalets✉

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia
✉pandora0207@yandex.ru

Abstract

Unreasonable medical exemptions from vaccinations pose a real threat to maintaining the proper level of collective immunity and contribute to outbreaks of vaccine-preventable infections. In particular, hyperdiagnosis of allergic reactions to vaccine administration occurs worldwide. At the same time, it should be recognized that verification of adverse reactions after immunization, when a long time has passed since such an event, is a serious problem. Quite often, adverse reactions coinciding with vaccination and caused by other, non-pharmacological factors, as well as vegetative crises, which may have a psychogenic etiology, are similar to anaphylaxis. The article considers a clinical example when such an adverse reaction was interpreted as a manifestation of an allergic reaction to vaccine and became the reason for receiving an indefinite medical exemption from all types of vaccinations.

Keywords: vaccines, allergy, vegetative crisis, medical exemptions.

For citation: Moskalets O.V. Vegetative crises simulating an anaphylactic reaction to vaccine (clinical case). *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 122–124 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00684

В современном мире значение иммунопрофилактики невозможно переоценить. Предотвращение эпидемий, в том числе особо опасных инфекций, многократное снижение заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний, особенно детской, ликвидация натуральной оспы, сдерживание распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов – это лишь основные положительные эффекты, полученные в результате массовой вакцинации населения. Поэтому Всемирная организация здравоохранения справедливо назвала ее одним из величайших достижений человечества, разработала концепцию «иммунизация на протяжении всей жизни», согласно которой вакцинопрофилактика рассматривается как ин-

струмент, обеспечивающий максимальную защиту от инфекций любого человека вне зависимости от возраста и гарантирующий сохранение оптимального уровня здоровья на протяжении всей жизни, что в итоге приводит к активному и здоровому долголетию, и постоянно подчеркивает, что залогом эпидемиологического благополучия является максимально большой (не менее 90%) охват населения профилактическими прививками [1, 2]. Как только коллективный иммунитет снижается, природа тут же нас наказывает вспышками, казалось бы, хорошо управляемых инфекций, например кори, коклюша или дифтерии.

Несмотря на очевидные факты, подтверждающие пользу иммунопрофилактики, следует признать, что

отношение и населения, и медицинских работников к прививкам неоднозначно. Основными причинами отказа от них среди населения является недостаточная информированность о необходимости проведения вакцинации, сомнения в эффективности и безопасности той или иной вакцины, боязнь, что вакцина может спровоцировать обострение уже имеющейся соматической патологии, иногда низкий уровень культуры, религиозные мотивы и личный негативный опыт. На отношение медицинских работников влияет дефицит научной информации о соотношении риск/польза [3, 4]. Вместе с тем, как показывают данные опросов, нередко основным аргументом для отказа от вакцинации является именно мнение врача [5]. И конечно, нельзя не упомянуть антивакцинальное движение, которое активно использует средства массовой информации, интернет и другие источники для формирования негативного отношения к иммунопрофилактике. За последние два десятилетия приверженность населения вакцинации существенно снизилась [6, 7]. По результатам опроса, который проводился Лондонской школой гигиены и тропической медицины в 67 странах и включал 65 819 респондентов, Россия заняла третье место по распространенности антивакцинальных настроений [8].

Тем не менее чаще всего нарушение календаря профилактических прививок, особенно у детей, связано с медицинскими отводами от вакцинации, их доля среди всех причин достигает 40% [9]. Проблема медицинских отводов крайне актуальна не только в нашей стране, но и во всем мире, так как достаточно часто их дают необоснованно [10]. Например, к этой категории относятся любые хронические, в том числе аллергические, заболевания в период ремиссии, гипоксия при рождении, недоношенность, анемия, нейтропения, минимальные изменения в анализе мочи, легкие неврологические отклонения, неблагоприятная реакция на вакцинацию у других членов семьи когда-либо, позиция врача «пусть немного окрепнет, вакцинируем попозже» и др.

Одной из причин необоснованных медицинских отводов являются ложные реакции, к которым относятся психогенные реакции по типу вегетативного криза (слабость, потливость, головокружение, «приливы», «дурнота») или совпадающие реакции, обусловленные нелекарственными факторами (прием продуктов-гистаминлибераторов, инфекции, диагностические манипуляции, травмы и др.), но при этом пациента провакцинировали. По своим клиническим проявлениям эти неблагоприятные реакции бывают похожи на анафилаксию и, конечно, в первую очередь, их будут связывать именно с вакцинацией [11].

В качестве примера такой ложной реакции можно привести следующий клинический случай.

Пациентка Б., 18 лет, студентка 1-го курса университета. Направлена на консультацию к иммунологу-аллергологу для подтверждения противопоказаний к вакцинации против гриппа и SARS-CoV-2. Представлена амбулаторная карта из детской поликлиники,

на титульном листе которой имеется надпись «анафилактическая реакция на введение АДС». На приеме присутствует мать.

Жалобы. Активно не предъявляет.

Анамнез. Роды от 1-й беременности, самопроизвольные, в срок, без осложнений. Росла и развивалась нормально. Аллергоанамнез не отягощен. До 6-летнего возраста (2010 г.) вакцинация в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, побочных проявлений после иммунизации (ПППИ) не было. Сопутствующие заболевания: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) 2–3 раза в год. Со слов матери, после проведения ревакцинации АДС-М примерно через 15–20 мин потеряла сознание.

Из записей в амбулаторной карте. 07.07.2010 (время не указано): введена вакцина АДС-М серия... номер...

07.07.2010, 14.20 – «Девочка лежит на полу. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90 уд/мин, артериальное давление (АД) – 100/55 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Введен 1 мл супрастина внутримышечно, пришла в сознание». Со слов матери, непосредственно перед этим дали понюхать нашатырный спирт.

07.07.2010, 14.40. Осмотр невролога – органической патологии не выявлено.

07.07.2010, 15.30. Повторный осмотр педиатра – «Состояние удовлетворительное. ЧСС – 84 уд/мин, АД – 110/60 мм рт. ст.». Отпущена домой, назначена консультация ревматолога.

09.07.2010. Осмотр ревматолога. «Диагноз: аллергический миокардит?». Но при этом дальнейшего лабораторно-инструментального обследования не назначено.

Следующая запись в амбулаторной карте датируется октябрем 2010 г., когда было обращение по поводу ОРВИ. Со слов матери, ребенок все это время чувствовал себя удовлетворительно.

События были интерпретированы как аллергическая реакция на введение вакцины, и на этом основании выдан бессрочный медицинский отвод от всех прививок.

Обсуждение

Истинные аллергические реакции на вакцины могут возникать как на сами антигены, так и на другие компоненты, входящие в ее состав. К последним относятся адъюванты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно активные вещества, остаточные количества реагентов, использовавшихся в процессе приготовления вакцины (антибиотики, белок куриного яйца, казеин и др.), поверхностно-активные вещества [11, 12]. Считается, что аллергические реакции на введение вакцин развиваются редко, хотя данные очень варьируют в зависимости от типа вакцины и характера самой реакции (немедленного или замедленного типа). В среднем частота анафилактических (немедленных) реакций составляет 0,65–1,53 на 1 млн доз, хотя для отдельных

вакцин она может быть значительно выше: по некоторым данным, для коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины импортного производства (ДТП) – 1 случай на 50 тыс. доз [12, 13].

Одним из частых первых проявлений анафилактической реакции являются острая крапивница и/или ангиоотеки, может также возникать бронхоспазм. Судя по записям в амбулаторной карте, у пациентки данные симптомы отсутствовали. Показатели гемодинамики изменены незначительно: ЧСС в пределах возрастной нормы, отмечается легкая гипотензия (практически нижняя граница возрастной нормы). В то же время для анафилаксии характерны брадикардия и выраженная гипотензия. После ингаляции нашатырного спирта и инъекции хлоропирамина девочка сразу пришла в сознание, затем после повторного осмотра педиатра отпущена домой. Адреналин не вводили. В дальнейшем резидуальных проявлений не было.

Лето 2010 г. в средней полосе России было рекордно жарким, температура воздуха в тени достигала 38–40°C. С высокой долей вероятности можно предположить, что после ожидания вакцинации в душном коридоре у процедурного кабинета и пребывания там же во время периода наблюдения после вакцинации у девочки могло возникнуть синкопальное состояние. Обмороки в то время наблюдались даже у взрослых.

Есть немало доказательств, что пациенты с аллергическими реакциями на лекарственные средства в анамнезе имеют повышенный уровень тревожности [14, 15]. И если в прошлом, действительно, была такая неблагоприятная реакция, потом может появиться «непереносимость» многих других препаратов из различных фармакологических групп, в том числе вакцин. Впоследствии убедить данного пациента, что у него нет противопоказаний к прививкам, очень непросто, так как верификация аллергической реакции на вакцину в большинстве случаев представляет собой сложную задачу, особенно если после ее развития прошли месяцы или годы.

В отличие от данного клинического примера, в большинстве случаев пациенты не могут предъявить медицинскую документацию, где четко указано время развития и методы купирования неблагоприятной реакции, описываются симптомы, в том числе состояние гемодинамики. Это может быть связано с целым рядом

причин: на момент возникновения неблагоприятной реакции пациент проживал в другом регионе или даже стране; отсутствие возможности получить из архива копию медицинской документации; ликвидация медицинской организации, где проводилась вакцинация; проведение вакцинации выездными бригадами, например на предприятии, где работал пациент и т.д. Но следует честно признать: достаточно часто вина лежит на самих медицинских работниках, которые пытаются скрыть факт побочных проявлений после иммунизации (ПППИ) и не фиксируют его документально [1].

Что касается лабораторных методов исследования, то зарегистрированных тест-систем для конкретных вакцин в настоящее время нет. Диагностика *in vivo* (кожные тесты) возможна только в условиях специализированного стационара, с получением дополнительного информированного согласия пациента, связана с высоким риском развития аллергических реакций в случае наличия сенсibilизации, нередко сопровождается местнораздражающими реакциями, затрудняющими интерпретацию результатов, поэтому в реальных условиях мало применима.

Заключение

Пандемия COVID-19, когда была введена обязательная вакцинация определенных контингентов взрослого населения, еще раз продемонстрировала, насколько велика частота необоснованных медицинских отводов от прививок. К сожалению, в большинстве случаев не удается верифицировать факт развития аллергической реакции на вакцину, особенно если отсутствует документальное подтверждение ПППИ. Вместе с тем следует помнить о том, что вегетативные кризы могут быть похожи на анафилаксию, а выданный на этом основании бессрочный медицинский отвод формирует у пациента мнение, что ему никогда ни при каких условиях нельзя вакцинироваться, и он обычно негативно реагирует на доводы, опровергающие его позицию.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Москалец Оксана Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории биомедицинских методов исследования, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: pandora0207@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6118-6465

Поступила в редакцию: 18.04.2025

Поступила после рецензирования: 20.05.2025

Принята к публикации: 05.06.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Oksana V. Moskaletc – Cand. Sci. (Med.), Leading Res. Officer laboratory of biomedical research methods, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: pandora0207@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6118-6465

Received: 18.04.2025

Revised: 20.05.2025

Accepted: 05.06.2025



Вакцинация против вируса папилломы человека при ВИЧ-носительстве

В.Б. Калиберденко¹, А.А. Горлов¹, Э.Р. Кулиева¹, Ш. Кулантхаивел^{1,2}, В.С. Бетер¹,
Э.Р. Загидуллина¹✉, Т.С. Пронькина¹, Н.К. Плаксина¹

¹ СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

² Многопрофильная больница Нараяна: Кавиндапади, Эроде, Тамилнад, Индия

✉ m.igarasi@yandex.ru

Аннотация

Цель. Сформировать точку зрения о целесообразности, объеме доз, схемах вакцинации при ВИЧ-носительстве, проанализировав научные статьи.

Материалы и методы. Литературный обзор включает в себя анализ научных работ из баз данных PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и GoogleScholar с использованием поисковых терминов «ВИЧ», «ВПЧ», «вакцинация».

Результаты. У носителей ВИЧ-инфекции даже при приеме антиретровирусной терапии повышен риск заражения вирусом папилломы человека, а прогрессирование до злокачественных осложнений происходит значительно быстрее. Важными факторами являются: уровень CD-4 в организме, вирусная нагрузка, схема вакцинации и наличие сопутствующих заболеваний гинекологического профиля. Смешанный график вакцинации с начальной дозой «Церварикса» – одно из приоритетных направлений, способствующее более активной выработке антител; такие схемы безопасны и эффективны.

Заключение. Для успешной выработки антител необходимо низкое количество вирусных частиц, а для поддержания высоких титров антител требуются альтернативные графики вакцинаций. Комбинации из нескольких вакцин против вируса папилломы человека и обязательная вакцинация против гепатита В способствуют лучшей выработке иммунного ответа. Вакцина «Церварикс» активнее способствовала выработке антител, чем вакцина «Gardasil». Для ВИЧ-носителей этот вопрос остается как никогда актуальным.

Ключевые слова: вакцинация от вируса папилломы человека, иммунный ответ, ВИЧ-носительство, выработка антител, схема вакцинации.

Для цитирования: Калиберденко В.Б., Горлов А.А., Кулиева Э.Р., Кулантхаивел Ш., Бетер В.С., Загидуллина Э.Р., Пронькина Т.С., Плаксина Н.К. Вакцинация против вируса папилломы человека при ВИЧ-носительстве. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 125–129. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00685

HPV vaccination for HIV carriers

Vitaly B. Kaliberdenko¹, Alexander A. Gorlov¹, Elvina R. Kulieva¹, Kulanthaivel Shanmugaraj^{1,2},
Victoria S. Beter¹, Emiliya R. Zagidullina¹✉, Tatiana S. Pronkina¹, Nadezhda K. Plaksina¹

¹ Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

² Naarayani Multi Speciality Hospital: Kavindapadi, Erode, Tamilnadu, India

✉ m.igarasi@yandex.ru

Abstract

Goal. to form a point of view on the expediency, amount of doses, and vaccination schemes for HIV carriers by analyzing scientific articles.

Materials and methods. the literature review includes an analysis of scientific papers from the databases PubMed, MEDLINE, Embase, eLibrary, CyberLeninka and GoogleScholars, using the search terms "HIV", "HPV", "vaccination".

Results. Carriers of HIV infection, even when receiving antiretroviral therapy, have an increased risk of contracting the human papillomavirus, and progression to malignant complications occurs much faster. Important factors are: CD4 levels in the body, viral load, vaccination schedule, and the presence of concomitant gynecological diseases. A mixed vaccination schedule with an initial dose of Cervarix is one of the priorities that promotes more active antibody production; such schemes are safe and effective.

Conclusion. For successful antibody production, a low number of viral particles is required, and alternative vaccination schedules are required to maintain high antibody titers. Combinations of several HPV vaccines and mandatory hepatitis B vaccination contribute to a better immune response. The Cervarix vaccine was more active in producing antibodies than the Gardasil vaccine. This issue remains more relevant than ever for HIV-carriers.

Keywords: HPV vaccination, immune response, HIV transmission, antibody production, vaccination regimen.

For citation: Kaliberdenko V.B., Gorlov A.A., Kulieva E.R., Kulanthaivel Sh., Beter V.S., Zagidullina E.R., Pronkina T.S., Plaksina N.K. HPV vaccination for HIV carriers. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 125–129 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00685

Введение

ВИЧ-1 – это ретровирусная инфекция, возникшая более 120 лет назад, носящая характер пандемии. Ключом к нынешнему уровню контроля над пандемией стало применение тройной антиретровирусной терапии, ее внедрение в развивающихся странах, начавшееся в на-

чале 2000-х годов. По последним глобальным оценкам ЮНЭЙДС, 36,9 млн человек инфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), из них 19,5 млн получают антиретровирусную терапию, в Российской Федерации на 30 июня 2023 г. число зараженных составило 1 188 999 человек [1, 2].

Большинство людей, у которых ВИЧ впервые выявили в 2023 г., заразились при гетеросексуальных контактах – 77,6%. При употреблении наркотиков – 17,7%, на гомосексуальные контакты приходится всего 3,7%. Дети, родившиеся от инфицированных матерей, – это 0,2% от общего числа заразившихся. Из 10 474 детей, родившихся у ВИЧ-положительных матерей, инфекция была подтверждена только у 96. Ситуации, когда люди заражаются из-за медицинской ошибки, например после переливания крови ВИЧ-положительного, очень редки. В России фиксируют в среднем всего 8 таких случаев за год [1, 3, 4].

Среди имеющих положительный статус в России преобладают мужчины: 2/3 от всех зарегистрированных случаев. Самый опасный возраст – 40–44 года: 3,5% от всех, у кого выявили вирус. У женщин его чаще всего обнаруживают в возрасте 35–39 лет: 2% всех случаев. До появления антиретровирусной терапии средняя продолжительность жизни ВИЧ-положительного составляла около 11 лет с момента инфицирования. Сейчас пациент может прожить столько, сколько в среднем живет человек. Средняя продолжительность жизни в России в 2024 г. составляет 73,2 года [1, 5, 6].

В 2023 г. антиретровирусную терапию получали 58,8% ВИЧ-положительных людей. У 74,4% россиян, которые получали лекарства, вирусная нагрузка была подавлена [7].

С каждым годом вирус «стареет»: если в начале 2000 гг. 87% ВИЧ-положительных получили диагноз в возрасте от 15 до 29 лет, то к 2010 г. эта доля снизилась до 44%. В 2023 г. около 68,9% выявленных людей с ВИЧ – это россияне в возрасте 30–49 лет. На молодежь 15–20 лет сегодня приходится всего 0,7% диагнозов. Для сравнения: в 2000 г. их было 24% [1].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – возбудитель, передающийся преимущественно половым путем, вызывающий целый спектр заболеваний с генитальной и экстрагенитальной локализацией. На настоящий момент изучено более 200 типов вируса, которые разделены на группы низкого и высокого онкогенного риска [8]. Стойкая вирусная инфекция, высокая вирусная нагрузка, персистирующая более двух лет, в организме вызывает практически все виды рака шейки матки. Генотипы ВПЧ 16 и 18 – 70% случаев рака шейки матки в мире, остальные генотипы – анальный рак, рак вульвы, ротоглотки, влагалища и полового члена. ВПЧ типа 6 и 11 вызывают более чем в 90% случаев аногенитальные бородавки. Презерватив не защищает от заражения вследствие высокой контагиозности вируса [9].

У людей с ВИЧ, даже при эффективном лечении антиретровирусной терапией, повышен риск заражения ВПЧ, носительства нескольких типов ВПЧ, повышена частота заболеваний, связанных с ВПЧ, в том числе более быстрое прогрессирование до злокачественных опухолей [10]. К повышенным рискам относят: частую смену половых партнеров; отсутствие барьерных средств контрацепции при занятии сексом; практикование однополых связей [11]. Перечисленные риски

аналогичны и при заражении ВИЧ. Метаанализ данных о женщинах, живущих с ВИЧ, в странах с низким и средним уровнем дохода показал, что распространенность ВПЧ составляет 51% при рассмотрении только типов высокого риска [12]. У мужчин, практикующих секс с мужчинами и живущих с ВИЧ, – самая высокая распространенность ВПЧ 16 и анального ВПЧ, независимо от типа. Однако основные факторы инфицирования связаны с дисфункцией В-клеток, Т-клеток и NK-клеток; постоянного воспаления и аномалий эпителия слизистой оболочки [13–15].

Молекулярные взаимодействия между вирусами ВИЧ и ВПЧ до конца не изучены, но было предложено несколько теорий. Во-первых, в моделях *in vitro* ВИЧ повышает экспрессию онкогенов E6 и E7 ВПЧ. Во-вторых, ВИЧ-инфекция вызывает иммуносупрессивный статус, снижая уровень CD4+ лимфоцитов и нарушая активацию дендритных клеток и активность CD8+ лимфоцитов. Активность CD8+ лимфоцитов может играть ключевую роль в ликвидации эпителиальных клеток, инфицированных ВПЧ [45]. Кроме того, инфильтрация CD8+ лимфоцитов при плоскоклеточном раке, связанном с ВПЧ, может улучшить прогноз заболевания. Таким образом, активность ВИЧ в отношении как CD4+, так и CD8+ лимфоцитов может снижать выведение из организма инфицированных ВПЧ эпителиальных клеток и способствовать нарушению регуляции клеточного цикла [16–18].

Многие исследователи сообщают о более низкой распространенности ВПЧ-инфекции шейки матки у женщин, получающих антиретровирусную терапию, по сравнению с пациентами, не получающими лечение. Метаанализ, в котором приняли участие 6500 женщин, инфицированных ВИЧ, показал более низкую распространенность ВПЧ-инфекции в объединенном анализе, чем у тех, кто не получал антиретровирусную терапию (с коэффициентом риска 0,82). Кроме того, в обсервационном исследовании, проведенном в Кении, также сообщалось, что более длительная продолжительность антиретровирусной терапии была связана с более низкой распространенностью ВПЧ-инфекции всех генотипов ВПЧ, в частности ВПЧ типа 16 (с коэффициентом относительного риска 0,90 и 0,87 соответственно). Это может быть связано с улучшением иммунного контроля и очищением от ВПЧ-инфекции шейки матки у женщин, получающих антиретровирусную терапию, изменениями в рискованном сексуальном поведении или их сочетанием [19, 20].

В настоящее время во всем мире зарегистрированы три вакцины от ВПЧ, вакцинация от ВПЧ внесена в календарь Всемирной организации здравоохранения [1]:

- девятивалентная вакцина от ВПЧ против 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58-го генотипов «Гардасил-9»;
- четырехвалентная вакцина от ВПЧ против 6, 11, 16, 18-го генотипов «Гардасил-4»;
- бивалентная вакцина от ВПЧ против 16 и 18-го генотипов «Церварикс».

В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрированы «Гардасил-4» и «Церварикс».

Вакцины доказали свою исключительную безопасность, эффективность и действенность у здоровых иммунокомпетентных молодых людей. Стандартные режимы вакцинации для девочек и мальчиков в возрасте 9–14 лет уже сокращены с первоначально лицензированных трех доз до двух, и в настоящее время проводятся исследования с применением только лишь одной дозы [5]. Однако ВИЧ часто снижает восприимчивость к вакцинам и их эффективность [2, 6]. Даже у пациентов, получавших антиретровирусную терапию, наблюдаются специфические дефекты в памяти Т-хелперов, что приводит к снижению реакции В-клеток. Эти дефекты можно устранить *in vitro* с помощью определенных стимулирующих факторов (например, антиинтерлейкина-2, антиинтерлейкина-21) [6, 7].

Материалы и методы: литературный обзор включает в себя анализ научных работ из баз данных PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и GoogleScholar, с использованием поисковых терминов «ВИЧ», «ВПЧ», «вакцинация».

Вакцинация против ВПЧ при ВИЧ-носительстве

Плацебо-контролируемое исследование эффективности «Гардасил» у взрослых старше 27 лет в профилактике анального рака было преждевременно прекращено из-за отсутствия результата. В исследовании приняли участие 575 человек из США (82% мужчин, средний возраст 47 лет, средний уровень CD4 – 606, 88% с вирусной нагрузкой <200 копий/мл) для получения вакцины «Гардасил-4» или плацебо в соотношении 1:1, с учетом пола и наличия анальной биопсии с высоким уровнем злокачественности. Целью исследования было предотвратить заражение новыми штаммами ВПЧ с помощью вакцинации, отследить динамику в заболевании. Эффективность вакцинации для профилактики заражения новыми штаммами составила 22%, что не является значимым показателем, но показала хорошие результаты против появления новых очагов в ротоглотке (88%). Была отмечена высокая исходная серопозитивность к ВПЧ, что позволяет предположить, что эффективность могла быть снижена из-за распространенных субклинических/латентных инфекций, не выявленных при включении в исследование. Можно предположить, что вакцинация на этапе интраэпителиальных поражений высокой степени злокачественности не целесообразна [21–23].

В канадском исследовании приняли участие 304 ВИЧ-инфицированных девочек и женщин в возрасте от 9 до 65 лет (средний возраст 39 лет, среднее значение CD4 – 500, с вирусной нагрузкой <50 копий/мл), которые получили 3 дозы вакцины «Гардасил» по схеме 0–2–6 мес. Все 3 дозы вакцины получили 266 (95,3%) человек, 7 (2,5%) человек получили 2 дозы, а 6 (2,2%) человек получили 1 дозу; 25 испытуемых не захотели продолжать участие в исследовании. На начальном этапе наиболее часто выявляемыми типами ВПЧ были ВПЧ 16 (10,3%), ВПЧ 52 (9,1%) и ВПЧ 45 (7,1%). ВПЧ ге-

нотипа 18 был выявлен только у 5,6% участников. В группе сравнения средний возраст составил 37 лет, критериями отбора были: персистирующий ВПЧ, ВПЧ-ассоциируемые заболевания наружных половых органов или шейки матки. Было установлено, что вакцина безопасна и обладает высокой иммуногенностью. На последнем скрининге: частота выявлений новыми штаммами ВПЧ составила 19%, в группе сравнения – 15%, что дает основание предположить высокую эффективность вакцинации. Важным фактом нужно признать влияние уровня CD-4, количества вирусных частиц на выработку иммунного ответа, приверженность схеме вакцинации, отягощенности гинекологического анамнеза в случае генитального поражения [24–26].

Принято к публикации исследование эффективности вакцины «Гардасил» и уровней антител к ВПЧ у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными и неинфицированными матерями. Это была наблюдательная группа (а) детей, инфицированных ВИЧ при рождении (n=310), и (б) детей, подвергшихся воздействию ВИЧ при рождении, но не инфицированных (n=148), 90% и 78% соответственно из которых получили вакцину «Гардасил». Средний возраст при введении первой дозы составили: а=13,7 года; б=12,4 года. 40% (а) против 16% (б) получили как минимум 2 дозы вакцины, а женщины чаще получали полный курс из 3 доз (46% в «а» и 14% в «б») по сравнению с 6% и 0% мужчин в «а» и «б». Сероконверсия к ВПЧ генотипов 6, 11, 16 и 18 произошла у 83%, 84%, 90% и 62% из 310 вакцинированных подростков с ВИЧ по сравнению с 94%, 96%, 99% и 87% из 148 вакцинированных подростков без ВИЧ соответственно. При анализе данных о вакцинированных детях с ВИЧ, получавших 3 дозы вакцины против ВПЧ, сероконверсия через месяц после введения третьей дозы не отличалась от показателей у здоровых детей из контрольной группы. Однако последующее наблюдение в течение 72 нед показало более быстрое снижение уровня антител, чем у здоровых детей, в отношении ВПЧ типов 6 и 18. При дальнейшем наблюдении за этой группой было отмечено снижение уровня антител к ВПЧ 6, 11 и 16 на 50–70% и к ВПЧ 18 на 89% в период со 2-го по 4–5-й год. Клиническая значимость этого снижения уровня антител не ясна, поскольку считается, что уровень антител, вырабатываемых вакциной, значительно превышает необходимый для защиты [27–30].

В исследовании приняли участие 200 женщин, 65 из которых были ВИЧ-положительными, а 135 – ВИЧ-отрицательными. Их возраст составлял от 18 до 80 лет (средний возраст 35,12). ВПЧ был обнаружен у 36,9% (24/65) ВИЧ-положительных женщин, в то время как в группе женщин, не инфицированных ВИЧ, ВПЧ был обнаружен у 4,5% (6/135). ВПЧ высокого риска был обнаружен у 13 из 65 (19,97%) ВИЧ-положительных женщин, а ВПЧ низкого риска – у 11 из 65 (16,92%). Среди типов ВПЧ высокого риска (HR) были обнаружены ВПЧ 18 (6,15%), ВПЧ 16 (4,62%), ВПЧ 58 (3,07%), ВПЧ 45 (3,07%), ВПЧ 68 (1,53%) и ВПЧ 33 (1,53%). ВПЧ 11 низкого риска был наиболее распространенным типом

ВПЧ в исследовании (6,15%), за ним следовали ВПЧ 6 (4,61%), ВПЧ 61 (1,54%), ВПЧ 54 (1,54%) и ВПЧ 55 (3,07%). Инфекция, вызванная ВПЧ, чаще наблюдалась у пациентов с низким уровнем CD4+ по сравнению с пациентами с более высоким уровнем CD4+. У ВИЧ-инфицированных женщин с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 клеток/мм³ риск заражения ВПЧ в три раза выше [31, 32].

Все эти исследования, посвященные эффективности вакцин против ВПЧ при ВИЧ, отражают состояние пациентов, получавших лечение в соответствии со старыми стандартами. То есть 78% испытуемых с ВИЧ родились до 1998 г., а средний уровень CD4 в канадском исследовании среди женщин составлял 230, а в исследовании США и Бразилии – 256. Неизвестно, будет ли вакцина против ВПЧ более эффективной у пациентов, начавших антиретровирусную терапию сразу после постановки диагноза, с низкой вирусной нагрузкой [33–35].

Было проведено несколько исследований, изучающих иммуногенность вакцин против ВПЧ у людей с ВИЧ, и в целом наблюдается некоторое снижение уровня антител к ВПЧ по сравнению с ВИЧ-отрицательными субъектами. Более высокая иммуногенность наблюдается при контролируемой репликации ВИЧ и при отсутствии явного иммунодефицита. Некоторые данные свидетельствуют о некотором снижении стойкости антител, хотя сообщалось о скромных ответах В-клеток памяти после выхода из «Гардасил» до 4–5 лет [36–38].

Альтернативой вакцине против ВПЧ «Гардасил-4» является «Церварикс», двухвалентная вакцина против ВПЧ 16 и 18-го типов, в которой используется адъювант ASO₄, комбинация традиционных адъювантных квасцов и агонист монофосфорилипид А. Исследование, проведенное в Швеции, показало превосходную иммуногенность «Церварикс» по сравнению с «Гардасил-4» при ВИЧ [15, 16]. Девяносто один ВИЧ-инфицированный пациент (61 мужчина, 30 женщин, средний уровень CD4 – 590, 88% принимают антиретровирусные препараты) были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группы, получающие вакцину «Церварикс» или «Гардасил-4». У всех, получавших «Церварикс», через 1 год был выявлен сероконверсионный ответ на ВПЧ 16 и ВПЧ 18; более 95% получавших «Гардасил-4» имели сероконверсионный ответ на ВПЧ 11 и 16, а 73% – на ВПЧ 18-го типа. Обе вакцины вызывали выработку перекрестно-реактивных антител (анализ на псевдовироны Lumipex), причем у женщин их было больше, чем у мужчин, но спектр был шире у «Церварикс» (31, 33, 35, 45, 56, 58), чем у «Гардасил-4» (31, 35, 73) [39–41].

Иммунный ответ у женщин с ВИЧ аналогичен ответу у женщин без ВИЧ. Как ВИЧ-негативные, так и ВИЧ-инфицированные женщины были рандомизированы в соотношении 1:1 на «Церварикс» или «Гардасил». Через 24 мес «Церварикс» превосходил «Гардасил» у ВИЧ-положительных женщин по эффективности в отношении ВПЧ 16 в 2,74 раза (95% доверительный интервал 1,83–4,11) и ВПЧ-18 в 7,44 (4,79–11,54) раза по

среднему геометрическому титру антител. Анализ CD4-клеток и В-клеток памяти проводился в течение 12 мес [42].

Данные, свидетельствующие о том, что вакцины с агонистами в качестве адъювантов могут вызывать более сильный ответ у пациентов с ВИЧ, согласуются с описанием того, что специфические дефекты в функции памяти Т-фолликулярных хелперных клеток при ВИЧ могут быть устранены 19TLR9. Рандомизированное контролируемое исследование Engerix (вакцины против гепатита В с адъювантом из квасцов) в сравнении с Engerix+ адъювантом при ВИЧ также показало более высокую иммуногенность вакцины с адъювантом TLR9. Эти данные, демонстрирующие более высокую иммуногенность вакцины с дополнительным адъювантом TLR-агонистом при ВИЧ по сравнению с классической вакциной с адъювантом из квасцов, согласуются с данными, полученными при использовании различных вакцин против вируса гепатита В (HBV) при ВИЧ. Использование Fendrix (адъювантной вакцины против гепатита В ASO₄) улучшает реакцию на вакцину при ВИЧ [43, 44].

Однако очевидным недостатком является то, что «Церварикс» не содержит антител к ВПЧ 6 и 11-го типов. Интересно, что «Церварикс», как было показано, вызывает перекрестную реактивность у здоровых девочек/женщин с эффективностью вакцины 34,5% против персистирующего ВПЧ 6 и 11-го типов через 48 мес, а также снижает частоту остроконечных кондилом у молодых девушек в ходе динамичных наблюдений [45, 46, 48]. Отсутствие надежной защиты от аногенитальных бородавок и ВПЧ 6 и 11-го типов можно преодолеть с помощью смешанного графика вакцинации, с начальной вакцинацией «Церварикс» [32, 33]. Например, «Церварикс»/«Гардасил»/«Церварикс» или «Церварикс»/«Церварикс»/«Гардасил». Последние данные свидетельствуют о том, что такие смешанные схемы вакцинации против ВПЧ действительно безопасны, эффективны и вызывают надежную выработку антител [49–51].

Заключение

По данным исследований, отсутствие ВИЧ-инфекции является хорошим прогностическим признаком выработки антител после вакцинации от ВПЧ. Так, риск заражения ВПЧ вакцинированных женщин без ВИЧ меньше риска заражения женщин с ВИЧ в 12 раз.

Низкий уровень вирусной нагрузки важен для успешной выработки антител, а для их длительного поддержания в высоком титре необходимо представить альтернативные схемы вакцинаций – с увеличением количества доз или дозы вакцины. В дальнейшем будет целесообразно придерживаться комбинации из нескольких вакцин против ВПЧ и обязательной вакцинации от вируса гепатита В для комплексного улучшения иммунного ответа. При выборе вакцины стоит понимать, что вакцина «Церварикс», не содержащая АТ к ВПЧ 6 и 11-го типов, активнее способствовала выработке антител, чем вакцина «Гардасил».

Эффективность вакцины «Гардасил» у мужчин показала действительно низкие значения – только у 22% пациентов выявлялся достаточный уровень антител, что дает возможность определить новый вектор для дальнейших исследований.

Также более ранняя вакцинация на примере исследования с участием детей показала действительно достойные результаты, определяющие во многом важность возраста как критерия при составлении прогноза.

Таким образом, на наш взгляд, иммуносупрессия ВИЧ-инфицированных людей оказывает большое влияние на эффективность вакцинации, но при особом графике вакцинации, увеличении дозы вакцины, сни-

жении вирусной нагрузки можно выработать достаточный иммунный ответ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Вклад в концепцию и сбор данных – В.Б. Калиберденко, Э.Р. Кулиева. Вклад в сбор данных – А.А. Горлов, Ш. Кулантхаивел. Вклад в анализ данных и выводы – В.С. Бетер, Т.С. Пронькина. Вклад в подготовку рукописи – Э.Р. Загидуллина, Н.К. Плаксина.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Калиберденко Виталий Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190; Scopus Author ID: 57211323024

Горлов Александр Александрович – ассистент кафедры внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: alexander_gorloff@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6597-8550

Кулиева Эльвина Рустамовна – ассистент кафедры внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: elvinaemir20@gmail.com; ORCID: 0009-0008-1130-7709

Кулантхаивел Шанмугарадж – ассистент кафедры внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; лечащий врач, многопрофильная больницы Нараяна: Кавиндапади, Эроде, Тамилнад, Индия. E-mail: kshanmugaraj1997@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5747-2883

Бетер Виктория Сергеевна – студентка, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vfridman926@gmail.com; ORCID: 0009-0009-9054-7926

Загидуллина Эмилия Рафилевна – студентка, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Пронькина Татьяна Сергеевна – студентка, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: ytochkakryakrya@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4936-5088

Плаксына Надежда Константиновна – студентка, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: plaksina-03-03@mail.ru; ORCID: 0009-0005-4427-020X

Поступила в редакцию: 18.03.2025

Поступила после рецензирования: 31.03.2025

Принята к публикации: 03.04.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vitaly B. Kaliberdenko – Cand. Sci. (Med.), Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vit_boris@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1693-3190

Alexander A. Gorlov – Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: alexander_gorloff@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6597-8550

Elvina R. Kulieva – Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: elvinaemir20@gmail.com; ORCID: 0009-0008-1130-7709

Kulanthaivel Shanmugaraj – Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University; Naarayani Multi Speciality Hospital: Kavindapadi, Erode, Tamilnadu, India. E-mail: kshanmugaraj1997@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5747-2883

Victoria S. Beter – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vfridman926@gmail.com; ORCID: 0009-0009-9054-7926

Emiliya R. Zagidullina – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: m.igarasi@yandex.ru; ORCID: 0009-0005-9693-5461

Tatiana S. Pronkina – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: ytochkakryakrya@gmail.com; ORCID: 0009-0006-4936-5088

Nadezhda K. Plaksina – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: plaksina-03-03@mail.ru; ORCID: 0009-0005-4427-020X

Received: 18.03.2025

Revised: 31.03.2025

Accepted: 03.04.2025



Оригинальная статья

Влияние консервативного лечения с применением противовоспалительного геля на ткани пародонта и местный цитокиновый профиль пациентов с хроническим пародонтитом

Н.Б. Петрухина¹✉, И.М. Рабинович², М.В. Снегирев², М.В. Салтовец³¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва, Россия;² ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия;³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉nataliastom@gmail.com

Аннотация

Цель. Изучить влияние консервативного лечения с применением геля Холисал на состояние тканей пародонта и местный цитокиновый профиль пациентов с пародонтитом.

Материалы и методы. В исследование включено 40 пациентов в возрасте от 35 до 52 лет обоего пола с диагнозом хронического пародонтита средней тяжести в фазе обострения, которые рандомно были разделены на две группы по 20 человек. В основной группе проводили 14-дневный курс консервативной терапии с применением геля с холина салицилатом и цеталкония хлоридом, а в контрольной группе – использовали гель с хлоргексидином и метронидазолом по той же схеме. Оценка эффективности лечения основывалась на показателях пародонтального статуса и содержания цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-10 в экссудате пародонтальных карманов.

Результаты. В основной группе эффективность лечения была выше, чем в контрольной группе, о чем свидетельствовали более высокие показатели редукции индексов Green–Vermillion и Muhlemann–Cowell (различия между группами статистически достоверны, $p < 0,001$ по критерию Манна–Уитни). У пациентов основной группы после курса лечения произошло статистически значимое изменение такого показателя, как величина потери пародонтального прикрепления (с $5,14 \pm 0,56$ до $3,86 \pm 0,33$ мм, $p < 0,001$ по критерию Вилкоксона), тогда как в контрольной группе этот показатель изменился недостоверно (с $5,37 \pm 0,45$ до $5,15 \pm 0,29$ мм, $p > 0,05$ по критерию Вилкоксона). После курса лечения в основной группе произошли более выраженные изменения местного цитокинового профиля: уровень ИЛ-1 β снизился на 48,7%, ФНО- α – на 40,5%, ИЛ-6 – на 43,5%. В контрольной группе произошло снижение содержания ИЛ-1 β на 18,5%, ФНО- α – на 19,5%, а уровень ИЛ-6 достоверно не изменялся. Содержание ИЛ-10 за период исследования не изменилось ни в одной из групп ($p > 0,05$ по критерию Вилкоксона).

Выводы. Использование геля с холина салицилатом и цеталкония хлоридом оказывает существенное влияние на местный цитокиновый профиль при пародонтите, значимо снижая содержание провоспалительных цитокинов, что обуславливает выраженный противовоспалительный эффект.

Ключевые слова: хронический пародонтит, цитокины, патогенез пародонтита, редукция пародонтологических индексов.

Для цитирования: Петрухина Н.Б., Рабинович И.М., Снегирев М.В., Салтовец М.В. Влияние консервативного лечения с применением противовоспалительного геля на ткани пародонта и местный цитокиновый профиль пациентов с хроническим пародонтитом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (9): 130–136. DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00686

Original Article

Influence of conservative treatment using anti-inflammatory topical drug on periodontal tissues and local cytokine profile of patients with chronic periodontitis

Natalia B. Petrukhina¹✉, Ilya M. Rabinovich², Mikhail V. Snegirev², Maria V. Saltovets³¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;² National Medical Research Center for Dental and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia;³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉nataliastom@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. To study the effect of conservative treatment using Cholisal gel on the condition of periodontal tissues and the local cytokine profile of patients with periodontitis.

Materials and methods. The study included 40 patients of both sexes aged 35 to 52 years diagnosed with moderate chronic periodontitis in the acute phase, who were randomly divided into two groups of 20 people. The main group underwent a 14-day course of conservative therapy using gel with choline salicylate and cetalkonium chloride, and the control group used a gel with chlorhexidine and metronidazole according to the same scheme. Evaluation of treatment effectiveness was based on periodontal status indicators and the content of IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 cytokines in the exudate of periodontal pockets.

Results. In the main group, where a course of conservative therapy with the use of gel with choline salicylate and cetalkonium chloride was carried out, the effectiveness of treatment was higher than in the control group, as evidenced by higher reduction rates of the Green–Vermillion and Mühlemann–Cowell indices (differences between groups are statistically significant, $p < 0.001$ according to the Mann–Whitney criterion). In patients of the main group, after the course of treatment, there was a statistically significant change in such an indicator as the amount of periodontal attachment loss (from 5.14 ± 0.56 to 3.86 ± 0.33 mm, $p < 0.001$ according to the Wilcoxon criterion), while in the control group this indicator changed insignificantly (from 5.37 ± 0.45 to 5.15 ± 0.29 mm, $p > 0.05$ according to the Wilcoxon criterion). After the course of treatment, more pronounced changes in the local cytokine profile occurred in the main group: the level of IL-1 β decreased by 48.7%, TNF- α by 40.5%, IL-6 by 43.5%. In the control group, the content of IL-1 β decreased by 18.5%, TNF- α by 19.5%, and the level of IL-6 did not change significantly. The content of IL-10 did not change during the study period in any of the groups ($p > 0.05$ according to the Wilcoxon test).

Conclusions. The use of the gel with choline salicylate and cetalkonium chloride has a significant effect on the local cytokine profile in periodontitis, significantly reducing the content of proinflammatory cytokines, which causes a pronounced anti-inflammatory effect.

Keywords: chronic periodontitis, cytokines, pathogenesis of periodontitis, reduction of periodontal indices.

For citation: Petrukhnina N.B., Rabinovich I.M., Snegirev M.V., Saltovets M.V. Influence of conservative treatment using anti-inflammatory topical drug on periodontal tissues and local cytokine profile of patients with chronic periodontitis. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (9): 130–136 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.9.00686

Введение

Пародонтит – это хроническое воспалительное заболевание, которое приводит к деструкции периодонтальной связки и альвеолярной кости. Его высокая распространенность во всем мире является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая остается до конца нерешенной [1]. В своей тяжелой форме, которая, по данным Всемирной организации здравоохранения, поражает 19% взрослых людей [2], пародонтит не только вызывает потерю зубов, но и оказывает влияние на общее здоровье [3], увеличивая риск сердечно-сосудистой патологии [4, 5], неблагоприятных исходов беременности [6], ревматоидного артрита и других заболеваний [7].

Несмотря на существенный прогресс в понимании патогенеза пародонтита, до сих пор существуют пробелы в знаниях о механизмах развития этого заболевания. В то же время знание этих аспектов необходимо ученым и врачам для разработки эффективных методов лечения [8, 9].

В настоящее время доказано участие в патогенезе пародонтита полимикробной дисбиотической биопленки, включающей в себя целый ряд пародонтопатогенных микроорганизмов. Согласно современной концепции, оральный дисбиоз рассматривается как предопределяющий фактор возникновения пародонтита, действующий в условиях нарушения иммунного ответа организма и отягощающих факторов внешней среды. В результате полимикробной синергии и дисбиоза нарушается экологически сбалансированное взаимодействие биопленки с организмом хозяина [10, 11].

Несколько видов бактерий, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, играют важную роль в патогенезе пародонтита из-за наличия множественных факторов вирулентности. Пародонтопатогены продуцируют целый ряд веществ, оказывающих непосредственное токсическое воздействие на ткани пародонта с последующим развитием воспалительных и иммунопатологических реакций, а также способны к глубокой инвазии в ткани и кровеносное русло [12, 13].

После бактериального воздействия активируется врожденный иммунный ответ, который представляет собой первую линию защиты организма. Для устранения патогенов запускается воспалительный процесс, в

очаг воспаления мигрируют иммунокомпетентные клетки, активируются фибробласты, макрофаги и моноциты, что приводит к высвобождению и накоплению в тканях пародонта молекул окислительного стресса и провоспалительных цитокинов [14].

Активация врожденного иммунитета человека имеет решающее значение для первоначального ответа на микробные патогены, которые нарушают нормальный симбиоз между микробным сообществом и тканями полости рта. Если причина воспаления в ходе этого ответа устраняется, то происходит разрешение воспалительного процесса с участием противовоспалительных цитокинов, основными функциями которых являются контроль медиаторов воспаления и репарация поврежденных тканей. Если иммунный ответ организма хозяина нарушается (либо из-за того, что он подрывается микробным сообществом, либо из-за имеющихся иммунорегуляторных дефектов), тогда он становится неэффективен в сдерживании роста бактерий и инактивации их патогенных факторов [15].

При нарушении иммунного ответа организма хозяина может создаваться самоподдерживающийся патогенный цикл, в котором дисбиоз и воспаление усиливают друг друга, образуя положительную обратную связь [16, 17]. Продукты распада тканей используются дисбиотической микробиотой в качестве питательных веществ, а образующиеся в ходе деструкции тканей поддесневые ниши являются укрытием для анаэробной пародонтопатогенной микрофлоры. Основные патогены, колонизации которых способствуют другие представители дисбиотического микробного сообщества, чрезмерно активируют ответную воспалительную реакцию и вызывают разрушение тканей пародонта.

Немаловажная роль в повреждении тканей при пародонтите заключается в гиперпродукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [18].

ИЛ-1 β является инициатором цитокинового каскада в тканях пародонта, способствуя выбросу других медиаторов воспаления. ИЛ-1 β активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, активирует фагоцитоз, уничтожает бактерии и чужеродные клетки. При пародонтите ИЛ-1 β является одной из причин повреждения тканей за счет стимуляции выброса лизосомальных ферментов – металлопротеиназ,

Таблица 1. Распределение пациентов на основную и контрольную группы Table 1. Distribution of patients into index and control groups				
Показатель	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Абсолютное число (% от общего числа участников в группе)	9 (45,0)	11 (55,0)	6 (30,0)	14 (70,0)
Средний возраст (в годах), M±m	42,6±2,5	39,7±4,7	45,3±3,8	41,4±4,5

которые разрушают внеклеточный матрикс; выработки простагландина E2 фибробластами и остеобластами; усилении экспрессии факторов дифференцировки и активации остеокластов [19].

К медиаторам острой фазы воспаления при пародонтите относится ФНО-α. Это плеiotропная молекула, которая синтезируется антигенпрезентирующими клетками, такими как макрофаги. ФНО-α играет центральную роль в иммунном ответе, процессах воспаления и апоптоза, вызывая хемотаксис и активацию нейтрофилов, а также активируя Т-клетки и фибробласты. При хроническом пародонтите провоспалительные цитокины ФНО α и ИЛ-1β способствуют распространению воспалительного фронта в более глубокие области соединительной ткани, вызывая потерю пародонтального прикрепления, активацию остеокластов и последующую потерю костной массы [20].

ИЛ-6 задействован в ряде физиологических и патологических процессов, включая реакцию на травму и инфекцию, а также участвует в развитии и прогрессировании воспаления. Получены доказательства участия ИЛ-6 в патогенезе заболеваний пародонта – в частности, в синергизме с цитокинами острой фазы воспаления он индуцирует разрушение костной ткани [21].

К цитокинам противовоспалительной группы относится ИЛ-10, который секретируется моноцитами и некоторыми субпопуляциями активированных Т- и В-лимфоцитов, включая Т-хелперы 2-го типа. Этот цитокин способствует разрешению процесса воспаления в тканях пародонта, поскольку является антагонистом провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α [22].

При хроническом пародонтите чрезмерно активированный иммунный ответ смещает баланс цитокинов в сторону преобладания цитокинов провоспалительной группы, что приводит к прогрессированию воспаления и повреждению тканей [23–26]. При участии воспалительных медиаторов и ферментов, таких как простагландины и матриксные металлопротеиназы, происходит разрушение коллагеновых волокон периодонтальной связки, а привлечение и дифференциация остеокластов приводят к деструкции костных структур пародонта. Неконтролируемое воспаление препятствует заживлению тканей, поэтому крайне важно разработать новые стратегии лечения пародонтита, которые способны модулировать воспалительную реакцию [27].

Имеющиеся сегодня на стоматологическом рынке медикаментозные средства для консервативного лечения пациентов с заболеваниями пародонта чрезвычайно многочисленны. Наиболее часто применяются местные средства с антимикробным действием, однако при вы-

раженном воспалительно-деструктивном процессе в тканях пародонта они недостаточно эффективны [28, 29]. Во-первых, они направлены лишь на устранение пародонтопатогенной микрофлоры, но не оказывают влияния на иммунный ответ организма человека [30]. Во вторых, длительное применение в пародонтологической практике таких антимикробных средств, как хлоргексидин и метронидазол, способствует появлению микроорганизмов с лекарственной устойчивостью к этим препаратам [31].

Более эффективным подходом к лечению заболеваний пародонта является применение комбинированных препаратов, имеющих в своем составе несколько активных компонентов с разными механизмами действия. Одним из таких препаратов является стоматологический гель Холисал, который уже хорошо зарекомендовал себя в лечении заболеваний слизистой оболочки рта и тканей пародонта [32–35]. В его состав входит антимикробный компонент – цеталкония хлорид, обладающий активностью против бактерий, вирусов и грибов, а также холина салицилат (нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП), который при местном применении быстро всасывается через слизистую оболочку и оказывает противовоспалительное действие.

За счет комбинированного состава гель Холисал не только подавляет пародонтопатогенную микрофлору, но и оказывает положительное влияние на иммунный ответ, блокируя циклооксигеназный путь воспаления, снижая активность макрофагов и нейтрофилов и уменьшая секрецию провоспалительных медиаторов. Такие характеристики являются существенными преимуществами геля Холисал по сравнению с местными лекарственными средствами этиотропного действия.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния консервативного лечения с применением геля Холисал на состояние тканей пародонта и местный цитокиновый профиль пациентов с пародонтитом.

Материалы и методы

В клиническое исследование было включено 40 пациентов в возрасте от 35 до 52 лет обоего пола с диагнозом хронического пародонтита средней тяжести в стадии обострения.

На этапе отбора участников выполнялся сбор жалоб и анамнеза для постановки диагноза и исключения тяжелой соматической патологии; осуществлялся осмотр полости рта врачом-стоматологом для оценки пародонтального статуса пациента; проводилось рентгенологическое исследование – ортопантомография – с целью определения степени тяжести деструктивных изменений костной ткани пародонта.

Рис. 1. Применение геля с холина салицилатом и цеталкония хлоридом в стоматологическом кресле после проведения профессиональной гигиены полости рта.

Fig. 1. Use of gel with choline salicylate and cetalkonium chloride in the dentist's chair after professional oral hygiene.



После формирования выборки пациенты случайным образом были разделены на две группы по 20 человек – основную и контрольную.

Распределение пациентов на группы представлено в табл. 1.

Методы лечения

Всем пациентам в первое посещение проводили обучение правилам гигиены рта и осуществляли профессиональную гигиену.

Пациентам основной группы после профессиональной гигиены наносили на слизистую оболочку десневого края гель с холина салицилатом и цеталкония хлоридом и вводили его в пародонтальные карманы при помощи шприца с тупой канюлей в необходимом количестве с экспозицией 20 мин (рис. 1). На заключитель-

ном этапе наносили исследуемый гель в качестве пародонтальной повязки. Затем пациентам назначали применение геля в домашних условиях ежедневно 3 раза в день в течение 14 дней.

Пациентам контрольной группы после снятия зубных отложений применяли гель с метронидазолом и хлоргексидином по той же схеме, что и в основной группе.

Оценка эффективности лечения

Для клинической оценки эффективности лечения проводили стоматологическое обследование пациентов до начала лечения и через 14 дней от начала курса консервативного лечения по традиционной схеме. В качестве объективных критериев оценки использовались следующие параметры: величина потери пародонтального прикрепления (в мм), которую определяли с помощью пародонтального зонда от эмалево-цементной границы до дна пародонтального кармана; индекс J.C. Green, J.R. Vermillion (1964); индекс H.R. Mühlemann, S. Son (1971) в модификации C.R. Cowell и соавт. (1975).

Для оценки местного цитокинового профиля проводили иммунологическое исследование экссудата из пародонтальных карманов. Определяли уровни цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α в динамике до и после курса консервативного лечения. Забор материала производили в одних и тех же участках десны с помощью стандартных полосок фильтровальной бумаги, которые вводили в пародонтальный карман на 30 с. Затем помещали материал в пробирку со стерильным физраствором и доставляли в охлажденном состоянии в лабораторию для проведения твердофазного иммуноферментного анализа. Для определения содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α использовали тест системы ИЛ-1бета-ИФА-Бест, ИЛ-6-ИФА Бест, ИЛ-10-ИФА-Бест, альфа-ФНО-ИФА-Бест производства «Вектор-Бест» (Россия) соответственно. Концентрацию цитокинов определяли в пг/мл с использованием фотометра для микропланшетов при длине волны 450 нм.

Статистические методы

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью компьютерной программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). При межгрупповом сравнении показателей использовали критерий Манна-Уитни, при оценке изменения индексов в динамике – критерий Вилкоксона.

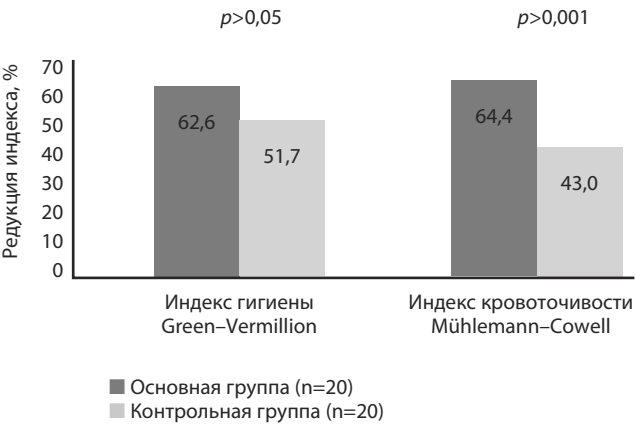
Результаты и их обсуждение

В результате проведенных наблюдений никто из пациентов основной и контрольной групп не был досрочно исключен из исследования. В обеих группах применение препаратов для местного лечения пародонтита не выявило каких-либо побочных реакций.

При объективном обследовании после завершения 14-дневного курса лечения у пациентов обеих групп была выявлена существенная положительная динамика состояния тканей пародонта (табл. 2).

Таблица 2. Индексная оценка состояния пародонта до и после лечения, М±m Table 2. Index estimates of periodontal condition before and after treatment, M±m				
Показатель	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Индекс гигиены Green–Vermillion	2,73±0,12	1,02±0,13*	2,65±0,09	1,28±0,11*
Индекс кровоточивости Mühlemann–Cowell	2,67±0,18	0,95±0,06*	2,58±0,12	1,47±0,15*
Величина потери пародонтального прикрепления, мм	5,14±0,56	3,86±0,33*	5,37±0,45	5,15±0,29
* Статистические различия показателей до и после лечения (по критерию Вилкоксона).				

Рис. 2. Редукция стоматологических индексов в основной и контрольной группах.
Fig. 2. Dental index reduction in the index and control groups.



Сравнительный анализ показателей редукции стоматологических индексов свидетельствовал о том, что в основной группе, где применялся гель Холисал, эффективность лечения была выше по сравнению с группой, где применялся гель с метронидазолом и хлоргексидином (рис. 2).

У пациентов основной группы редукция индекса гигиены Green–Vermillion составила 62,6% ($p<0,001$ по сравнению с исходным уровнем по критерию Вилкоксона), а в контрольной группе – 51,7% ($p<0,001$ по сравнению с исходным уровнем по критерию Вилкоксона).

Снижение значений индекса гигиены в обеих группах обусловлено проведением профессиональной гигиены, обучения пациентов правилам гигиенического ухода за полостью рта и применением в процессе лечения препаратов с антимикробными свойствами. Однако при сопоставлении данных редукции индекса гигиены Green–Vermillion между группами выявлены достоверные раз-

личия ($p<0,05$ по критерию Манна–Уитни). Поскольку схема консервативного лечения в обеих группах была одинаковой и отличались только применяемые лекарственные средства, следовательно, использование в составе комплексного консервативного лечения геля Холисал оказывало более выраженный антимикробный эффект по сравнению с традиционным лекарственным средством.

Но наиболее показательным было различие противовоспалительной эффективности двух изученных препаратов, о которой судили по снижению степени кровоточивости десны. У пациентов основной группы, в которой для консервативной терапии применяли гель Холисал, за период лечения индекс Mühlemann–Cowell снизился на 64,4% ($p<0,001$ по сравнению с исходным уровнем по критерию Вилкоксона), а в контрольной группе – лишь на 43,0% ($p<0,001$ по сравнению с исходным уровнем по критерию Вилкоксона). Различия между группами оказались достоверными ($p<0,001$ по критерию Манна–Уитни).

Более высокая противовоспалительная эффективность геля Холисал по сравнению с антимикробным гелем объясняется наличием в составе геля Холисал не только антимикробного агента, но и нестероидного противовоспалительного средства – холина салицилата. У пациентов контрольной группы противовоспалительный эффект достигался в основном за счет снижения микробной нагрузки на ткани пародонта.

Следует отметить, что у пациентов основной группы после курса лечения произошло статистически значимое изменение такого показателя, как величина потери пародонтального прикрепления (с $5,14\pm0,56$ до $3,86\pm0,33$ мм, $p<0,001$ по критерию Вилкоксона), тогда как в контрольной группе этот показатель изменился недостоверно (с $5,37\pm0,45$ до $5,15\pm0,29$ мм, $p>0,05$ по критерию Вилкоксона). Величина потери пародонтального прикрепления является более предпочтительным

Таблица 3. Содержание цитокинов в экссудате из пародонтальных карманов у пациентов до и после лечения Table 3. Cytokine levels in exudate from periodontal pockets in patients before and after treatment				
Уровень цитокинов, пг/мл	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИЛ-1β	49,5±5,2	25,4±2,9*	46,0±3,7	37,5±3,2*
ФНО-α	23,2±2,5	13,8±0,9*	21,5±2,5	17,3±1,9*
ИЛ-6	6,2±0,7	3,5±0,3*	5,9±0,5	5,4±0,5
ИЛ-10	6,9±0,5	6,3±0,3	7,2±0,2	6,9±0,2
* Статистические различия показателей до и после лечения (по критерию Вилкоксона).				

индикатором активности воспалительного процесса в тканях пародонтита по сравнению с глубиной пародонтального кармана, поскольку учитывает степень рецессии десны.

Исследование показало, что под влиянием курса консервативной терапии у пациентов в обеих группах произошло статистически достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем по критерию Вилкоксона). За период лечения у пациентов основной группы уровень ИЛ-1 β в содержимом пародонтальных карманов снизился на 48,7%, ФНО- α – на 40,5%, ИЛ-6 – на 43,5%. В контрольной группе произошло снижение содержания ИЛ-1 β на 18,5%, ФНО- α – на 19,5%, а уровень ИЛ-6 достоверно не изменялся (табл. 3).

Вместе с тем у пациентов обеих групп после консервативной терапии не произошло существенных изменений в содержании противовоспалительного медиатора ИЛ-10 ($p > 0,05$ по критерию Вилкоксона).

Таким образом, в основной группе эффективность лечения пациентов с пародонтитом была выше, что подтверждается данными клинической оценки состояния пародонта и анализа местного цитокинового профиля. Это может быть объяснено комбинированным фармакологическим действием геля с холина салицилатом и цеталкония хлоридом.

Во-первых, за счет наличия в составе холина салицилата (НПВП) осуществляется блокада циклооксигеназного пути воспаления, что способствует снижению уровня простагландинов и провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α . Противовоспалительный эффект салицилатов обусловлен также ингибированием явлений окислительного стресса; устранением кислородных радикалов; снижением активности синтазы оксида азота; увеличением синтеза липоксина и резолвинов; ингибированием синтеза ядерного фактора NF- κ B, который опосредует разрушение костной ткани [36]. Эти механизмы обуславливают мощные противовоспалительные, антиоксидантные и цитопротекторные эффекты, способствуя разрешению воспаления в тканях пародонта и более выраженному снижению индекса кровоточивости.

Во-вторых, цеталкония хлорид, входящий в состав геля, обладает антимикробной активностью (при электростатическом взаимодействии с анионными группировками на мембранах бактериальных клеток приводит к разрушению мембран и лизису бактерий). Подавление пародонтопатогенной микрофлоры снижает антигенную стимуляцию иммунокомпетентных клеток, способствуя уменьшению секреции ими провоспалительных цитокинов.

Полученные данные подтверждаются результатами предыдущих исследований [37–39]. В результате применения геля с холина салицилатом и цеталкония хлоридом в комплексе консервативного лечения пародонтита устраняются основные представители пародонтопатогенной микрофлоры, достигаются противовоспалительный и обезболивающий эффекты, что позволяет

Рис. 3. Клиническая картина пациента Н. до (а) и после лечения (б) с применением геля с холина салицилатом и цеталкония хлоридом. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.

Fig. 3. Clinical features of patient N. before (a) and after treatment (b) with gel with choline salicylate and cetalkonium chloride. Diagnosis: moderate chronic generalized periodontitis.



предотвратить дальнейшую деструкцию костных структур пародонта и запустить процесс репарации поврежденных тканей.

В заключение приведем 2 клинических случая, демонстрирующих эффективность применения геля с холина салицилатом и цеталкония хлоридом в комплексе консервативного лечения пародонтита.

Клинический случай №1

Пациент Н., 1981 г.р., обратился с жалобами на кровоточивость при чистке зубов и приеме пищи, на периодически появляющуюся ноющую боль в деснах, гиперестезию зубов.

Объективно: десневые сосочки и маргинальная часть десны бледные и отечные, имеются над- и поддесневые зубные отложения, отмечаются множественные рецессии десны в области фронтальных зубов, потеря пародонтального прикрепления до 7 мм, серозно-гнойное отделяемое из пародонтальных карманов (рис. 3, а). Данные рентгенологического обследования указывают на неравномерную костную резорбцию до 1/3–1/2 длины корней зубов. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.

Пациент был включен в основную группу для проведения комплексного консервативного лечения с приме-

Рис. 4. Клиническая картина пациента Е. до (а) и после лечения (б) с применением геля Холисал. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.

Fig. 4. Clinical features of patient E. before (a) and after treatment (b) with Cholisal gel. Diagnosis: moderate chronic generalized periodontitis.



нением геля Холисал по схеме, описанной выше. После завершения 14 дневного курса лечения отмечалось значительное улучшение состояния тканей пародонта: десна бледно-розовая, плотно прилегает к шейкам зубов, отделяемое из пародонтальных карманов отсутствует (рис. 3, б).

Клинический случай №2

Пациент Е., 1988 г.р., основная группа. При первичном обращении жалобы на кровоточивость и припухлость десен, ноющую боль в деснах, нарушение жевания из-за боли и подвижности зубов при приеме пищи. Отмечалось также нарушение общего состояния: слабость, недомогание, раздражительность, плохой аппетит.

При объективном осмотре выявлены отечность и гиперемия слизистой оболочки десны, наличие налета и зубного камня, потеря пародонтального прикрепления до 5 мм, болезненность при пальпации десны, гноетечение из пародонтальных карманов (рис. 4, а). На ортопантограмме определяется неравномерная деструкция костной ткани межзубных перегородок до 1/3–1/2

корней зубов. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести.

Пациент был включен в основную группу для проведения комплексного консервативного лечения с применением геля Холисал, который использовали на стоматологическом приеме после проведения профессиональной гигиены, а затем пациент применял данный препарат самостоятельно в течение 14 дней, как было рекомендовано в протоколе исследования.

После завершения курса лечения пациент отмечал улучшение общего состояния, уменьшение кровоточивости десен, отсутствие болезненных ощущений. При объективном обследовании выявлена существенная регрессия воспалительного процесса в тканях пародонта: уменьшение отека и гиперемии десны, отсутствие отделяемого из пародонтальных карманов (рис. 4, б).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрухина Наталья Борисовна – д-р мед. наук, доц., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)». E-mail: nataliastom@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3840-8127

Рабинович Илья Михайлович – д-р мед. наук, проф., ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». ORCID: 0000-0001-8539-814X

Снегирев Михаил Валентинович – канд. мед. наук, ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». ORCID: 0000-0002-4758-2963

Салтовец Мария Владимировна – канд. мед. наук, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». ORCID: 0000-0003-0673-2555

Поступила в редакцию: 26.06.2025

Поступила после рецензирования: 09.07.2025

Принята к публикации: 17.07.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia B. Petrukhina – Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: nataliastom@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3840-8127

Ilya M. Rabinovich – Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Dental and Maxillofacial Surgery. ORCID: 0000-0001-8539-814X

Mikhail V. Snegirev – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Dental and Maxillofacial Surgery. ORCID: 0000-0002-4758-2963

Maria V. Saltovets – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-0673-2555

Received: 26.06.2025

Revised: 09.07.2025

Accepted: 17.07.2025

XVIII ВСЕРОССИЙСКИЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ



26–28 ноября
2025 года

Рэдиссон Славянская Гостиница
и Деловой Центр
Москва, площадь Евразии, 2



Современная научная программа посвящена последним достижениям в области перинатальной реанимации и интенсивной терапии, применению инновационных методов и технологий, вопросам ранней реабилитации новорожденных.

Модераторами и спикерами выступят авторитетные представители перинатальной медицины в России: анестезиологи-реаниматологи, неонатологи, трансфузиологи, акушеры и гинекологи, кардиологи, а также специалисты смежных клинических дисциплин.

Участники смогут получить навыки проведения реанимационных манипуляций и освоения новых технологий. Теоретические секции, мастер-классы и симуляционно-тренинговые занятия пройдут под руководством ведущих экспертов.



В дни проведения Конгресса пройдет выставка отечественных и зарубежных компаний, на которой участники смогут ознакомиться с современным оборудованием, фармпрепаратами для работы врачей-анестезиологов и неонатологов, а также с профессиональной литературой ведущих медицинских издательств.

Заявка по мероприятию будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для Непрерывного медицинского образования (НМО).



Подробная информация
и регистрация

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



**ContourTM
plus ONE[®]**
КОНТУРTM ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

* Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

** Глюкометры Контур – Лауреат Премии «Марка №1 в России» («Народная марка») 2024 г. в категории «Глюкометры», <https://narodnaya marka.ru/laureaty>

1. Bailey T.S., et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 73643. 2. Katz L.B., et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26. 3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

